



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETERMINACION DE CIERTAS ALTERACIONES  
SANGUINEAS POR INTOXICACION CON MEPROBAMATO**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P r e s e n t a :**

**SERGIO HERNANDEZ MIRANDA**

México, D. F.

1962



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 CON FALLA DE ORIGEN

## INDICE.

	Página
<b>CAPITULO I.</b>	
Objetivo - - - - -	1
Introducción - - - - -	2
Generalidades. - - - - -	3
<b>CAPITULO II.</b>	
Parte Experimental - - - - -	35
Metodología Usada - - - - -	38
<b>CAPITULO III.</b>	
Resultados y Análisis de Resultados - - - -	42
<b>CAPITULO IV.</b>	
Conclusiones - - - - -	54
Comentarios - - - - -	56
<b>BIBLIOGRAFIA</b> - - - - -	58

## OBJETIVOS

- 1) Investigar anomalías en el tejido sanguíneo de farmacodependientes con administración continua de meprobamato.
- 2) Comprobar que estas anomalías o alteraciones las provoca el fármaco para lo cual trataremos de reproducir en conejos las posibles, mediante la administración del meprobamato.

## INTRODUCCION

La toxicología es una rama de la farmacología que se encarga del estudio, descripción y comprensión de los efectos nosivos de sustancias sobre los seres vivos.

Son de sobra conocidos los efectos nosivos que producen en el organismo ciertas sustancias utilizadas indiscriminadamente y en forma permanente.

Algunas de ellas, v.g. el meprobamato provocan dependencia en el organismo que las recibe.

El meprobamato es capaz de provocar trastornos nerviosos, gastro-intestinales, hemáticos y alérgicos<sup>(4)</sup>.

- a) Las manifestaciones nerviosas, que son las más frecuentes - consisten en somnolencia, ataxias, depresión síquica, mareos, cefalea.
- b) Los trastornos gastrointestinales consisten en náuseas, molestias epigástricas, vómitos y diarrea.
- c) Las perturbaciones hemáticas se refieren a la leucopenia, trombocitopenia y aun hipoplasia medular.

## GENERALIDADES

### Generalidades sobre el meprobamato.

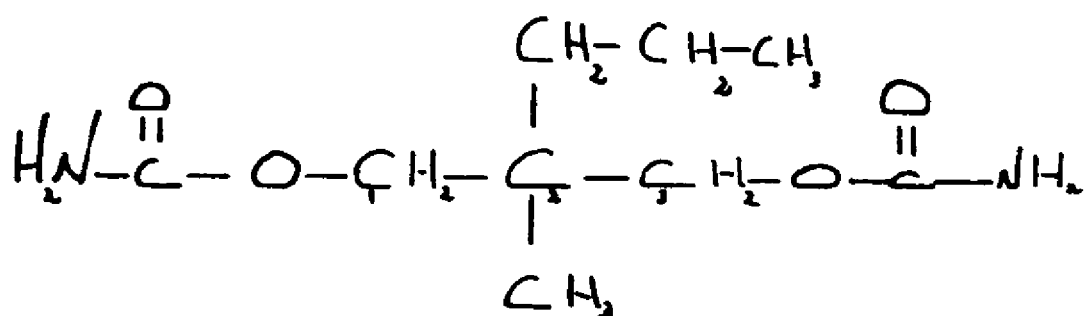
La sicofarmacología rama de la farmacología, clasifica las drogas sicotrópicas, sicofarmacológicas o sicofármacos <sup>(21)</sup> sobre los procesos mentales o emocionales, modificando la actividad síquica.

Delay y Deniker <sup>(17)</sup> proponen una clasificación de las drogas sicotrópicas en tres grupos:

- 1) Sicolépticos o drogas depresoras síquicas.
  - a) Hipnóticos.
  - b) Neurolépticos o Tranquilizantes Mayores.
  - c) Tranquilizantes Menores.
- 2) Sicoanalépticos o drogas sicotrópicas estimulantes.
  - a) Estimulantes síquicos.
  - b) Drogas antidepresivas o timoanalépticos.
- 3) Sicodislépticos o drogas perturbadoras síquicas.
  - a) Alucinógenos o Drogas sicotomiméticas.

El meprobamato está considerado en el grupo como tranquilizante menor. Estas drogas capaces de provocar farmacodependencia, comprenden también las Benzodiazepinas, los propanodiolos y dibenzociclooctadienos, los tranquilosedantes o tranquilizantes menores <sup>(38)</sup>, son utilizados en pacientes con neurosis <sup>(19)</sup>, sobre todo cuando existen tensión y ansiedad; producen manifestaciones nerviosas somáticas, especialmente relajación muscular y sedación <sup>(20)</sup>.

De acuerdo a su naturaleza química el meprobamato pertenece al grupo de los propanodiolos alifáticos <sup>(4)</sup> (Figura 1). Dicha droga posee los hidroxilos alcohólicos bloqueados por esterilización con ácido carbónico-dicarbonato-, lo que confiere a la sustancia cierta estabilidad en el organismo y le otorga potentes efectos depresores centrales <sup>(14)</sup>. (Figura 2).



Membamato (Asid)

2-metil-2-n-propil

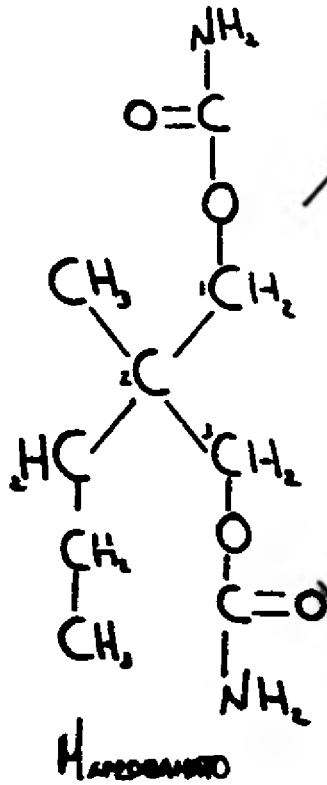
1,3 Propanodiol dicarbamato

Fig. 1-



# METABOLISMO DEL MEPROBAMATO

(5)



M-2-

Oxidación

O-GLUCURONIDO

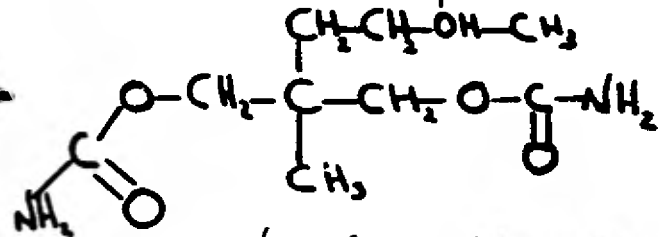
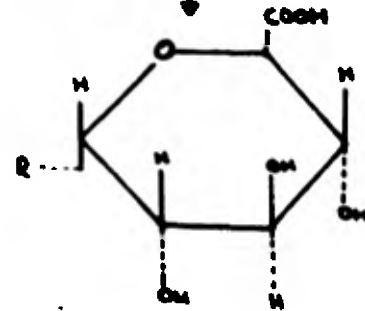
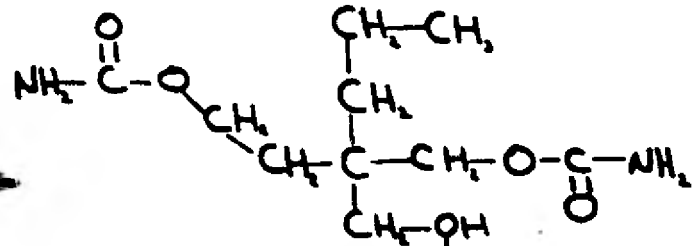
de oxidación

CONJUGACION

N-GLUCURONIDO  
MEPROBAMATO

Oxidación

2-Hidroximetil-2-N-propil-1,3-propanoimid dicarboxamato



2-Metil-2-(2-hidroxipropil)-1,3-propanoimid dicarboxamato

## I. Acción Farmacológica.

Su acción tranquilizante es la más importante en el hombre; calma la ansiedad, tensión, aprensión, especialmente en los sujetos neuróticos; facilita y promueve el sueño, es útil en el insomnio por ansiedad, y a dosis algo elevadas es capaz de producir somnolencia aún durante el día<sup>(20)</sup>. Su modo de acción no está completamente dilucidado, estimándose que su acción obedece a una depresión de estructuras del tálamo y sobre todo del sistema límbico<sup>(34)</sup>. El meprobamato a las dosis convencionales no afecta prácticamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca ni la respiración<sup>(34)</sup> a diferencia de lo que sucede con los neurolepticos<sup>(38)</sup>. Tabla 1.

## II. Tolerancia.

El meprobamato es capaz de producir tolerancia en los animales y en el hombre, siendo necesario, por uso continuado, el empleo de dosis mayores que las usuales; dicha tolerancia, empero, no es muy intensa<sup>(20)</sup>.

## III. Absorción, destino y excreción.

1° Absorción. El meprobamato se absorbe con facilidad cuando se administra por vía bucal, rectal y parenteral. La absorción gastrointestinal es muy completa, menos del 10% de la dosis se elimina en las heces; por esta vía, la concentración sanguínea máxima se observa a las dos horas y declina lentamente.

2° Destino y excreción. Una vez absorbido, el meprobamato se distribuye por todos los órganos y en especial en el hígado, riñón y pulmón. En el organismo la biotransformación más importante consiste en la oxidación que se realiza a nivel de la cadena lateral metilo y en la cadena propilo, con formación de los alcoholes respectivos, prácticamente

TABLA 1

PREPARADOS DE MEPROBAMATO Y DOSIS

PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACEUTICA COMERCIAL	USUAL	DOSIS	
					LIMITES	MAXIMA POR VEZ POR DIA
Meprobamato, F.N.A. (ph F, U.S.P.) (pro calmodiol, Ph F.) (Equanil, N.R. Mil zom, NR, Placidon, N.R. Nepantin, N.R. Apascil, N.R.).	Contiene no menos del 97 por ciento de la droga	Polvo blanco cristalino, casi inodoro, de sabor amargo. Poco soluble en agua, fácilmente soluble	Tabletas de 400 mg Cápsulas y tabletas de acción sostenida de 400 mg.	400 mg 3 veces por día	200a600mg 4 veces por día	

\*Actualmente en México este fármaco es expedido en las farmacias bajo receta médica por decreto del Diario Oficial del 14 de enero de 1972.

inactivos; los metabolitos formados, así como el meprobamato, se conjugan con el ácido glucurónico y son excretados por el riñón, como también el meprobamato libre más o menos en 10 por ciento. Debe señalarse que el fenobarbital, la fenilbutazona y el meprobamato mismo aceleran dicho metabolismo<sup>(4)</sup>.

La excreción urinaria se inicia aproximadamente a los 30 minutos de ingerida la droga, llega al máximo a las dos horas, para terminar a las 24 a 48 horas. La vida media del meprobamato es de 11 horas.

#### IV. Intoxicación.

El meprobamato, aunque es una droga poco tóxica, puede producir reacciones adversas hasta una intoxicación aguda, y también dependencia.

1° Intoxicación aguda. Es poco frecuente y requiere dosis muy elevadas -10 g y más- es muy semejante a la de los barbitúricos y se manifiesta por inconsciencia, depresión respiratoria, caída de la presión arterial, todo lo cual puede llevar a la muerte.

2° Intoxicación crónica. El meprobamato es capaz de provocar trastornos nerviosos, gastrointestinales, hemáticos y alérgicos<sup>(4)</sup>.

- a) Las manifestaciones nerviosas, que son las más frecuentes, consisten en somnolencia, ataxias, depresión síquica, mareos, cefalea.
- b) Los trastornos gastrointestinales consisten en náuseas, molestias epigástricas, vómitos y diarrea.
- c) Las perturbaciones hemáticas se refieren a la leucopenia, trombocitopenia y aún hipoplasia medular -todo eso completamente excepcional-.

V. Contraindicaciones.

El meprobamato no ha de usarse en pacientes con antecedentes de depresión mental, y tampoco debe emplearse en los enfermos alérgicos<sup>(4)</sup>.

VI. Farmacodependencia.

El meprobamato es capaz de ocasionar dependencia del tipo barbitúrico por su uso continuo, pero requiere generalmente dosis algo elevadas. Produce los fenómenos de compulsión, dependencia síquica, tolerancia -aumento de dosis- y dependencia física, pudiendo provocar un síndrome de abstinencia al interrumpir su administración, el mismo consiste en excitación, insomnio, temblores, vómitos, alucinaciones y aun convulsiones epiléptiformes.

El tratamiento de esa toxicomanía es el mismo que para los barbitúricos. La dependencia al meprobamato debe constituir un llamado de alerta contra el uso indiscriminado de estos tranquilizantes como se realiza en la actualidad.

