

11202
2ej. 26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS
EFECTOS DEL DEHIDROBENZOPERIDOL
Y CLORHIDRATO DE DIAZEPAM SOBRE
LA ACTIVIDAD EPILEPTOIDE INDUCIDA
POR CITRATO DE FENTANYL

TESIS DE ESPECIALIDAD
QUE PRESENTA EL DR.
ENRIQUE RAUL FLORES SORIA
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
ANESTESIOLOGIA

MEXICO, D. F.

1986



TESIS CON
FALSA ES COPIA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION
- 6.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- 8.- HIPOTESIS
- 8.- MATERIAL Y METODOS
- 14.- RESULTADOS
- 19.- DISCUSION
- 21.- CONCLUSION
- 23.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La palabra opio proviene del griego que significa "jugo". El opio se obtiene de la adormidera "Papaver Somniferum", planta del asia menor, de la que se obtiene un exudado lechoso que al secarse al aire forma una masa gomosa de color pardo, que posteriormente se deshidrata y pulveriza.

Los pueblos de oriente, China y Arabia, conocían algunos usos del opio, principalmente para controlar la disentería. A mitad del siglo XVI se conocían sus usos en europa, siendo elaborado el láudano por Paracelso. En 1803, Sertürner aisló y describió un alcaloide del opio al que nombró "morfina", en referencia a Morfeo Dios griego del sueño (1)

En 1949, Laborit introdujo el concepto de una técnica anestésica que bloqueaba no solo la corteza cerebral, sino también mecanismos celulares autónomos y endócrinos, activados usualmente por el estímulo quirúrgico. (2) A ésta técnica se le llamó "Ganglioplejia" o "Neuroplejia" (Hibernación artificial), y se efectuaba con el uso de un "coctel lítico", que consistía en cloropromazina, prometazina y meperidina. A partir de ésta idea, De Castro formuló el concepto de neuroleptoanalgesia, (2) - técnica que provee de analgesia, supresión de los reflejos

autónomos, estabilidad cardiovascular y amnesia, utilizando un tranquilizante mayor, usualmente una butirofenona, - el dehidrobenzoperidol y, un analgesico opioide potente, el citrato de fentanil. La utilización de un atarácico, - usualmente una benzodiazepina, y un narcótico, el citrato de fentanil, se denomina ataranalgesia. (3)

La utilización de citrato de fentanil (Fig. No 1), a dosis elevadas para inducir estado de anestesia, se denomina anestesia analgésica y es frecuentemente utilizada en procedimientos neuroquirúrgicos. (2, 4, 5)

La gran liposolubilidad del fentanil es la base de su farmacocinética y farmacodinamia. El fentanil penetra las membranas biológicas muy rápidamente, - incluyendo aquellas del sistema nervioso central, ésto, - no solamente le da un inicio rápido de acción, sino que - establece un equilibrio entre las concentraciones en cerebro y plasma, existiendo una relación estrecha dosis-efecto. (6)

Dosis de 3 a 6 mcg/Kg, producen disminución del consumo de O₂ en un 18 % y del flujo sanguíneo cerebral en un 47 %, (7) y así mismo disminución de la presión intracraneana. (4) Las dosis elevadas de citra

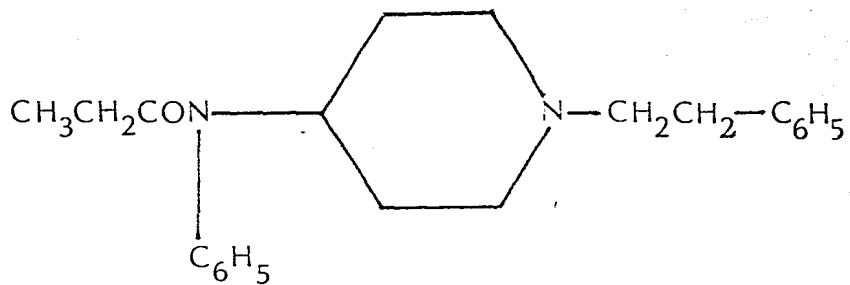


Fig. N° 1.- CITRATO DE FENTANIL.