VII. Efectos Nocivos.

El primer reporte auténtico que habla al respecto de las acciones farmacológicas y efectos toxicológicos de la droga fue por parte de Berger<sup>(5)</sup>, esto fue en perros sin encontrar ninguna evidencia tóxica, después Selling<sup>(58)</sup> y Barnes<sup>(8)</sup> hicieron un reporte clínico en seres humanos sin encontrar respuestas adversas. Sin embargo, reportes posteriores de diferentes investigadores mencionan lo contrario, tal es el caso de Hollister<sup>(31)</sup> que ha observado que el meprobamato provoca en pacientes trombocitopenia lo mismo que Cutling<sup>(14)</sup> y Gynn y colaboradores<sup>(27)</sup>, existe otro reporte que habla sobre la producción de púrpura y anemia aplásica<sup>(46)</sup>.

Dada la importancia que este fármaco tiene, por su uso por far

macodependientes, consideramos útil demostrar con datos reales lo que es capaz de provocar el meprobamato, basándonos en lo reportado por otros investigadores.

Existe también una inquietud por investigar entre la población de nuestro país la posible evidencia de toxicidad de este fármaco, ya que no hay ningún reporte que hable de las alteraciones provocadas por un tranquilizante menor en farmacodependientes.

Es abundante la información acerca de que este tranquilizante menor es responsable de efectos sobre vasos capilares, esto es sin existir disminución en el número de plaquetas (43, 47, 56).

Posibles causas de alteraciones en las plaquetas y vasos capilares, provocadas por el meprobamato.

El conjunto de fenómenos que detienen el sangrado por un vaso sanguíneo lesionado se le llama Hemostasia<sup>(37)</sup>. El mecanismo de coagulación está dividido en un sistema intrínseco que obra en el compartimiento intravascular y un sistema intrínseco que opera en el compartimiento extravascular<sup>(33)</sup>. El proceso entero puede dividirse en tres partes: fenómenos extravasculares, vasculares e intravasculares.

La integridad de los vasos capilares y plaquetas garantiza su funcionamiento apropiado cuando se requiera de ellos. La pared vascular influye en la hemostasis ya que sus estructuras subendoteliales, como el colágeno, son importantes en el comienzo de la agregación de las plaquetas<sup>(33)(63)</sup>. Parece obvio, pues, que los defectos en las estructuras subendoteliales, han de tener efectos importantes sobre la hemostasis<sup>(37)</sup>.

Otro carácter de la pared vascular que puede jugar un papel en la hemostasis es la naturaleza de su carga superficial. Se cree que el endotelio intacto tiene carga negativa que impide la adherencia de las plaquetas a la pared vascular. En una lesión se pierde esta carga y algunos suponen que esta pérdida provoca la adherencia de las plaquetas<sup>(74)</sup>. La plaqueta es esencial para la normal coagulación de la sangre y su efecto es mediado por el sistema intrínseco<sup>(37)</sup>.

Se ha descrito<sup>(1,53)</sup> que el meprobamato puede provocar disminución de plaquetas y fragilidad en los vasos capilares, probablemente ocasionado por un mecanismo inmunológico.

La púrpura debido a la hipersensibilidad de la droga puede ser trombocitopénica y no trombocitopénica. En la púrpura no trombocitopénica la droga parece afectar solamente los vasos capilares, mientras que en el caso de la púrpura trombocitopénica los capilares y plaquetas son afectados. Ha sido postulado que, la droga (D), actúa como un Hapteno, combinando con plaquetas (Pl), es esta una interpretación reciente

te antigénica.

Este complejo antigénico formado Droga-Plaqueta (D-PL) es el encargado de estimular la formación de un anticuerpo (A) Figura 3.

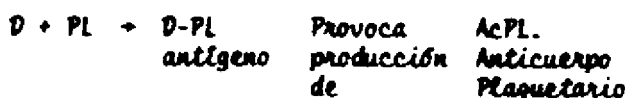


FIGURA 3.

Si se acepta lo anterior, la droga puede causar daño a las plaquetas y al endotelio vascular, a partir de un nuevo antígeno, plaqueta-droga (PL-D), el cual entonces reacciona con el anticuerpo causando lisis de plaquetas. Figura 4.



Destrucción de Plaquetas.

FIGURA 4.

En el caso de la púrpura no trombocitopénica se postula que la fragilidad capilar puede ser debida a la acción de un anticuerpo, que daña a las células endoteliales, las cuales tienen unido el meproramato.

Sin embargo, esta opinión es solamente especulativa, ya que la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica debido a la hipersensibilidad de la droga, así como el anticuerpo endotelial no ha podido ser demostrado hasta ahora. Se ha observado que existe una peculiaridad inmunológica en las plaquetas de pacientes que desarrollaron púrpura ocasionada por la combinación antigénica Droga-Plaqueta (PL-D) encontrándose se que es patente en individuos semejantes inmunológicamente.



## ASPECTOS GENERALES SOBRE FARMACODEPENDENCIA

El problema de la farmacodependencia no es exclusivo de nuestro país ni de nuestra época, ya que desde tiempo inmemorial, el ser humano ha recurrido al uso de una o varias drogas psicotrópicas, con fines religiosos, médicos o ceremoniales<sup>(7)</sup>.

Durante la última década este fenómeno, que está afectando especialmente a los jóvenes, ha presentado franca tendencia a extenderse al resto de la población, motivo por el cual debe ser considerado como problema de salud pública<sup>(51)</sup>.

### HISTORIA.

En relación con los opiáceos, cuenta la leyenda que la adormidera -- nació en el mismo lugar en que cayeron los párpados de Buda, al cortárseles este, para no dejarse vencer por el sueño. Pero el conocimiento de sus propiedades farmacológicas, y del opio, producto de ella, es ciertamente mucho más antiguo: Ya en algunas tabilillas sumerias (entre 3,000 y 4,000 años antes de Cristo) se menciona la adormidera. Los sirios, egipcios, griegos, etc. nos han dejado textos que atestiguan el uso del opio en la antigüedad<sup>(26)</sup>.

La primera descripción detallada sobre la Cannabis, apareció en un libro de medicina preparado por el emperador chino Shenhung, aproximadamente en el año 2737 A.C., desde entonces se conoce en el Oriente como "el cielo del pobre" y en sentido más moralista "el liberador del pecado".

También al estudiar la hoja de coca y la cocaína, nos encontramos -- con orígenes legendarios: en la Cordillera Andina el dios Juno, señor del trueno, del rayo y de la nieve, irritado por la actitud de los jefes de los yungas que habían autorizado a sus huérfanos a quemar los bosques, decidió castigarlos. El humo del incendio había ennegrecido sus palacios, el Illimani y el Mururata, altas montañas bolivianas cubiertas de nieves perpetuas, y el dios decidió aislar a los yungas de la capital, levantada a orillas del lago sagrado (el Titicaca, en la frontera peruano-boliviana).

Privadas de toda comunicación con los mallcos (jefes supremos) y segregadas de sus principales fuentes de abastecimiento, esas poblaciones quedaron condenadas a la vida nómada, y a los tormentos del hambre y de la sed. Entonces descubrieron las virtudes de la hoja de coca, comprobaron que con su masticación cobraban nuevas fuerzas, superaban el cansancio y podían llegar a Tiakuanaco, sin sufrir del soroche, la angustia del aire enrarecido.

En nuestro país, y en relación con los alucinantes, Fray Bernardino de Sahagún en su Historia General de las Cosas de la Nueva España<sup>(55)</sup> dice "ellos mismos descubrieron y usaron primero la raíz que llaman ptyottl, y los que comían, la tomaban en lugar del vino, lo mismo hacían de los que llamaban nandccll, que son los hongos malos que emborrachan también, como el vino, y se juntaban en un llano después de haber comido y bebido, donde bailaban y cantaban de noche y de día, a su placer"... y más adelante: "hay unos honguillos en esta tierra que se llaman teonacatl, que se crían debajo del heno en los campos o páramos; son redondos y tienen el pie attillo, y delgado y redondo; comidos son de mal sabor, dañan la garganta y emborrachan", y en otra parte: "hay una yerba que da una semilla que se llama Ololiuhqui; esta semilla emborracha y enloquece. Vanla por bebedizo para hacer daño a los que quieren mal y los que lo comen pareceles que ven visiones y cosas espantables... hay otra yerba como tunas de tierra que se llama ptyottl; es blanca, los que la comen o beben, ven visiones espantosas, o de risas; dura esta borrachera dos o tres días y después se quita...."

En 1943, el químico Alberto Hofmann, que estudiaba el punto de fusión de un derivado del cornezuelo de centeno, descubrió una sustancia extraña. Acababa de nacer una nueva droga destinada a originar muchos problemas: el LSD-25. Pocos alcaloides habrán suscitado tantas discusiones y polémicas como éste. No se ha demostrado su utilidad en medicina, pero se sabe que entraña peligro y que ha originado en nuestros días una serie de verdaderos mitos. En todo caso no se puede negar que quienes lo

usan, dicen encontrar una verdadera fuga de la realidad cotidiana: la psicodelia, llamada también "expansión del espíritu" o "el viaje".

#### DEFINICIONES.

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) - en Drogas toxicomaníacas, recomendó en su 13o. informe<sup>(49)</sup> la substitución de los términos toxicomanía y hábito, por el de dependencia seguida de la indicación del tipo de droga de que se trate, y a partir de 1969, dicha Organización Internacional, adoptó el término farmacodependencia, que ha usado desde su 16o. informe hasta la fecha, se entiende por tal "el estado psíquico y a veces físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco; se caracteriza por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irracional a tomar el fármaco, en forma continua o periódica, a fin de experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar el malestar producido por la privación". La dependencia puede ir o no acompañada de tolerancia. Una misma persona puede ser dependiente de uno o más fármacos.

Los individuos pueden contraer dependencia física o psíquica a una gran variedad de sustancias químicas que producen, cuando actúan sobre el sistema nervioso central, excitación, depresión o alteración, de las funciones psíquicas, y trastornos de conducta.

En un sentido estrictamente farmacológico la dependencia física consiste en un estado de adaptación biológica que se manifiesta por trastornos fisiológicos más o menos intensos, cuando se suspende bruscamente la droga (síndrome de abstinencia). Tradicionalmente el término habitación o dependencia psíquica se ha reservado para referirse al uso compulsivo - de la droga sin desarrollo de dependencia física<sup>(60)</sup>, pero que implica - también serio peligro para el individuo.

Debe entenderse por droga o fármaco, toda sustancia que, introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más de sus funciones: es-

ta definición es intencionalmente más amplia que la de los medicamentos, que se utilizan siempre en beneficio del individuo<sup>(50)</sup>.

Se considera abuso al consumo de una droga en forma excesiva, persistente o esporádica, incompatible, o sin relación, con la práctica médica habitual.

Tolerancia es la adaptación del organismo a los efectos de la droga, lo que implica la necesidad de aumentar las dosis, para seguir obteniendo resultados de igual amplitud.

## EL PROBLEMA EN MEXICO.

Diversos estudios efectuados en nuestro país muestran que durante los últimos años se han incrementado el abuso de la mariguana, los inhales, los barbitúricos y las drogas alucinantes entre los jóvenes mexicanos. Entre el 10 y 15% de estudiantes de secundaria del V.F. utilizan una o varias drogas. De este grupo que consume drogas o estimulantes, - el 79 por ciento ingiere anfetaminas o barbitúricos, el 6.5% inhala solventes, el 3% utilizan anfetaminas por vía endovenosa y el 2.5% consumen otras drogas. Estos datos fueron obtenidos de la aplicación de un cuestionario a 7,453 estudiantes de 146 escuelas secundarias del V.F., número que es una muestra significativa de los 219,861 alumnos de enseñanza media del V.F. (se incluyen escuelas diurnas y nocturnas, públicas y privadas <sup>(10)</sup>).

En una investigación realizada entre estudiantes de la Universidad de México, se encontró que el 10.4% utiliza mariguana, el 10.7% solventes inhalados, el 10% anfetaminas, el 9% barbitúricos y el 2.4% diversas drogas alucinantes <sup>(23)</sup>. Debido a que el farmacodependiente generalmente lo es a varias drogas estos porcentajes no son sumables.

La Secretaría de Salubridad y Asistencia <sup>(9)</sup> efectuó en la parte norte de la ciudad de México, un muestreo entre menores y jóvenes de 11 a 24 años de ambos sexos y de diversas ocupaciones: obreros, empleados, comerciantes, choferes, amas de casa y estudiantes, desde primaria hasta profesional y tanto de escuelas oficiales como privadas. Del total de las 3,0% personas muestreadas, el 6.2% había probado sustancias intoxicantes y el 0.7% eran farmacodependientes.

El sexo masculino era afectado cuatro veces más que el sexo femenino; la población masculina estudiada mostró que uno de cada 10 los había probado y uno de cada 100 era dependiente, esta cifra fue mayor en estudiantes varones de las preparatorias, pues uno de cada seis de esos muchachos los había probado y uno de cada 34 había desarrollado farmacodependencia.

Por otra parte, se encontró que el problema estaba creciendo a ritmo de 0.7% anual, y además, el 26% de los usuarios de drogas aceptaban haber

invitado a otros a usar estas sustancias, por lo que el proselitismo se consideró masivo y con tendencia a ensombrecer el pronóstico.

Por otra parte el número de jóvenes admitidos a hospitales psiquiátricos por enfermedades mentales producidas por el abuso de las drogas ha aumentado considerablemente durante los últimos tres años.

Mientras que en el lapso comprendido de 1959 a 1962 sólo fueron admitidos al servicio de Psiquiatría del Hospital Español de la Ciudad de México 8 enfermos menores de 21 años que sufrían trastornos psiquiátricos -- asociados con el abuso de drogas, en el lapso comprendido entre 1968 y 1971 fueron admitidos al mismo servicio 69 jóvenes con trastornos, conductuales asociados al uso de marihuana, amfetaminas, LSD, hongos alucinantes y mezcalina<sup>(24)</sup>, lo que corresponde a un incremento de más de 800%.

En un estudio realizado por el Dr. Agustín Caso<sup>(13)</sup> en el Hospital "Fray Bernardino Álvarez" (lugar donde se realizó esta Tesis), refiere - que en el lapso comprendido de 1967 a 1971, de los 1132 casos ingresados, el 20.1% presentaban dependencia al alcohol y otras drogas, y el 4.4% se diagnosticaron como psicosis por abuso de drogas, este dato es especialmente importante porque en términos generales es representativo de lo que ocurre en todo el nosocomio, y no debe olvidarse que en esta institución se reciben todos los casos psiquiátricos agudos del Distrito Federal y un número importante (29%) de foráneos, lo que señala, en forma clara, como se ha ido incrementando el problema en sólo cuatro años; no deja de alarmarnos el hecho de que la edad en que se inició la farmacodependencia, bajó del mínimo de 22 y promedio de 35 en 1967, al mínimo de 12 y promedio de 16.5 en 1971.

Finalmente cabe señalar que en 1971 el número de internamientos de personas con dependencia a drogas, superó a los ingresos con dependencia al alcohol.

Es realmente muy poca la información estadística que existe en nuestro país y más aún la de los tranquilizantes menores como en este caso - el Meprobamato, debiendo de tomar solo como dato relativo el reportado - para los Barbitúricos ya que en este grupo lo clasifica el Viccionario de Drogas y sus Efectos<sup>(16)</sup>. Sin embargo, podemos tomar datos estadísticos existentes en otros países como Estados Unidos, acerca del Meprobamato.

En estos últimos años se ha hecho muy intensivo el uso de las drogas tranquilizantes en general, pero el empleo mayor corresponde a los tranquilizantes menores para aliviar los estados de tensión y ansiedad, ya que se calcula que los mismos afectan a alrededor de 50 millones de personas en los Estados Unidos de Norteamérica<sup>(38)</sup>, es así como en 1957, un tercio de todas las prescripciones médicas en el citado país se hizo a base de tranquilizantes<sup>(18)</sup> y en 1960 se vendieron 3000 millones de tabletas de Meprobamato en dicha nación<sup>(42) (38)</sup>.

Reportes provenientes del Hospital General de Massachusetts<sup>(2)</sup> (EE.UU.) nos indica que entre 1962-1975 el Meprobamato fue implicado en 50 (6.5%) de las 773 admisiones de pacientes intoxicados con sobredosis de 12 a 40 gr del fármaco. Un estudio estadístico<sup>(3)</sup> muestra que de 1974 a 1979 la media de los pacientes fue con respecto a su edad de 27 años y de sexo femenino en un 80%, en este caso el Meprobamato se usó junto con otra droga (Benzodiazepina, etanol, barbitúricos o un opiáceo), las concentraciones en sangre excedían los 12 mg/dl, siendo hospitalizados inmediatamente.

Como puede observarse, se hace gran uso y abuso de los tranquilizantes, lo que tiene su peligro pues dichas drogas tienen serios inconvenientes en su empleo. Dichos peligros son los siguientes<sup>(19)</sup>.

- a) Fenómenos de farmacodependencia, que se observan con los tranquilizantes menores.
- b) Peligro físico para el paciente: reacciones adversas producidas por las drogas, con casos de muerte.
- c) Peligro emocional para el paciente, trastornos creados por las drogas en personas generalmente normales, en las que la misma puede precipitar una seria reacción de ansiedad.

- d) Peligro para el médico, debido a la presión por parte de la -- propaganda comercial y de los mismos pacientes, que lo llevan al empleo indiscriminado de dichos fármacos, muchas veces sin realizar un diagnóstico correcto;
- e) Peligro para la sociedad, pues un estado de tranquilidad demasiado pronunciado en las personas es capaz de frenar tendencias sociales y hasta el progreso de los pueblos.



## EL PROBLEMA EN EL EXTRANJERO.

En los países capitalistas más desarrollados, técnica y científicamente, la farmacodependencia tiene mayor importancia que en los países de poco desarrollo industrial.

Así, vimos que durante la postguerra en Japón, hubieron 1.5 millones de personas con dependencia a las amfetaminas, entre la población general<sup>(39)</sup>, y actualmente el abuso de drogas en Gran Bretaña<sup>(12)</sup>, Escocia<sup>(59)</sup>, y Suecia<sup>(36)</sup> entre otros países europeos, hace de la farmacodependencia un problema grave.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la farmacodependencia ha adquirido cifras realmente alarmantes. La Comisión Nacional sobre Abuso de Marihuana y Drogas, de los Estados Unidos de Norteamérica, ha señalado que existen 2.100.000 individuos que han utilizado heroína (6% de los adolescentes y 5% de los adultos); 9.300.000 han utilizado marihuana (10% de los adolescentes y 5% de los adultos); 4.700.000 han utilizado LSD y mezcalina (8% de los jóvenes y 2% de los adultos); 2.600.000 han utilizado cocaína (5% de los jóvenes y 1% de los adultos); 4.700.000 han utilizado amfetaminas sin prescripción médica (8% de los jóvenes y 2% de los adultos)<sup>(47)</sup>.

En otra encuesta realizada en el Estado de California se encontró que en los festivales juveniles "Rock" o "Pop", el 90% de los asistentes usan habitualmente marihuana y el 75% de los estudiantes de la Universidad en Berkeley confiesan fumarla también<sup>(6)</sup>.

Un patrón importante en el abuso de drogas en el extranjero es el llamado "escalamiento", esto es, que el abuso inicial de marihuana lleva al abuso de drogas más peligrosas. De la población total de adictos a la heroína, hospitalizados en la Lexington, Ky., E.U.A., el 78% usaron marihuana al principio<sup>(41)</sup>.

La dependencia a la heroína entre los jóvenes norteamericanos ha al

canzado proporciones numéricas tan altas como las siguientes cifras. La Comisión de Control de Narcóticos del Estado de Nueva York notificó que en 1960, quince adolescentes murieron por sobredosis de heroína, y esta cifra de mortalidad aumentó a 224 en el año de 1969. Es decir, en nueve años hubo un incremento del 746 por ciento de las muertes causadas - por heroína (28).

La causa de muerte que ocupa el primer lugar en la población entre los 15 y 35 años de edad en la ciudad de New York, es la dependencia a narcóticos (28).

## CLASIFICACION DE LAS DROGAS.

Los fármacos capaces de producir dependencia, en el intento de conciliar aspectos farmacológicos, jurídicos y psiquiátricos-sociales, pueden clasificarse en tres grandes grupos.

- 1) LOS ESTUPEFACIENTES
- 2) LOS PSICOTROPICOS
- 3) LOS INHALANTES VOLATILES.

- 1) Los estupefacientes, comprenden básicamente los derivados naturales del opio (morfina, codeína), los derivados sintéticos de los opiáceos (dihidromorfina o Dilaudid, diacetilmorfina o Heroína) y los medicamentos sintéticos de tipo opiáceos (mepedina o Demerol, pentazocina o Sosisón).

Afortunadamente en nuestro país el problema con este tipo de drogas es limitado y no comparable con el de otros especialmente los Estados Unidos, sin embargo deben de ser prescritas con mucha cautela por el médico y sólo en casos en que no pueda encontrarse un sustituto farmacológico para resolver el problema terapéutico. Al respecto es conveniente señalar que últimamente se están notificando, cada vez con mayor frecuencia, casos de dependencia a la pentazocina o Sosisón, hecho por el -- que, por decreto del Consejo de Salubridad General, aparecido en el Diario Oficial del 14 de enero de 1972, se declaró de naturaleza análoga a los estupefacientes y por lo tanto sujeta a fiscalización.

Se considera también como estupefacientes a los derivados de la coca, que constituyen un problema importante sobre todo en algunos países latinoamericanos como el Perú y Bolivia.

- 2) Las drogas psicótropicas, término introducido por Gerard<sup>(25)</sup>, fueron originalmente divididas en dos grandes grupos farmacológicos, el de los depresores del sistema nervioso central, y el de los estimulantes del mismo<sup>(54)</sup>. Posteriormente se han uti-

lizado diferentes criterios que han originado varias clasificaciones, de los cuales seguramente la más conocida es la de --- Delay<sup>(16)</sup>, quien dividió a estos fármacos en tres grupos:

Los psicolepticos

Los psicoanalépticos

Los psicodislépticos.

2.1 Los psicolepticos, que incluyen todas las sustancias que determinan relajación y depresión de la actividad mental y que incluyen los hipnóticos, los sedativos ansiolíticos y los neurolepticos.

2.1.1 Los hipnóticos (barbitúricos, metacualona) son utilizados generalmente para producir sedación general y facilitar el sueño.

2.1.2 Los sedativos ansiolíticos (Meprobamato (fármaco utilizado en esta Tesis Experimental), benzodiazepinas, etc) que reducen la tensión y la ansiedad.

2.1.3 Los neurolepticos o antipsicóticos, que se usan ampliamente en psiquiatría por su actividad terapéutica en las psicosis severas como la esquizofrenia. Algunos son derivados de la ramolfia, como la reserpina, otros de la fenotiacina, como la clonpromacina y algunos más pertenecen al grupo de las butirofenonas, como el haloperidol.

2.2 Los psicoanalépticos, que estimulan la actividad mental (psicoestimulantes y antidepresivos).

2.2.1 Los psicoestimulantes (anfetámicos, cafeína) generalmente disminuyen el apetito, aumentan la actividad y en dosis mayores impiden el sueño.

2.2.2 Los antidepresivos (imipramina, nortramina, fenelcina) se usan en medicina para mejorar la afectividad en pacientes deprimidos severos.

2.3 Los psicodislépticos, sustancias químicas capaces de producir fenómenos mentales anormales, como alteraciones de la sensopercepción (alucinaciones, ilusiones), del humor y la conciencia, a dosis en que comparativamente determinan sólo ligera actividad fisiológica. El LSU, la Cannabis (marihuana), la mezcalina (peyote) y la psilocibina (hongos alucinantes) son algunos ejemplos del grupo.

En relación con su posibilidad de determinar farmacodependencia la Organización Mundial de la Salud, en el 17o. informe de su Comité de expertos en la materia<sup>(10)</sup> y con fines de fiscalización, o sea su control legal, los ha dividido en los siguientes grupos:

Grupo A). Fármacos con valor terapéutico muy limitado o nulo y con riesgo grave para la salud pública, entre los cuales señala:

- a) El LSU
- b) La mezcalina, principio activo del peyote.
- c) La psilocibina, que se encuentra en los hongos alucinantes.
- d) Los tetrahidrocannabinoles, elementos psicoactivos de la marihuana.

Grupo B). Fármacos con valor terapéutico pero cuyo consumo puede ser abusivo y significan un riesgo notable para la salud pública, se mencionan los más importantes:

- a) Anfetamina (benzedrina).
- b) Dexanfetamina (dexedrina).
- c) Metilfenidato (ritalin).
- d) Fenmetrazina (preludin).
- e) Amobarbital (amital).
- f) Pentobarbital (Nembutal).
- g) Secobarbital (seconal).
- h) Glutetimida (doriden).