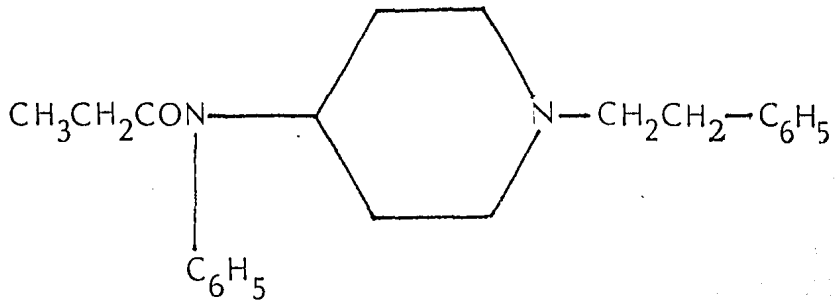


Fig. N° 1.- CITRATO DE FENTANIL.

to de fentanil y oxígeno pueden ofrecer varias ventajas al paciente neuroquirúrgico, por su característica estabilidad cardiovascular, deseable en neuroanestesia, donde la hipotensión puede reducir el flujo sanguíneo cerebral en un cerebro con pobre autoregulación, o donde la hipertensión puede inducir edema de tipo vasogénico. (2, 4, 5) Sin embargo se han reportado la presencia de crisis epileptóides originadas en sistema límbico y propagadas a corteza frontotemporal, (8) tanto en la practica clínica en pacientes, (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) como experimentalmente en animales. (17) Este efecto es nocivo para los fines perseguidos en anestesia neuroquirúrgica, ya que la presencia de crisis epileptóides se asocian a un aumento en el metabolismo cerebral y flujo sanguíneo cerebral, lo que conduce a un aumento de la presión intracraneana. (7, 17) Estos efectos epileptóides del citrato de fentanil, pueden ser bloqueados con clorhidrato de naloxona, antagonista específico sin efectos agonistas de receptores opiáceos, (18) lo que confirma su origen. (17)

Por otra parte, el dehidrobenzoperidol (Fig. No 2), es un neuroléptico que pertenece al grupo de las butirofenonas (19, 20), penetra rápidamente al sistema nervioso central, disminuye la presión intracraneal y antagoniza los efectos de los narcóticos en el sistema límbico y en algunas otras zonas del sistema nervioso cen-

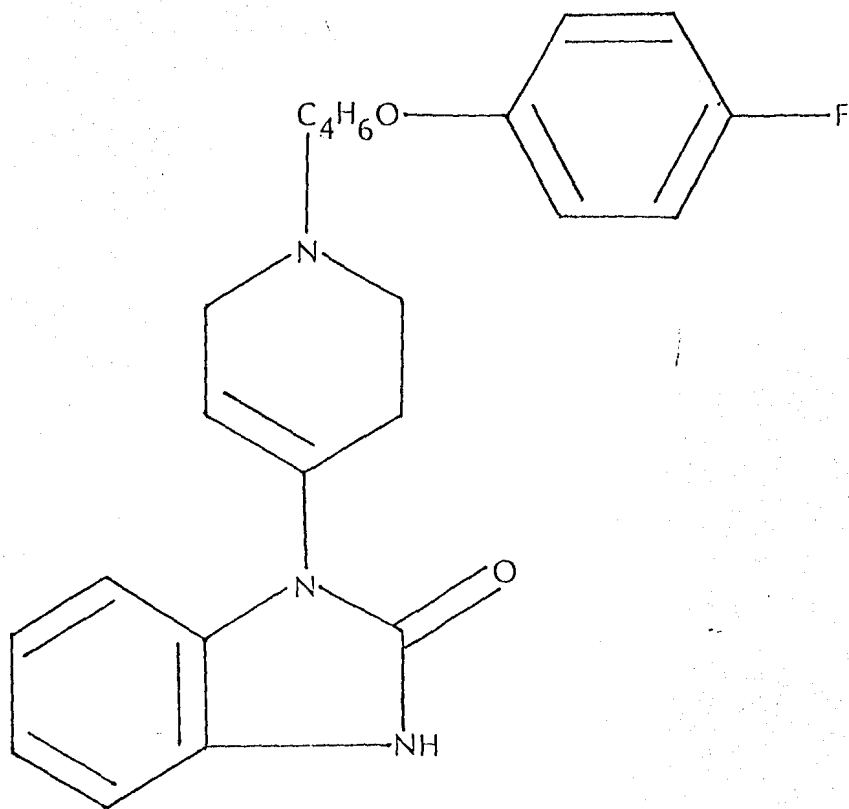


Fig. N° 2.- DEHIDROBENZOPERIDOL.

tral (19, 20, 21, 22).

, Así mismo, el clorhidrato de diazepam (Fig. No 3), prototipo de las benzodiazepinas⁽²³⁾, muy liposoluble, con efectos sobre el sistema nervioso central de rápido inicio de acción, disminuye también el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral, ⁽²⁴⁾ conduciendo a disminución de la presión intracraneal, ⁽²⁴⁾ posee efecto anticonvulsivante y disminuye la actividad neuronal de las estructuras del sistema límbico. ^(25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fenómenos epileptóides observados en animales de experimentación y en la práctica clínica en pacientes, después de la administración de citrato de fentanil, permite suponer que el incremento del metabolismo, del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral, asociados a la actividad epileptóide del sistema límbico pueden dar lugar a fenómenos indeseables durante la anestesia en cirugía intracraneal. Por lo tanto es importante la investigación de recursos farmacológicos eficaces para prevenir y suprimir estos fenómenos epileptóides y que no interfiera con las condiciones idóneas para la anestesia neuroquirúrgica

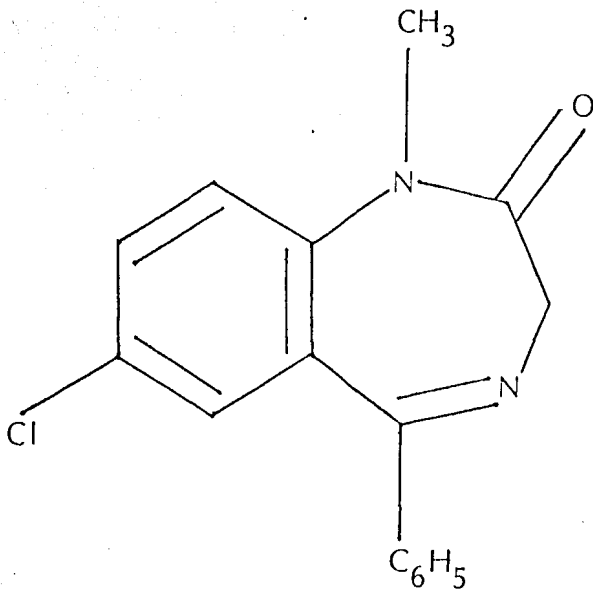


Fig. N°3.- CLORHIDRATO DE DIAZEPAM.

En el presente estudio se han investigado los efectos de dehidrobenzoperidol y diazepam, ya que por sus características farmacológicas y su acción a nivel de sistema límbico, podrían impedir la ocurrencia de los fenómenos epileptóides originados por la administración de citrato de fentanil, sin alterar otras condiciones del sistema nervioso central, durante la anestesia neuroquirúrgica.