Grupo C). Fármacos con valor terapéutico que varía entre escaso y grande, pero su consumo puede ser abusivo y significar un riesgo débil pero aún significativo para la salud pública, los más conocidos son:

- a) Hidrato de cloral.
- b) Clorodiacéptido (Librium)
- c) Diacepán (Valium), meprobamato (fármaco utilizado en esta Tesis Experimental) (Equanil, Milton), metacualona (Revonal, Mandrax, etc).

Los del grupo A), no tienen uso terapéutico, los del grupo B), deben ser recetados bajo estricto control y en el decreto del Consejo de Salubridad General ya mencionado, la mayor parte de estas sustancias han sido declaradas de naturaleza análoga a los estupefacientes y por lo tanto sujetas a fiscalización (Diario Oficial del 14 de enero de 1972). Cabe hacer notar que muchos casos de farmacodependencia son involuntariamente desencadenados por el médico, cuando utiliza anfetamínicos en el tratamiento de la obesidad o de la depresión, y de barbitúricos en los problemas de insomnio, indicaciones terapéuticas que en la actualidad han sido descartadas por el riesgo que implican. Los del grupo C), son muy útiles en la terapéutica, pero deben ser recetados por el médico con cautela.

Los neurolepticos y los antidepresivos, no han sido incluidos en esta clasificación porque no existe peligro de que originen dependencia.

- 3) Los inhalantes volátiles, constituyen un grupo complejo aún no bien estudiado, que incluyen el vapor de sustancias comunes, como la gasolina, el thinner y los cementos plásticos.

#### FACTORES QUE FAVORECEN LA FARMACODEPENDENCIA.

Se han mencionado muchos factores y es erróneo considerar una sola causa como la que orilló a un joven a usar drogas. Se trata de un problema bastante complejo de orden socio-cultural y mucho más difícil de comprender en su totalidad de lo que a primera vista pudiera pensarse. En nuestro país el Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia, consideró como los más importantes los siguientes:

1. La falta de correspondencia entre lo que se predica y lo que se hace, en la sociedad en que vivimos.
2. Los cambios tan marcados que se han experimentado como consecuencia de los múltiples adelantos técnicos.
3. El hacinamiento en las grandes ciudades.
4. La pérdida cada vez mayor de las ligas que mantienen unidas a las familias.
5. Los cambios al parecer inevitables respecto a los valores morales.
6. La información errónea o confusa en relación con el tema.
7. La presión moral que en algunas ocasiones recibe el joven por parte del grupo con el que convive, que puede llegar a la ame-naza y aún a la violencia.

Finalmente debemos de tomar en consideración que para convertirse en un consumidor habitual de estas drogas es necesaria la participación de un factor personal predisponente.

## PREVENCIÓN.

Como en todo problema de salud pública, es preciso considerar, un primer lugar, los aspectos preventivos. Estos pueden ser orientados en dos sentidos, por una parte se debe incrementar la lucha contra productores clandestinos y traficantes, aspecto jurídico que compete resolver a las autoridades de diferentes dependencias gubernamentales.

Desde el punto de vista médico, y de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, los diversos métodos preventivos pueden clasificarse en tres capítulos:

1. Reglamentación legal de la distribución de medicamentos.
2. Medidas educativas destinadas a informar al público sobre las drogas y a influir en las actitudes relativas al uso de las mismas.
3. Medidas sociales en favor de los grupos particularmente expuestos mediante una alternativa que reemplace el uso de la droga.

La reglamentación legal de los medicamentos debe basarse en la magnitud del riesgo para la salud pública y la utilidad terapéutica del fármaco. De acuerdo con lo anterior puede tener por objeto imponer restricciones parciales o hacer desaparecer por completo del mercado una droga determinada.

La legislación puede exigir la fiscalización de una sustancia en diferentes momentos; fabricación, distribución, prescripción o consumo.

En relación con el aspecto educativo es preciso destacar que la información no protege por sí misma, y el hecho de que en ciertas colectividades, el abuso de drogas sea especialmente frecuente entre los miembros de las profesiones sanitarias, hace suponer que aún el conocimiento preciso y amplio del problema, no tiene suficiente valor preventivo y subraya la importancia del fácil acceso a las drogas como factor de consumo abusivo.



Finalmente, en relación con medidas sociales en favor de grupos particularmente expuestos, es preciso recordar que el consumo abusivo de las drogas entraña una compleja interacción entre estas, el hombre y el medio.

Se afirma en general que los niños procedentes de familias separadas desunidas o excesivamente autoritarias o condescendientes, así como los fracasados en la escuela y en la universidad, constituyen grupos especialmente expuestos al abuso de las drogas.

Es preciso que la comunidad se interese por sus jóvenes y trate de entrar en contacto con ellos. El establecimiento de centros especiales de actividades juveniles, con un programa de actividades concebido para atraer a los adolescentes, por medio del deporte, la música, la religión, el arte, las artesanías, etc. generalmente da buenos resultados y en nuestro país ya tenemos una experiencia al respecto con un centro de este tipo (19).

Es conveniente también entrar en contacto con los jóvenes que emigran del campo a la ciudad en busca de mejores condiciones de vida que no siempre logran, lo que origina frustraciones que los hacen especialmente vulnerables.

En todas estas actividades es indispensable lograr buena coordinación, que utilice todos los elementos de la comunidad en busca de bienestar colectivo.

En forma muy especial debe destacarse que este problema ha merecido especial interés por parte de las autoridades sanitarias y por ello se creó desde fines de 1971, el Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia integrado por las siguientes dependencias e instituciones: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Secretaría de Gobernación, Secretaría de Educación Pública, Secretaría de Relaciones Exteriores, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales

de los Trabajadores del Estado, Departamento del Distrito Federal, Procuraduría General de Justicia, Procuraduría General de Justicia del Distrito y Territorios Federales, Instituto Nacional de la Juventud Mexicana, Academia Nacional de Medicina, Facultad de Medicina de la U.N.A.M., y el Centro Mexicano de Estudios en Farmocodpendencia. Lo preside el titular de la S.S.A.

El trabajo coordinado ha sido muy productivo, se han editado dos documentos informativos para médicos y padres de familia, que están siendo distribuidos al nivel nacional, y en fecha próxima se dispondrá de otro para maestros, se cuenta con un directorio general de instituciones y en general sus metas a corto, mediano y largo plazo son ambiciosas y abarcan todas las áreas de la prevención, tratamiento y rehabilitación en relación con el problema.

## TRATAMIENTO Y REHABILITACION.

La Dirección de Salud Mental de la Secretaría de Salubridad y Asistencia ha puesto en servicio varias unidades para el tratamiento intrahospitalario de farmacodependientes, entre ellos debemos señalar un pabellón para adolescentes en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro", con 48 camas que en su mayor parte está atendiendo a jóvenes con problema de abuso de drogas. Esta área de internamiento junto con el hospital de día y la consulta externa del mismo hospital, integran los servicios específicos para enfermos de esta edad.

Se cuenta además con dos secciones de internamiento para enfermos de mayor edad en los hospitales "Fray Bernardino Alvarez" (lugar donde se realizó esta Tesis Experimental) y "Dr. Samuel Ramírez Moreno", en Tlalpan, y autopista a Puebla, Km. 6 respectivamente y con quince unidades de salud mental comunitaria que se han puesto en servicio dentro de centros de salud diversos en el Distrito Federal, en los cuales se atienden todos los tipos de problemas relacionados con la salud mental; se dan especialmente importancia a los problemas de farmacodependencia, el personal que está trabajando en estos centros comprende: 26 psiquiatras, 31 psicólogos y 19 trabajadoras sociales.

Con los mismos objetivos, en las ciudades de Mexicali, Saltillo y León, se han iniciado servicios comunitarios de salud mental semejantes a los ya señalados, cuentan además, con algunas camas en los hospitales civiles correspondientes y en Tijuana, ha iniciado sus actividades en Centros de orientación auspiciado por el Club Rotario local, atendido por personal de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. Su construcción moderna, su programa de actividades adecuado a nuestra realidad socio-cultural, y su personal altamente calificado, constituyen la avanzada de nuestro país en una zona de alto riesgo, debido a la inmediata vecindad con los Estados Unidos de Norteamérica, en donde el problema de farmacodependencia se presenta en forma alarmante en relación con drogas como la heroína y otros derivados opiáceos que en nuestro país solo representan casos aislados, pero que en los últimos meses empiezan a incrementarse en esta zona del país.

Por su parte el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado, a través de su Coordinación de neurología, psiquiatría y salud mental en todas sus unidades psiquiátricas, atienden a sus derechohabientes que en número de 14 millones representan el 27% de la población total del país.

#### DOCENCIA.

Con la idea de que todo el personal que trabaja en los Centros Comunitarios de Salud Mental tuviera conocimientos actualizados sobre las características y la forma adecuada del manejo terapéutico del abuso de drogas durante el año de 1972, se realizó un curso de entrenamiento, impartido por profesionales altamente calificados en el área de la farmacodependencia, muchos de ellos miembros del Consejo Nacional y de la Academia Nacional de Medicina, desarrollado en el auditorio del hospital "Fray Bernardino Alvarez" con cupo de más de 250 personas, la asistencia sobrepasó este número en forma regular integrado exclusivamente con profesionales de la salud (médicos, psicólogos, trabajadores sociales y enfermeras) así como un grupo limitado de juristas y directivos de Jefatura de Policía y de Tránsito, invitados por la Dirección de Salud Mental con fines de coordinación y de colaboración.

#### INVESTIGACION.

El Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de la División de Farmacología del Departamento de Investigación Científica, desarrolla programas de investigación a nivel experimental utilizando el modelo de psicosis amfetamínicas en ratones, con las acciones de diversos psicofármacos, y al mismo tiempo realiza estudios sobre autoadministración de drogas activas sobre el sistema nervioso central en primates, por medio de un equipo electrónico automático cuyos dispositivos permiten la administración intravenosa de drogas en monos cada vez que estos animales lo desean y durante las 24 horas.

El Centro Mexicano de Estudios en Farmacoddependencia por su parte, efectúa investigaciones de tipo social y biomédico sobre el problema y ha establecido un Centro de Información Científica especializado en este campo.

#### ACTIVIDADES FUTURAS.

En relación con las actividades futuras, el programa general de trabajo en nuestro país, comprende los siguientes puntos:

- 1) Establecer las normas generales de tratamiento y rehabilitación de los farmacodependientes a los niveles hospitalarios y ambulatorio, con base en la experiencia nacional y en la que pueda obtenerse de otros países después de haber sido cuidadosamente estudiada, comprobada su eficiencia en nuestros hospitales y centros comunitarios de salud mental.
- 2) Determinar las normas a las cuales debe sujetarse la difusión del problema de farmacoddependencia, tanto en conferencias y exposiciones verbales, como en publicaciones y difusiones por radio y televisión.
- 3) Preparar el material educativo destinado para padres de familia, médicos, maestros y otros líderes de la comunidad y valorar, de acuerdo con los resultados obtenidos en México y en otros países, la conveniencia o no, de hacer llegar este tipo de información directamente a los jóvenes con problema.
- 4) Fijar las bases para realizar las investigaciones nacionales -- que se consideren necesarias en los aspectos epidemiológicos, clínicos, antropológicos, sociales, etc. a fin de poder obtener los elementos necesarios para la solución adecuada del problema.
- 5) Estudiar y actualizar los aspectos jurídicos correspondientes.
- 6) Establecer las normas generales para el adiestramiento del personal que deberá encargarse de las diferentes fases del programa.

- 7) Procurar lograr la coordinación adecuada de todas las Dependencias que lo integran con miras a obtener el mejor rendimiento, no sólo en la solución de este problema, sino en otros que tengan relación con la salud mental de jóvenes y adolescentes.

De la exposición anterior se deduce que la coordinación de actividades de los diferentes organismos que constituyen el Consejo Nacional de Problemas en Farmacodependencia ha demostrado ser de gran utilidad y que la realización de sus planes futuros permitirá establecer las normas adecuadas para la prevención, tratamiento, rehabilitación, investigación y educación relacionados con el abuso de drogas en nuestro país<sup>(18)</sup>.

## PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental consistió en buscar alguna alteración en la hemostasia de pacientes que han estado bajo administración continua con méprobamato. Así mismo se experimentó con conejos con el fin de corroborar resultados observados en seres humanos.

Para obtener un diagnóstico de un defecto en la hemostasia se consideraron los siguientes parámetros:

- 1) Una historia clínica completa, con antecedentes. Aquí se buscó que tanto los pacientes como los testigos, no presentaran antecedentes hemorrágicos, ni que estuvieran bajo tratamiento con fármacos (anticonceptivos, ácido acetil salicílico) que pudieran interferir en los resultados requeridos.
- 2) Estudio Hematológico:  
Mediciones de hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas.
- 3) Pruebas de Hemostasia:  
Tiempo de protrombina en una etapa, determinación de producción de tromboplastina, cuenta de plaquetas, prueba de Hess, tiempo de retracción del coágulo, tiempo de sangría.