HIPOTESIS

El clorhidrato de diazepam y el dehidrobenzoperidol inhiben la ocurrencia de fenómenos epileptóides inducidos por el citrato de fentanil.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 3 grupos de 8 pacientes programados para cirugía electiva durante 30 minutos, los cuales no tenían antecedentes de crisis convulsivas o enfermedad neurológica en la historia clínica ni tomaban medicamentos que pudieran tener efectos sobre el sistema nervioso central. Los límites de edad fueron de 14 y 70 años y el riesgo anestésico-quirúrgico I-III.

Los pacientes ingresaron a quirófano con medicación preanestésica a base de sulfato de atropina a dosis de 14.4 $\mu\text{M}/\text{Kg}$ de peso (10 mcg/Kg), por vía IM.

Antes de la inducción fueron monitorizados con EKG en D II con cardioscopio, presión venosa central con un catéter introducido a través de la vena cubital superficial, presión arterial media canulando la arteria radial por vía percutánea, habiéndose efectuado previamente prueba de Allen y siendo ésta positiva. La presión arterial media y el electrocardiograma fueron monitorizados en un amplificador tipo Honeywell, mod. 59664. La introducción de los catéteres de presión arterial media y presión venosa central se efectuaron previa infiltración de lidocaína al 1 % simple. Se evaluaron también coloración, llenado capilar, frecuencia cardíaca y gasto urinario con sonda vesical.

El registro de electroencefalograma fue tomado en la piel cabelluda con la aplicación de electrodos de contacto, de plata clorurada y fijados con colodión, de acuerdo con el sistema internacional 10-20, con la derivación de muerte cerebral o coma ⁽³²⁾, efectuándose los registros en un electroencefalógrafo Beckman Accutrace de 8 canales con amplificadores en 50 mcv/cm , filtros de -

alta frecuencia en 15 Hz., tiempo constante 0.3 seg. y velocidad del papel a 30 mm/seg.

El montaje bipolar utilizado fue: 1) Frontal derecho-central parietal derecho (Fp2-C4), 2) Central parietal derecho-occipital derecho (C4-O2), 3) Frontal derecho-mediotemporal derecho (Fp2-T4), 4) Mediotemporal derecho-occipital derecho (T4-O2), 5) Frontal izquierdo-central parietal izquierdo (Fp1-C3), 6) Central parietal izquierdo-occipital izquierdo (C3-O1), 7) Frontal izquierdo-mediotemporal izquierdo (Fp1-T3), 8) Mediotemporal izquierdo-occipital izquierdo (T3-O1), y el electrodo de tierra en la region frontal central, (fig. No 4).

Se tomo registro de control de EEG en estado de vigilia, en reposo psicomotor, durante la hiperventilación voluntaria y estimulación auditiva y de trabajo mental, no encontrandose datos patológicos.

Al primer grupo de 8 pacientes, después del registro de control del EEG y signos vitales durante 5 minutos, se administró citrato de fentanil a dosis de 30 nM/Kg de peso (15 mcg/Kg), por via endovenosa en un periodo de tiempo de 3 minutos, seguido de la administración de bromuro de pancuronio para inducir bloqueo neuromuscular a dosis de 136 nM/Kg de peso (100 mcg/Kg).

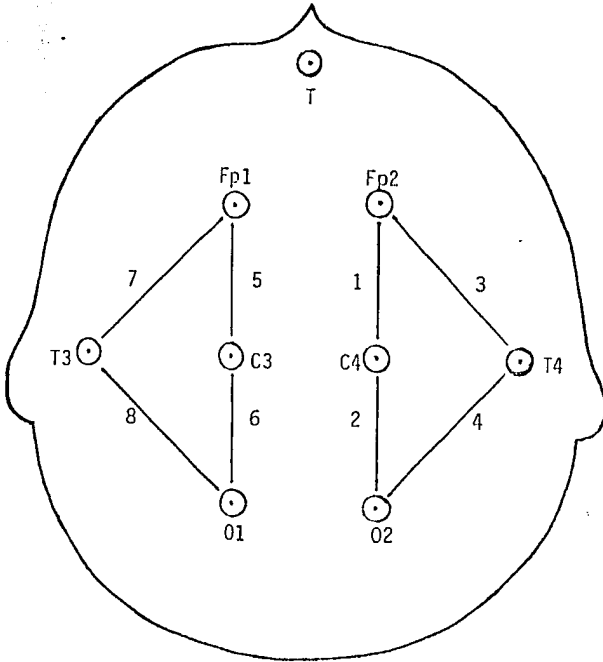


Fig. Nº 4.- DIAGRAMA DE LA DERIVACION DE LOS
REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS.