Las características de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Se estudiaron 10 pacientes y 10 sujetos como grupo control, haciéndose éstos en base al criterio usado en las pruebas de biodisponibilidad que se realizan según la American Pharmaceutical Association, escogiendo para esto el mínimo de sujetos que recomiendan que es precisamente de 10 al igual que las edades que fluctúan entre 18 y 50 años.

Tanto al grupo control como al de pacientes les fue hecho el mismo número de pruebas, conforme a un número de exámenes escogidos de tal manera que nos indique las alteraciones que se buscan.

PACIENTES

Nº de Pacientes	Edad	Sexo	Tiempo aproximado de Administración	Dosis Oral	Tipo de Enfermedad.
1	21	F	3 años	1.2-2.4 gr/día	Edo. de ansiedad.
2	24	F	+2 años	1.2-2.4 gr/día	Edo. de ansiedad.
3	30	F	+3 años	1.2-2.4 gr/día	Neurosis.
4	20	M	+1 año	1.8-3.6 gr/día	Neurosis obsesiva.
5	34	F	+3 años	1.2-2.4 gr/día	Neurosis.
6	23	M	+1 año	1.2-2.4 gr/día	Insomnio, Edo. ansiedad.
7	35	M	+6 meses	1.2-3.6 gr/día	Edo. de ansiedad.
8	40	F	+5 meses	0.6-1.2 gr/día	Edo. de ansiedad.
9	38	F	+5 meses	1.2 gr/día	Edo. de ansiedad.
10	24	M	+4 años	1.2 gr/día	Edo. de ansiedad.



A cada paciente se le practicaron las pruebas antes descritas en cuatro ocasiones, esto también se hizo con los sujetos testigos. Este número de pruebas estuvo determinado por la variación de los resultados que se obtenían, dado que, los pacientes habían estado en tratamiento continuo con el meprobamato.

El lapso escogido para realizar estas pruebas en el grupo de pacientes y en el grupo testigo fué de quince días, tiempo necesario para obtener datos fidedignos que permitieran observar variaciones.

La recolección de las muestras de sangre de los pacientes, testigos y animales para su correspondiente estudio hematológico se llevó a cabo de la siguiente manera:

- 1) Se tomaron 10 ml de sangre de cada paciente y testigo, una parte (5 ml) se depositó en tubos de ensayo con citrato de sodio como anticoagulante en proporción de 9 partes de sangre por 1 parte de anticoagulante. La otra parte (5 ml) sin anticoagulante para la prueba de retracción del coagulo.

### Metodología Usada.

Las pruebas hechas se clasificaron como sigue:

- 1) Fórmula roja.
  - a) Cuantificación de Hemoglobina (Hb) en g%  
(Método Cianometahemoglobina<sup>(37)</sup>).
  - b) Determinación de Hematocrito (Hto).  
(Método Microhematocrito<sup>(11)</sup>).
  - c) Determinación de Concentración Media de Hemoglobina globular<sup>(37)</sup> (CMHG).
  - d) Cuenta de glóbulos blancos.  
(Método de Dilución<sup>(37)</sup>).

Las tres primeras pruebas se hicieron con el fin de encontrar alguna anomalía en el contenido de hemoglobina que nos llevara a detectar anemia en los pacientes. La prueba (d) se hace para saber si existe alteración en el número de glóbulos blancos.

- 2) Pruebas de hemostasia.
  - a) Tiempo de Protrombina en una etapa.  
(Método Pitney & Nicks<sup>(67)</sup>) (TPUE).
  - b) Determinación de producción de Tromboplastina.  
(Método de Quick's<sup>(67)</sup>).
  - c) Cuenta de plaquetas.  
(Método Dacie<sup>(15)</sup>).
  - d) Prueba de Hess'  
(Método de Hess'<sup>(67)</sup>).
  - e) Tiempo de retracción del coágulo.  
(Método de Dacie<sup>(15)</sup>).
  - f) Tiempo de sangría.  
(Método de Ivy<sup>(67)</sup>).

Con el propósito de medir el funcionamiento del sistema extrínseco de coagulación sanguínea, se hace la prueba de Tiempo de Protrombina en una etapa, conociendo con esto el funcionamiento de los factores, I, II, V, VII, & X.

El consumo de protrombina nos mide los factores, VIII y IX integrantes del Sistema Extrínseco de Coagulación Sanguínea. El conteo de plaquetas junto con la prueba de Retracción del Coágulo y Tiempo de Sangría nos da también una idea completa del funcionamiento de este sistema.

La prueba de Hess' indicará si existe algún daño en los vasos sanguíneos de los pacientes en estudio.

Con los análisis antes descritos se medirán como lo indican cada uno, variaciones que el fármaco provoque en la sangre, sin tomar en cuenta niveles sanguíneos del mismo, ni comportamiento de los individuos por la administración del neprobamato.

La siguiente parte del experimento consistió en corroborar los resultados obtenidos en seres humanos, usando para esto animales de experimentación.

Los animales que se escogieron fueron conejos, ya que estos están reportados como animales que se han utilizado para diferentes estudios con el meprobamato<sup>(43)</sup>.

Estos conejos fueron escogidos de tal forma que no presentaran ninguna anomalía física, así como que estuvieran completamente sanos.

Se investigaron diez conejos, agrupándolos en tres grupos según la dosis del meprobamato administrada:

Tres conejos que recibieron una dosis única de 400 mg/kg de peso diariamente, durante 90 días.

Tres conejos que recibieron dosis variable que fue desde 100 mg/kg de peso hasta 400 mg/kg de peso, siendo el incremento de 50 mg/kg de peso cada semana.

Cuatro conejos testigos sin ninguna administración del fármaco.

Los conejos que recibieron meprobamato como los del grupo control tuvieron iguales condiciones ambientales y de alimentación.

La administración del fármaco fue por vía oral y disuelta en la misma cantidad de agua, de manera que el conejo tomara toda la dosis en el transcurso del día. Se utilizaron tabletas de 400 mg de meprobamato (Apascil).

En los animales se recogieron muestras de 5 a 8 ml que se depositaron en tubos de ensayo con citrato de sodio como anticoagulante en una proporción de 8 partes de sangre por 1 parte de anticoagulante. Para la prueba de retracción del coágulo se depositaron 4 a 5 ml de sangre en tubos de ensayo sin anticoagulante.

Los análisis hechos a los conejos fueron los siguientes:

- 1) Fórmula roja.
  - a) Determinación de Hemoglobina (Hb)  
(Método Cianometahemoglobina<sup>(37)</sup>).
  - b) Determinación de Hematocrito (Hto) (VEC)  
(Método Microhematocrito<sup>(11)</sup>).
  - c) Determinación de Concentración Media de Hemoglobina  
Globular<sup>(37)</sup> (CMHG).

Al igual que en los seres humanos se hacen estos análisis con el propósito de encontrar anomalías que nos permitan pensar en algún daño en los Globulos Rojos.

- 2) Pruebas de Hemostasia.
  - a) Conteo de Plaquetas  
(Método Dacie<sup>(15)</sup>).
  - b) Prueba de Retracción del Coágulo.  
(Método de Dacie<sup>(15)</sup>).

Con estas dos pruebas corroboramos que el número de plaquetas en los animales o en los conejos se ve alterado por la administración del me probamto a dosis de 400 mg/kg de peso, así mismo, con la prueba de retracción del coágulo se trató de reforzar esta anomalía.

La dificultad al trabajar con animales no pudo permitir la valora ción del número de ptequias optándose por hacer solamente las pruebas antes descritas.

Estas pruebas se realizaron en el laboratorio de forma semejante a las hechas en seres humanos.

## RESULTADOS DEL EXPERIMENTO

Se analizaron los resultados por grupos.

La primera parte, la cuál fué llevada a cabo en seres humanos bajo administración con meprobamato, y testigos. Los exámenes de laboratorio, cuyos resultados se encuentran en las tablas respectivas, agrupando estos de tal forma, que podamos distinguir la variación que existe entre los pacientes a los cuales se les hizo este estudio, el grupo control y valores normales. Tablas 1-10.

Se muestra también en las gráficas el análisis, que para su mayor ilustración requiere en la comparación de los resultados de cada paciente, cuando en estos hay una variación apreciable.

Los análisis que a cada paciente se le hicieron, junto con el grupo testigo fueron repetidos cuatro veces. Con el propósito de mostrar en forma sencilla los resultados, se obtuvo la media aritmética, tanto al conjunto de datos obtenidos de cada paciente por cada examen realizado, como al grupo control.

El grupo de animales que fue sometido a tratamiento con meprobamato. Se muestran sus resultados en las tablas No. 11-15.

Las gráficas que se muestran son solamente de aquellos resultados de los análisis que requieran una observación detallada en función de lo obtenido de cada examen hecho en el transcurso del experimento.

Los análisis a los conejos fueron efectuados cada semana, estos fueron en total diez, siendo por consiguiente diez semanas la duración del experimento en los conejos.

Al grupo control de conejos, también llevó la misma rutina de análisis mostrando al igual los resultados de estos junto con los animales tratados para su comparación, tomando la media aritmética de los resultados respectivos del análisis correspondiente para su mejor apreciación.

TABLA 1

DETERMINACION DE HEMOGLOBINA  
(Hb)

Valores Normales		Mujeres 12-14 gr/dl Hombres 13-18 gr/dl	
Paciente	Hb ( $\bar{X}$ )	Paciente	Hb ( $\bar{X}$ )
1	13.58	7	16.03
2	15.10	8	15.24
3	17.16	9	14.94
4	15.25	10	15.22
5	12.16	Grupo Control	15.40
6	15.25		

TABLA 2

DETERMINACION DE HEMATOCRITO  
(Hto)

Valores Normales		Mujeres 42 5 Hombres 47 5	
Paciente	Hto ( $\bar{X}$ )	Paciente	Hto ( $\bar{X}$ )
1	42.60	7	46.55
2	43.96	8	46.60
3	48.8	9	43.90
4	45.97	10	45.70
5	46.80	Grupo Control	46.90
6	41.00		

TABLA 3

VALORES DE CONCENTRACION MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR  
(CMHG)

Valores Normales 32-36

Paciente	CMHG ( $\bar{X}$ )	Paciente	CMHG ( $\bar{X}$ )
1	32	7	35
2	34	8	33
3	35	9	34
4	33	10	34
5	34	Grupo Control	32.80
6	33		

( $\bar{X}$ ) = Media aritmética de los  
valores obtenidos.  
(43)

TABLA 4  
 CONTEO DE GLOBULOS BLANCOS  
 (G.B.)  
 Valores Normales 5,000-10,000 c/mm<sup>3</sup>

Paciente	( $\bar{x}$ )	Paciente	( $\bar{x}$ )
1	8,000	7	7,900
2	7,500	8	8,200
3	9,200	9	8,000
4	9,000	10	8,500
5	8,800	Grupo Control	8,300
6	7,400		

*En los análisis correspondientes a la determinación de Hemoglobina, Hematocrito, Concentración Media de Hemoglobina -- Globular y Conteo de Glóbulos Blancos, se puede observar que los resultados se mantienen dentro de los valores normales reportados<sup>[37]</sup>. Manteniéndose la serie roja y blanca de células sanguíneas sin variación en los pacientes.*



TABLA 5  
DETERMINACION DE CONSUMO DE PROTROMBINA  
(CP)

Valores Normales 20-40 seg

Paciente	( $\bar{X}$ )	Paciente	( $\bar{X}$ )
1	32.00	7	31.25
2	35.50	8	29.25
3	30.50	9	33.50
4	28.75	10	32.50
5	30.50	Grupo Control	34.20
6	34.25		

TABLA 6  
DETERMINACION DE TIEMPO DE PROTROMBINA EN UNA ETAPA  
(TPUE)

Valores Normales 11-13 min

Paciente	( $\bar{X}$ )	Paciente	( $\bar{X}$ )
1	12:30	7	11:49
2	12:33	8	12:40
3	12:30	9	11:30
4	11:20	10	12:10
5	11:30	Grupo Control	12:30
6	12:45		

En estas dos pruebas el grupo de pacientes no presenta ninguna anomalía en sus resultados con respecto a valores normales reportados.

( $\bar{X}$ ) = Media aritmética de los valores obtenidos.

TABLA 7  
DETERMINACION DEL NUMERO DE PLAQUETAS  
Valores Normales  $150-400 \times 10^3 \text{ cm}^3$

Paciente	( $\bar{X}$ )	Paciente	( $\bar{X}$ )
1	133.67	7	266.55
2	125.75	8	307.70
3	134.22	9	234.20
4	131.82	10	279.34
5	129.10	Grupo Control	323.34
6	138.15		

El número de plaquetas de los pacientes del número 1 al 6 muestran una cantidad de plaquetas menor al de los valores normales; Los pacientes 7, 8, 9 y 10 presentan valores normales. (Ver gráfica # 1).