La ventilación se mantuvo a mascarilla con O₂-N₂O (0.5 %), durante 5 minutos y posteriormente se se intubó la traquea bajo laringoscopia directa atraumática, continuandose el registro del EEG durante 30 min.

La ventilación se mantuvo con un ventilador tipo Bird Mark 4 de anestesia, con un volumen corriente de 10 ml/kg y a una frecuencia respiratoria suficiente para mantener la paCO₂ entre 32 a 35 Torr (4.26 a 4.65 KPa), corroborada por determinación de gases en sangre arterial.

La temperatura se mantuvo entre 36.5 y 37° C y la administración de líquidos parenterales suficiente para mantener la PVC entre 7 y 10 c.c. de H₂O (0.69 a 0.98 KPa).

Al segundo grupo de 8 pacientes, bajo las mismas condiciones y monitorización, se le administró al mismo tiempo que el citrato de fentanil, dehidrobenzoperidol a dosis de 263 nM/Kg de peso (100 mcg/Kg), ventilación a mascarilla por 5 minutos e intubación de la traquea por laringoscopia directa.

Al tercer grupo de 8 pacientes, bajo las mismas circunstancias, se administró al mismo tiempo - que el citrato de fentanil, clorhidrato de diazepam a dosis de 877 nM/Kg de peso (250 mcg/Kg), manteniéndose la - ventilación a mascarilla durante 5 minutos e intubación traqueal por laringoscopia directa.

La diferencia entre los 3 grupos respecto a la presencia de trenes de espigas se analizaron estadísticamente con χ^2 de Pearson (34).

El mantenimiento anestésico después de los 30 minutos se efectuó con isofluorano y N2O.

RESULTADOS

La morfología general y evolución de los cambios electroencefalográficos, asociados a la administración de citrato de fentanil son característicos de las etapas D y E de Kugler (8).

La administración de citrato de fentanil produjo a los 30 seg., cambios caracterizados por desaparición del ritmo alfa, y aparición de ondas de 4 a 8 Hz, características de ritmo theta, difusas, sin predominio en alguna de las áreas corticales; después de 1 a 2 minutos se observó la aparición de ondas con frecuencia de 3 a 4 Hz, de distribución inicialmente difusa; posteriormente un ritmo sincrónico, con predominio en áreas frontales, datos que concuerdan con los encontrados por Sebel y Cols., (8).

En el grupo correspondiente al citrato de fentanil, encontramos la presencia de espigas aisladas y poliespigas (4 a 6 por seg.), en 7 de los 8 pacientes estudiados, apareciendo la primera espiga a los 56.25 ± 11.87 seg., con predominio en las regiones temporooccipitales (Fig. No 5).

Esta actividad epileptóide se presentó también en los periodos de 15 y 30 minutos.

CONTROL

5 min.

15 min.

30 min.