TABLA 8  
PRUEBA DE MESS' (NUMERO DE PETEQUIAS)  
Valores Normales 0-10 petequias.

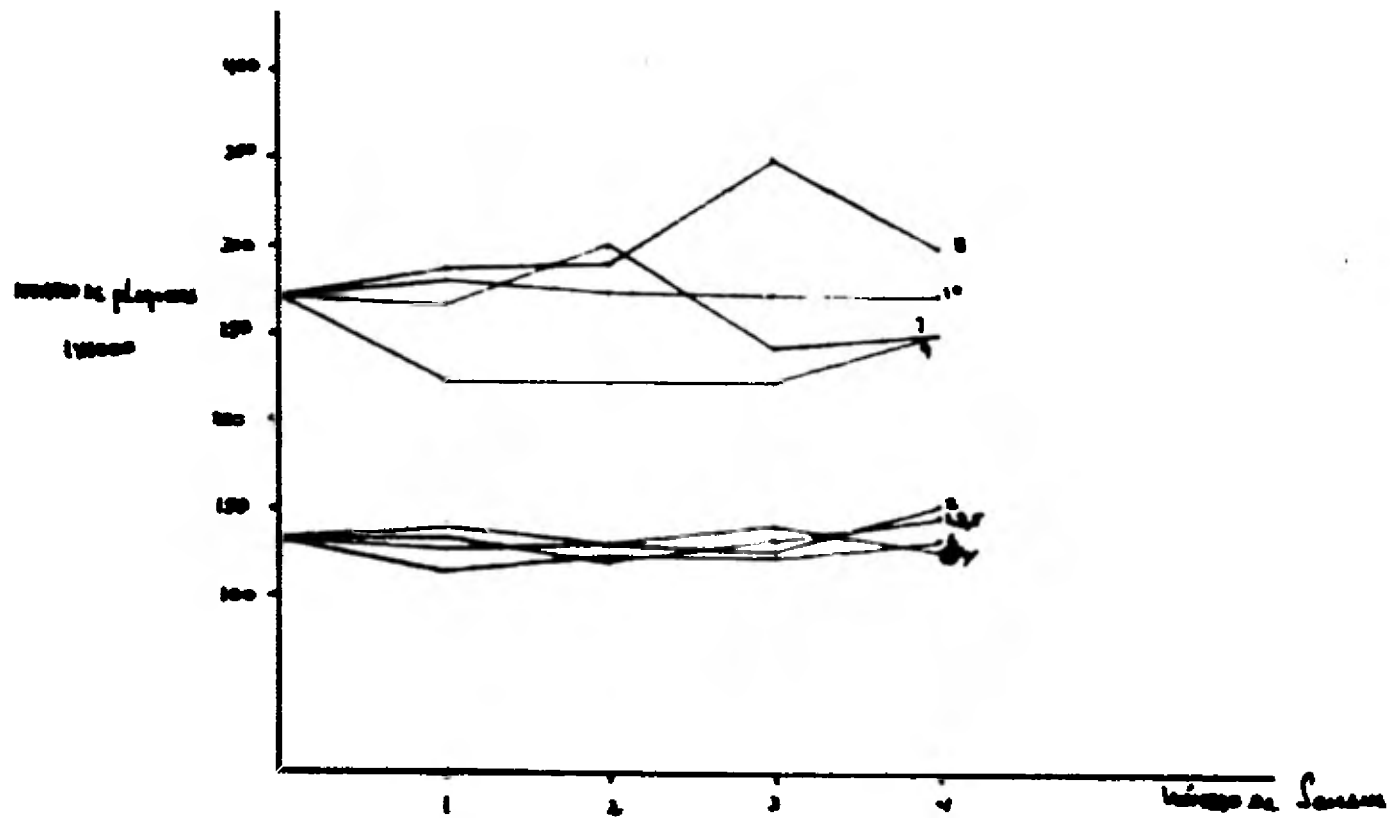
Paciente	( $\bar{X}$ )	Paciente	( $\bar{X}$ )
1	29	7	6
2	31	8	5
3	27	9	7
4	33	10	7
5	30	Grupo Control	5
6	26		

El número de petequias en los pacientes numerados del 1 al 6 está aumentado respecto a los valores normales; Los pacientes del 7 al 10 no tienen alteraciones en su número de petequias. (Ver gráfica # 2).

( $\bar{X}$ ) = Media aritmética de los valores obtenidos

Gráfica de número de plaquetas  
adipocitosis

Gráfica # 1



GRÁFICA DE NUMERO DE PEREQUINAS A 5 PACIENTES

Gráfica # 2

número de perequinas

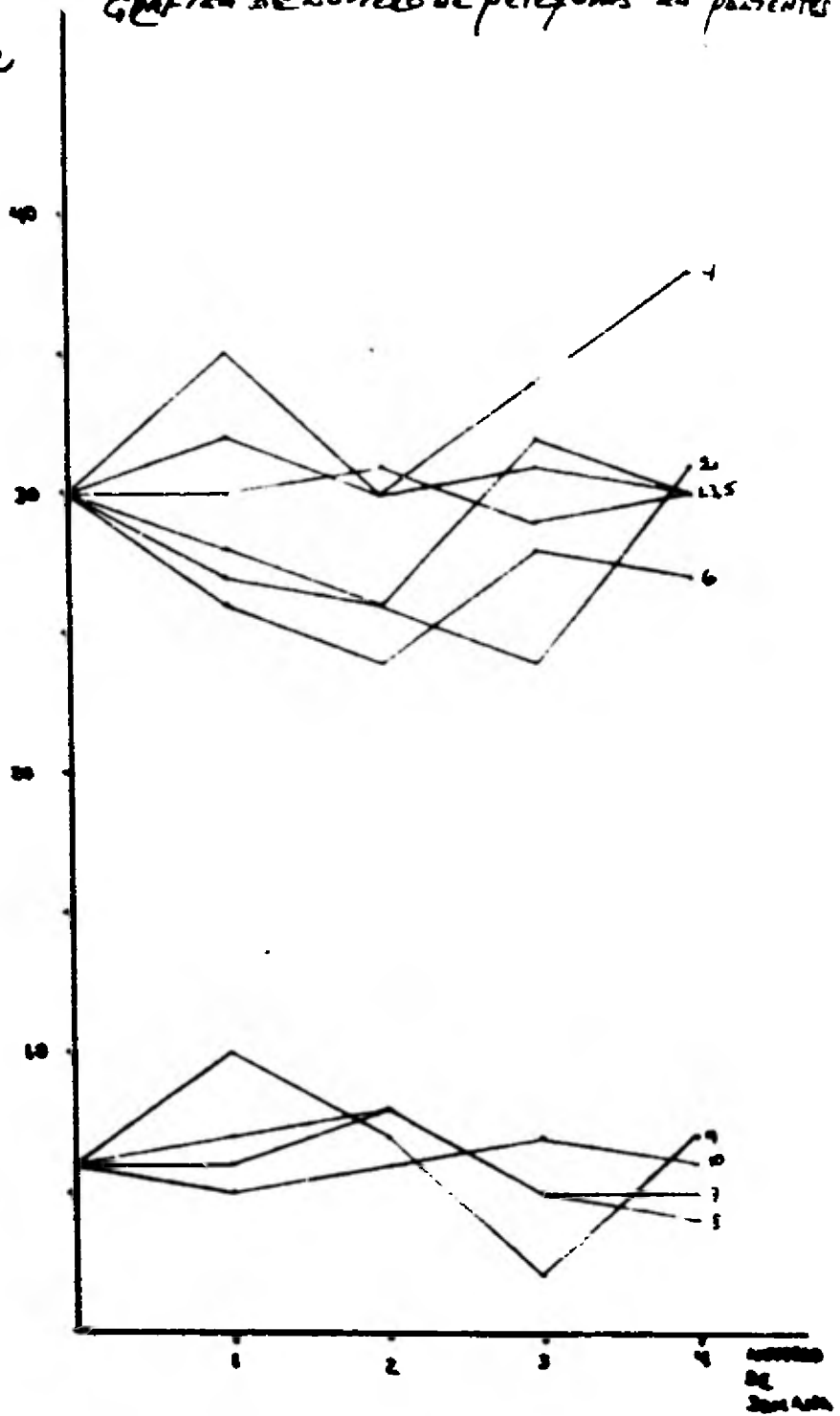


TABLA 9  
 TIEMPO DE SANGRIA (min)  
 Valores Normales 2-6 min

Paciente	( $\bar{x}$ )	Paciente	( $\bar{x}$ )
1	8:24	7	3:08
2	8:56	8	5:40
3	9:49	9	2:20
4	10:10	10	4:48
5	10:16	Grupo Control	4:10
6	9:14		

El tiempo de sangría se ve ligeramente aumentado en los pacientes del 1 al 6 y en los pacientes del 7 al 10 están dentro de los límites de los valores normales (Ver gráfica # 3).

TABLA 10  
 PRUEBA DE RETRACCION DE COAGULO  
 Valores Normales 48-64%

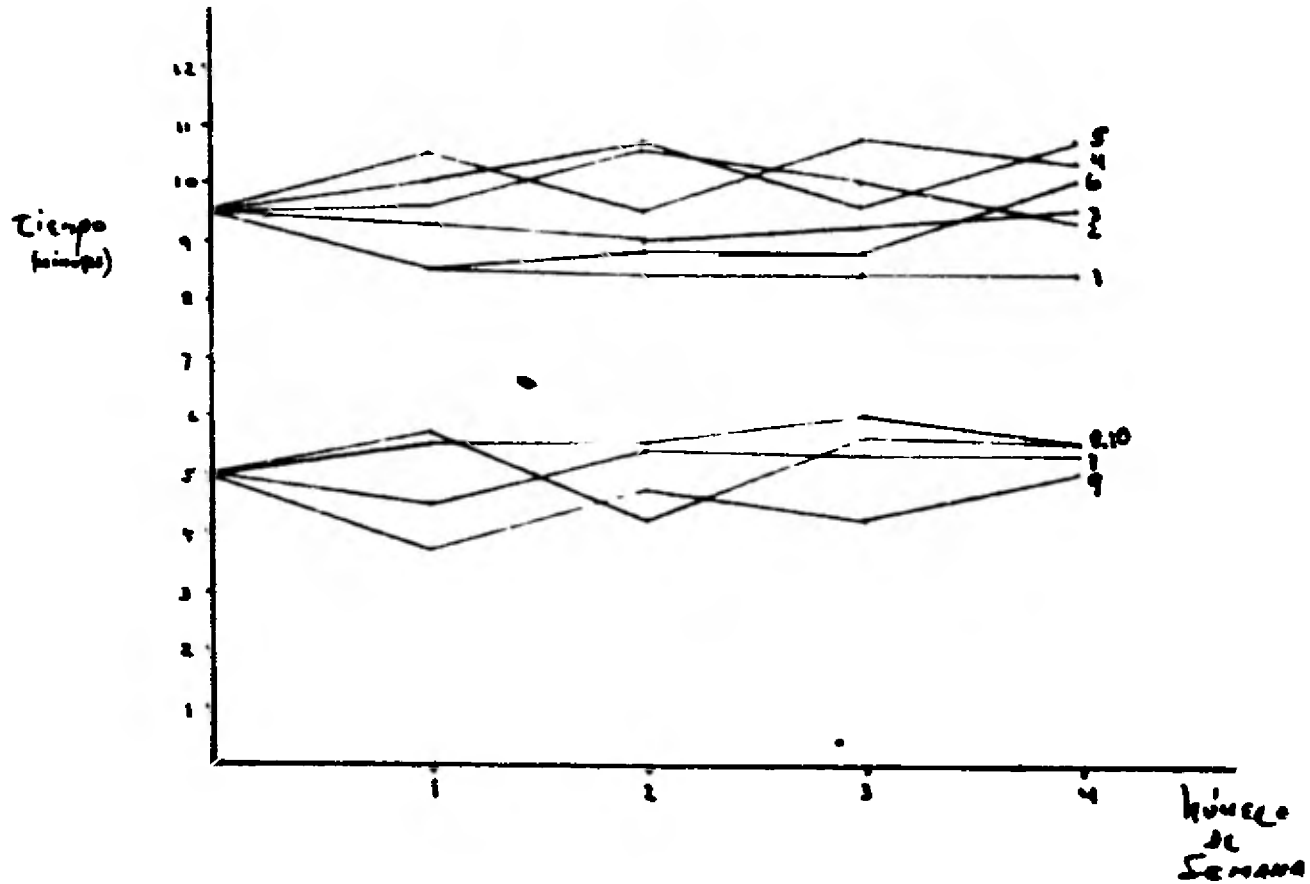
Paciente	( $\bar{x}$ )	Paciente	( $\bar{x}$ )
1	85	7	51
2	80	8	54
3	88	9	52
4	90	10	52
5	87	Grupo Control	52.40
6	89		

En esta prueba se observa una alteración en el % de la retracción de coágulo en los pacientes del 1 al 5 y se mantiene normal en los pacientes del 7 al 10. (Ver gráfica # 4).

Las gráficas muestran los valores obtenidos cada vez que se hicieron estos análisis.

( $\bar{x}$ ) = Media aritmética de los valores obtenidos.

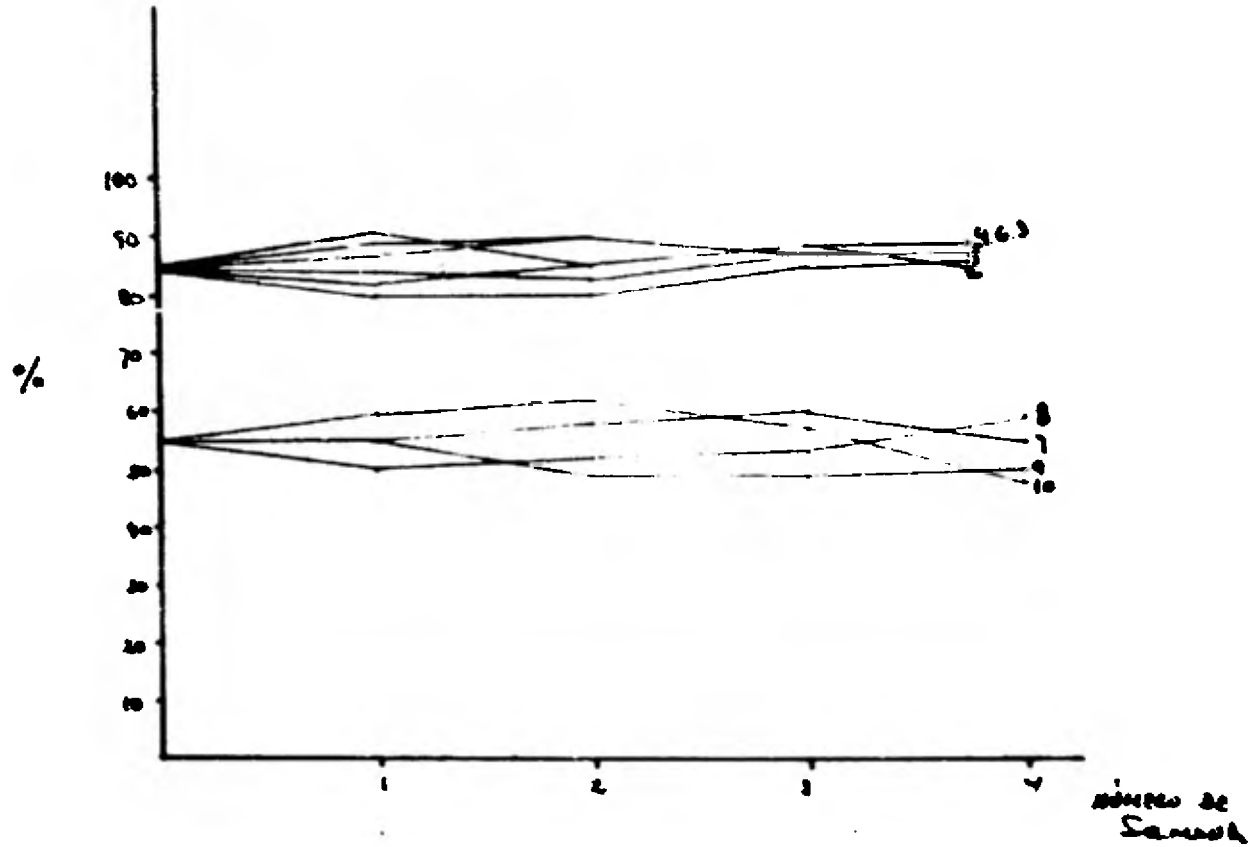
# Gráfica de tiempo de Sangría en pacientes graves



# Gráfico de la reacción de Coombs.

pacientes

clasificación



Los exámenes hechos a los conejos fueron los siguientes:

- 1) Fórmula roja.
  - a) Determinación de Hemoglobina (Hb).
  - b) Determinación de Hematocrito (V.E.C.).
  - c) Valores de Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular (CMHC).
  
- 2) Pruebas de hemostasia.
  - a) Conteo de Plaquetas.
  - b) Prueba de Retracción del Coágulo.

A cada conejo le era tomada una muestra de sangre cada fin de se-mana para la realización del examen correspondiente, esto se hizo en el transcurso de diez semanas, las cuales no consideraron suficientes para la observación de los resultados que el experimento requería.



TABLA 11  
 DETERMINACION DE HEMOGLOBINA  
 Valores Normales 8 - 15 gr/dl <sup>(44)</sup>

Conejos tratados con dosis única 400 mg-Kg	Rango de Valores obtenidos.	$(\bar{x})$
1		
2	11.42 - 15.35	12.95
3		
Conejos tratados con dosis gradual incrementada semanalmente. 50 mg-Kg	Rango de Valores obtenidos.	$(\bar{x})$
4		
5	11.36 - 14.00	12.70
6		
Conejos no tratados	Rango de valores obtenidos.	$(\bar{x})$
7		
8	11.29 - 15.60	13.23
9		
10		

$(\bar{x})$  = Media de los valores obtenidos

TABLA 12

DETERMINACION DE V.E.C.  
Valores Normales 30-50%<sup>(44)</sup>

Conejos tratados con dosis única. 400 mg-Kg	Rango de Valores obtenidos.	( $\bar{x}$ )
1		
2	39-45	42.39
3		
Conejos tratados con dosis gradual incrementada semanalmente. 50 mg-Kg		
	Rango de Valores obtenidos	( $\bar{x}$ )
4		
5	36.5 - 46.2	41.7
6		
Conejos no tratados		
	Rango de Valores obtenidos.	( $\bar{x}$ )
7		
8	37 - 45.6	42.14
9		
10		

( $\bar{x}$ ) = Media de los valores obtenidos

• En animales el Hematocrito se reporta como V.C.E.

TABLA 13  
 DETERMINACIÓN DE C.M.H.G.  
 Valores Normales 26-30% (44)

Conejos tratados con dosis única. 400 mg-Kg	Rango de valores obtenidos	( $\bar{x}$ )
1		
2	29.8-30.1	29.1
3		
Conejos tratados con dosis gradual incrementada semanalmente. 56 mg-Kg	Rango de Valores obtenidos	( $\bar{x}$ )
4		
5	27.0-30.0	28.50
6		
Conejos no tratados	Rango de valores obtenidos.	( $\bar{x}$ )
7		
8	27.0-30.0	29.10
9		
10		

( $\bar{x}$ ) = Media de los valores obtenidos.

- Se observa que en las determinaciones de Hemoglobina, Hematocrito y Concentración Media de Hemoglobina Globular, no hay diferencias significativas.

TABLA 14  
CUENTA DE PLAQUETAS  
Valores Normales 600 000  $\text{cmm}^3$

	S e m a n a s				
	1-2 ( $\bar{X}$ )	3-4 ( $\bar{X}$ )	5-6 ( $\bar{X}$ )	7-8 ( $\bar{X}$ )	9-10 ( $\bar{X}$ )
<b>Conejos tratados con dosis única 400 mg-kg</b>					
1	63.75	52.45	55.7	47.00	45.25
2	60.00	53.05	52.70	47.55	40.10
3	59.20	57.95	50.00	41.05	38.85
<b>Conejos tratados con dosis gradual incrementada semanalmente 50 mg-kg</b>					
4	59.20	56.05	44.75	40.65	39.60
5	59.90	54.15	44.97	41.15	40.75
6	57.30	54.65	42.35	38.75	38.05
<b>Conejos no tratados.</b>					
7	60.50	59.95	63.80	62.25	63.80
8	60.95	61.70	65.06	66.85	62.95
9	58.99	62.55	59.25	57.80	62.40
10	60.60	60.25	60.10	59.06	63.10

( $\bar{X}$ ) = Media de los valores obtenidos.

Se observa una apreciable disminución en el número de plaquetas en los conejos tratados con meprobamato con dosis única y gradual, en comparación con el grupo testigo. La gráfica # 5 muestra esta variación.



TABLA 15  
PRUEBA DE RETRACCION DEL COAGULO  
Valores Normales 25-60%

Conejos tratados con dosis única 400 mg-kg	S e m a n a s				
	1-2 ( $\bar{X}$ )	3-4 ( $\bar{X}$ )	5-6 ( $\bar{X}$ )	7-8 ( $\bar{X}$ )	9-10 ( $\bar{X}$ )
1	48.50	48.00	45.50	66.00	69.50
2	45.00	42.00	47.75	67.00	69.25
3	49.50	45.50	51.75	71.15	72.50
Conejos tratados con dosis gradual incrementada sema- nalmente. 50 mg-kg.					
4	44.50	54.00	65.75	69.85	70.20
5	51.00	56.00	68.90	67.65	69.50
6	55.20	56.50	67.50	69.50	68.50
Conejos no trata- dos.					
7	42.00	42.50	41.00	45.00	43.00
8	39.00	40.50	40.00	41.00	45.00
9	47.00	56.00	53.50	52.00	50.50
10	53.00	51.50	53.50	53.00	49.00

( $\bar{X}$ ) = Media de los valores obtenidos.

La retracción del coágulo aumenta en los conejos tratados  
con meprobamato, y se mantiene normal en el grupo testigo.

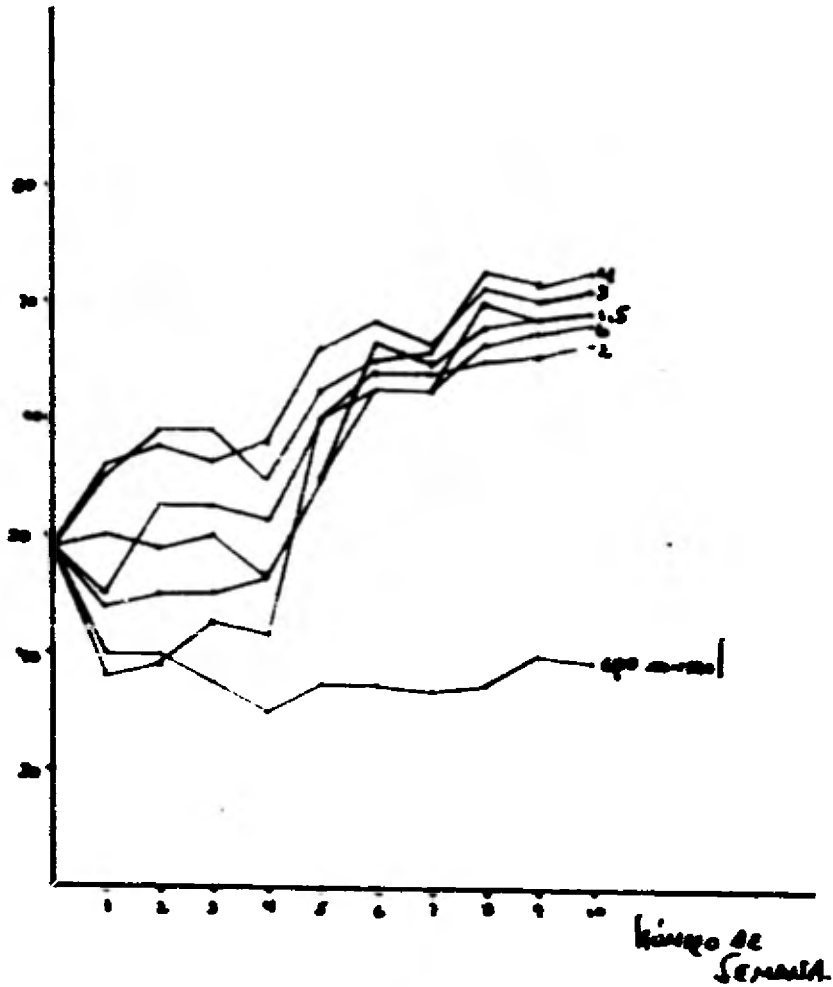
Ver la Gráfica # 6.

Conejas

Gráfica de pesos de la reproducción del Conejo.