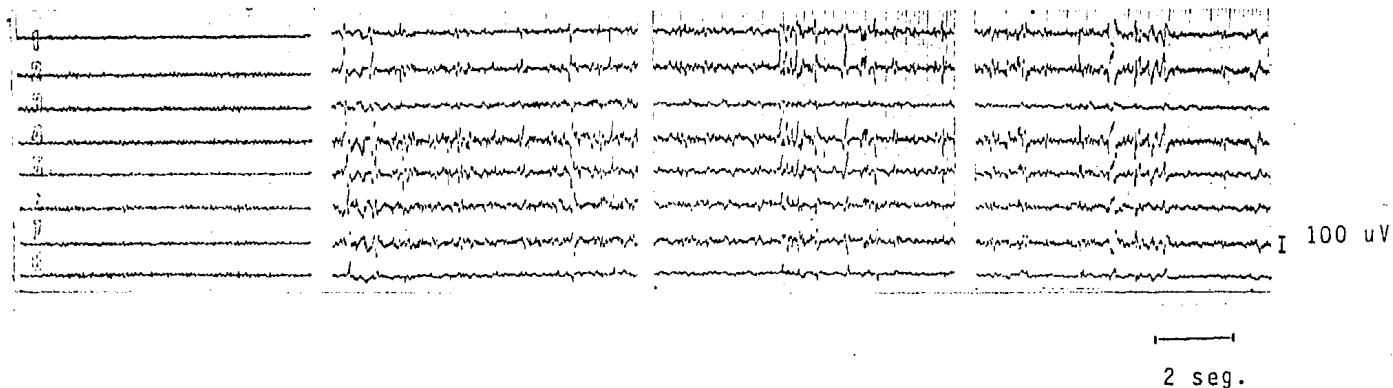


Fig. No 5.- Citrato de fentanil 30 nM/Kg de peso.

En el grupo citrato de fentanil-dehidrobenzoperidol se encontró efecto electroencefalográfico semejante al de lentificación producido por el citrato de fentanil, interpuesto con ondas de sincronidad tipo theta. Se presentaron efectos epileptóides manifestados por espigas aisladas y poliespigas (4 a 6 por seg.), en 2 de los 8 pacientes, que desaparecieron paulatinamente durante el periodo de los 15 a los 30 min., continuando con ondas de tipo theta hipersincrónico, por efecto neuroléptico con predominio en las derivaciones temporooccipitales (Fig No 6).

En el grupo citrato de fentanil-clorhidrato de diazepam se apreciaron ondas semejantes a las producidas por el citrato de fentanil, interpuesta con ondas de tipo theta. Se presentaron espigas aisladas y trenes de espigas (4 a 6 por seg.), en 2 de los 8 pacientes, con desaparición de estas en el periodo de los 15 min., continuando con ondas de tipo theta hipersincrónico, de predominio en regiones temporooccipitales, semejantes a las encontradas con el dehidrobenzoperidol (Fig No 7).

Las diferencias entre los 3 grupos respecto a la presencia de trenes de espigas fueron estadísticamente significativas a una $P < 0.02$.

No se presentaron crisis convulsivas clínicas debido al uso de relajantes musculares.

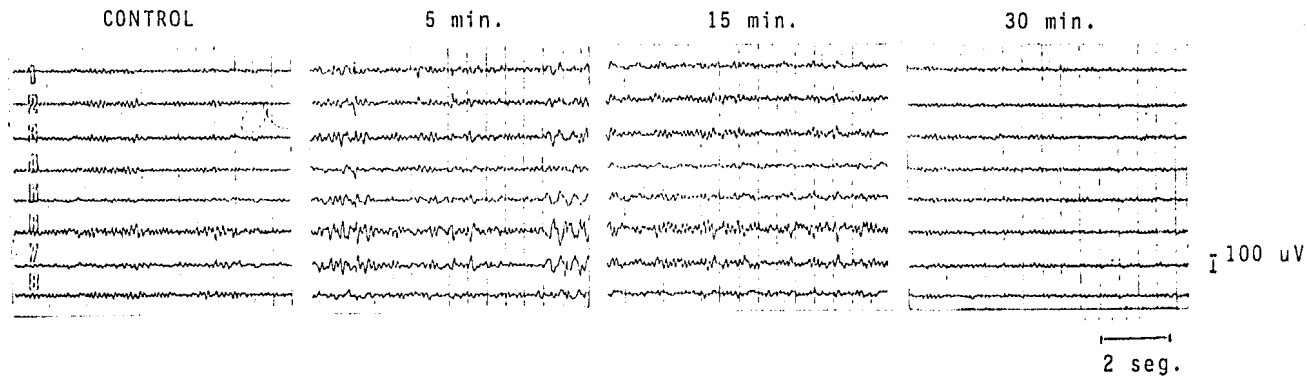


Fig. No 6,- Dehidrobenzoperidol 263 nM/Kg de peso -
Citrato de fentanil 30 nM/Kg de peso.