Gráfica # 6

%



## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos del trabajo experimental llevado a cabo se puede concluir lo siguiente:

- 1) El objetivo de la tesis en el sentido de encontrar algún daño provocado por la administración de meprobamato en el sistema sanguíneo de seres humanos, y poder provocar alguna de estas anomalías en conejos se cumplió.
- 2) El Meprobamato es un fármaco capaz de provocar anomalías sanguíneas, concretamente en el sistema de coagulación sanguínea, disminuyendo el número de plaquetas y alterando vasos capilares, en un 60% del grupo de pacientes. La presencia de petequias puede estar relacionada con la disminución de plaquetas o alteración vascular por lo que no se puede concluir que el fármaco afecte también los mecanismos vasculares.
- 3) Se pudo provocar en los animales (conejos) una disminución en el número de plaquetas de manera significativa, en función de la administración relativamente alta de meprobamato que los conejos recibieron, tanto los que lo hicieron en dosis constante como -- los que recibieron dosis gradual del fármaco, sin encontrar debido a esta variación de administración diferencias de algún daño mayor o menor según la dosis recibida por los animales.
- 4) En cuanto a querer encontrar algún tipo de anemia provocado por la administración de meprobamato e identificado por los análisis hechos, no existe ninguna alteración ya que en los resultados de hemoglobina, hematocrito y concentración media de hemoglobina globular no se encontraron diferencias significativas tanto en seres humanos como en animales, con respecto a valores normales.
- 5) Esperando encontrar una alteración numérica en la cantidad de -- glóbulos blancos de pacientes, podemos decir que esta no existe.
- 6) Con respecto al de tener conocimiento de las causas de los problemas por los cuales el individuo se ve precisado a recurrir al consumo de drogas en particular el fármaco estudiado, también se cumplió con este objetivo, como lo demuestra la infor-



mación presentada anteriormente que sirvió como base para la realización de este trabajo. Considerando de vital importancia que las Instituciones destinadas con el fin de dar ciertas soluciones al problema de la drogadicción, sean apoyadas por programas continuos de parte del Gobierno facilitando la capacitación de personal para el tratamiento de personas con problemas de drogadicción.

## COMENTARIOS

Al encontrar alteraciones solamente en plaquetas y vasos sanguíneos hace pensar que existe un daño de tipo inmunológico en las plaquetas y vasos sanguíneos de acuerdo con lo postulado por Ashroyed<sup>(11)</sup>, y también por Peterson Jr. y Manich<sup>(53)</sup>, al explicar estos investigadores la relación de la púrpura trombocitopénica con la ingestión continua de meprobamato. También es de notar que no todos los pacientes responden por igual al daño por administración de meprobamato de manera continua, ya que un 40% de ellos no tuvieron resultados anormales; esto es debido a que de un individuo a otro hay diferencias en la respuesta de su aparato inmune<sup>(40)</sup> demostrado con los resultados de esta tesis los cuales nos indican que el 60% de los pacientes estudiados, presentó una hipersensibilidad a la droga (meprobamato) que se traduce como púrpura trombocitopénica secundaria.

El presente trabajo considero que fue ambicioso en querer obtener resultados en seres humanos y después provocarlos a los conejos, por lo tanto, para una conclusión más completa en el estudio de individuos dañados por este fármaco en su sistema de coagulación sanguínea propongo lo siguiente:

- 1) Considerar mayor número de sujetos.
- 2) Realizar pruebas diferentes de coagulación sanguínea más específicas, como son: Valoración de la actividad fibrinolítica, medición de la formación de plasmina, cuantificación de fibrinógeno así como también productos de degradación de la fibrina. Tratando de obtener una mayor información en funcionamiento de las plaquetas sería conveniente hacer una prueba de la adhesividad de las mismas, esto con el fin de descartar completamente otra alteración en el sistema de coagulación diferentes a los ya determinados.
- 3) Hacer pruebas de tipo inmunológico para descubrir con mayor precisión y tratar de conocer el mecanismo de producción de las alteraciones encontradas.

- 4) Las pruebas hechas a los animales deberán de coincidir con las de seres humanos, así como también considerar un mayor tiempo en el tratamiento de los animales, a la vez que au-mentar el número de los mismos.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Ackroyd, J. F.: Immunological basis of purpura due to drug hypersensitivity. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 55: 30. 1962.
2. Allen MJ; Greenblett VJ; Noel BJ. Meprobamate overdosage. *Clin Toxicol* 1977 Vec; 11(5): 501-15.
3. Bailey, V.H. The present status of meprobamate ingestion. *Am. J. Clin Pathol* 1981 Jan; 75(1): 102-6.
4. Ban. T. *Psychopharmacology*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore. 1969.
5. Berger, F. M.: The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1-3 propanediol dicarbamate (Miltom) a new intermuncial blocking agent. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 112: 413-423, 1954.
6. Black, Samuel. Patterns of Drug Use: A Study of 5,482 Subjects. *American Journal of Psychiatry*. 127:62, 1970.
7. Blum, R. H.: Un hombre de ciencia juzga la droga. *El correo de la UNESCO*. 21:16, 1968.
8. Bonnas, J. C.: Study of the effect of Miltom (2-methyl-2-n-propyl 1-3 propanediol dicarbamate) on psychiatric states. *J.A.M.A.*, 157: 1956-1958, 1955.
9. Cabildo, H. M., y Cols.: Investigación sobre el uso de Substancias Intoxicantes entre los Menores y Jóvenes del Distrito Sanitario XVI. *Salud Pública de México*. 14:17, 1972.
10. Calderón, G. Principios Operantes sobre Farmacodependencia. *Rev. Salud (nov-Dic)*73.
11. Carlwright. *Hematología en el Laboratorio*. Ed. Interamericana. 2a. ed. 1974.
12. Connell, P. H.: The Impact of the new Approach to the Problem of Drug Dependence in Great Britain. 29th. International Congress on Alcoholism and Drug Dependence. Melbourne Sessions, 1978.
13. Caso A. y Col.: Psicosis Tóxicas por Dependencia a Drogas. *Gaceta Médica de México*. 103:495, 1972.

14. Cutting, W. C.: *Handbook of Pharmacology* 4th. Ed. Apellon-Century-Crofts, P. 539, 1967.
15. Uacic, J. V. and Lewis, S. M.: *Practical Hematology*. 4th. Edition. Elbs & J. & A. Churchill Ltd. London. pp. 71-72, 1968.
16. Delay, J: *A review of psychotropic drugs*. *Whats New* 129:8, 1961.
17. Delay, J. et Veniker, P. *Méthodes Chimiotherapiques en Psychiatrie*. Masson et Cie., Edit., Paris. 1961.
18. De Schaepdyver, A. et Piette, Y. *La psychopharmacologie*. *Ars Medici*, 1964, 19. 796.
19. Dickel, H. A. and Dixon, H. H. *Inherent dangers in use of tranquilizing drugs in anxiety states*. *J.A.M.A.*, 1957, 163, 422.
20. Domino, E.F. *Human Pharmacology of tranquilizing drugs*. *Clin. Pharmacol & Therap.*, 1962, 3.599.
21. E. J. Ariens: P.A. Lehmann. *Introducción a la Toxicología General*. 1era. Edición. 1978. Edit. UTAMA.
22. Fralk, M. S.: *Allergic reaction to meprobamate*. *Arch. Derm. Chicago*, 75: 437, 1957.
23. Fuente R. de la: *El Problema de Farmacodependencia*. *Gaceta Médica de México*. 103: 101, 1972.
24. Fuente R. de la; Campillo, C.: *Desórdenes Psiquiátricos Asociados con el consumo de drogas*. *Gaceta Médica de México* 103: 101, 1972.
25. Gerard, R. M.: *Drug for the soul; the rise of psychopharmacology*. *Science*. 125:201, 1957.
26. Granier-Voyeux, M.: *Del opio al LSD. La larga historia de los alcaloides*. *El Correo de la UNESCO*. 21:9, 1968.
27. Gymn, T. M., Mesamore, H. L. and Friedman, I. A.: *Drug induced thrombocytopenia-Symposium on Haemorrhagic disorders*. *Med. Clinics. N. Am.*, 56: 65, 1972.
28. Neopern, Milton. *Fatalities from Narcotic Addiction in New York City* *Human Pathology*, 3:13, 1972.

29. Himwich, H. E. Psychopharmacologic drugs, *Science*, 1958, 127, 59.
30. Hollister, L. E. Complications from psychotherapeutic drugs - 1964  
*Clin. Pharmacol. & Therap.* 1964, 5, 322.
31. Hollister, L. E.: Toxicity of Psychotherapeutic drugs. *Practitioner*,  
194: 72-84, 1965.
32. Hollister L. E. Clinical use of psychotherapeutic drugs: current  
status. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 1969, 10, 170.
33. Novig, T.: The ultrastructure of rabbit blood platelet aggregates.  
*Thromb. Diath. Haemorrh.*, 8: 455, 1962.
34. Laube, H. *Erweiterung; therapeutischer Mögmittel-Forsch.* 1968, 18, 1566.
35. Lewis, J. J. *An Introduction to Pharmacology.* 3rd. Ed. E. & S.  
Livingstone Ltd., Edinburgh, 1965.
36. Lidberg, L.: Abuse of Central Stimulants and Its Effects on Criminal  
Behavior in Sweden. *Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmacologie.*  
4:211, 1971.
37. Lynch J. Matthew. *Métodos de Laboratorio.* Cap. 15, 16, 20 y 22.  
2da. Edición. 1972. Ed. Interamericana.
38. Litter H. *Farmacología.* Capítulo 10. 5ta. Edición. Ed. El Ateneo. 1975.
39. Louria, Donald, B.: Drug Abuse: A Current Assessment, *American Family  
Physicians.* 1:74, 1970.
40. Margini, R.A. *Inmunología e Inmunoquímica.* Ed. Médicopanamericana.  
2da. Edición. Buenos Aires. 1977: 300.
41. "Mariguana" Película. Embajada de los E.U.A. en México (Sr. Morales).
42. Martin E. W. Alexander, S.F. Farage, D.J. and Hassan. W. E.,  
*Hazards of Medication.* J. D. Lippincott Co., Philadelphia. 1971.
43. Mathew, K. C., Marcheran Singh and Garbachan Singh. *Changes in Blood  
Coagulation in Patients on Long-Term Meprobamate Therapy.* *Jr. Asso.  
Phys. Ind.* Vol. 25, January. 1977.
44. Munday, Prier, Milkinson. *Patología Clínica Veterinaria.* UTNEA.  
1era. Edición. México. 1973. Pag. 208-187.

45. Meyer, M. C. Meprobamate. Vol. 17(3)1977. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. Pag. 173-176.
46. Modell, W.: *Drugs of Choice*. Mosby Company, P. 238, 1968-1969.
47. National Committee on Drugs of Marijuana. Washington, D.C. 1972 (Publicado en *Novedades*, México, D.F. 11 de mayo de 1972).
48. Noble, Peter, Correlates and Outcome of Illicit Drug Use by Adolescent Girls, *The British Journal of Psychiatry*, 120:497, 1972.
49. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Drogas Tóxicomanígenas. 13o. Informe. Serie de Informes Técnicos Núm. 273. Ginebra, 1964.
50. Organización Mundial de la Salud, Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos. Serie de Informes Técnicos Nú. 341. Ginebra 1965.
51. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Farmacodependencia. 16o. Informe. Serie de Informes Técnicos Nú. 407. Ginebra. 1969.
52. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Farmacodependencia 17o. Informe. Serie de Informes Técnicos. Núm. 437. Ginebra, 1970.
53. Peterson, M. C. Jr. and Hanick, K. P.: Purpuric eruptions associated with use of carbamol and meprobamate. *Arch. Derm. Chicago*. 95: 40-42 1967.
54. Remmen, E. et al.: *Psychochemotherapy*. Wester Medical Publications. Los Angeles. 1962.
55. Sahagun, B. *Historia General de las cosas de la Nueva España*. Editorial Porrúa. México. 1956.
56. Savin, J. A.: Meprobamate reaction, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 62:439, 1969.
57. Schiele, B. C. Meprobamate drugs for mental illness. A review. *J.A.M.A.*, 1962. 181, 126.

58. Silling, L. S.: Clinical study of new tranquillising drug. Use of miltown (2-methyl-2-n-propyl 1-3 propanediol dicarbamate). J.A.M.A. 157: 1594-1596. 1955.
59. Ward, J. A.: The Drug Scene in Scotland, Scotland Medical Journal 16:376, 1971.
60. Wikler, A: Addictions, Opioid Addictions. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1967.
61. Wintrobe, M. W.: Clinical Hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, P. 328, 1967.
62. Mogt M. Pharmacology of Tranquillizing drugs. BRITM.J. 1958.2, 965.
63. Zucher, M. B., y Bonrelli, J.: Platelet clumping produced by connective tissue suspension and by collagen. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109: 779, 1962.