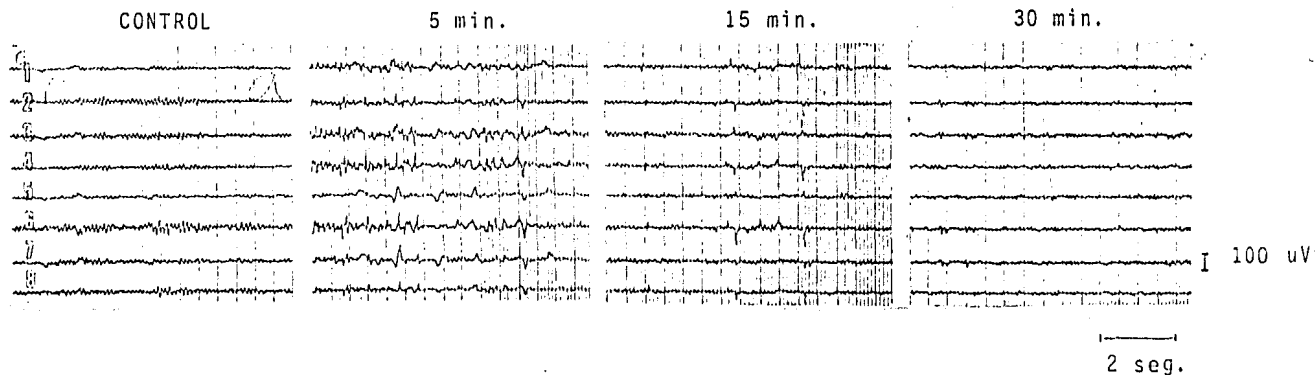


Fig. No 7.- Clorhidrato de diazepam 877 nM/Kg de peso. -

Citrato de fentanil 30 nM/Kg de peso.

DISCUSION

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La aparición de espigas y trenes de espigas, asociadas a la administración de citrato de fentanil, han sido confirmadas por nuestro estudio, y han sido descritas por otros autores. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

La dosis utilizada ha sido menor en relación a la que Sebel y Cols utilizaron, y la frecuencia ha sido mayor, lo cual puede estar relacionado con el hecho de que Sebel y Cols., administraron en la medicación preanestésica lorazepam, un benzodiazepínico con efectos antiepileptógenos conocidos. (27)

Si consideramos el origen de las crisis epileptóides en el sistema límbico, los resultados obtenidos, también están de acuerdo con los obtenidos por Tommasino y Cols., (17) quienes observaron una disminución cerebral global del consumo de glucosa, en contraste con aumento del consumo de glucosa a nivel del sistema límbico que se asocia a la aparición de espigas, espigas-complejos de onda y trenes de espigas en este mismo sitio.

Ante la posibilidad latente de aparición de crisis epileptóides, asociadas a la administración de dosis elevadas de citrato de fentanil en anestesia para

cirugía cardiovascular y aún más, en anestesia para cirugía intracraneal, era evidente la necesidad de estudiar los efectos de drogas que coadyuvaran a la buena estabilidad cardiovascular, sin los efectos electrofisiológicos cerebrales que se presentan con el citrato de fentanil.

La utilización de clorhidrato de diazepam, un agente hipnótico potente, sedante y con efectos anti convulsivos (23, 24, 25), permitió corroborar su utilidad sobre la inhibición de los efectos epileptóides cerebrales que se presentan con la administración de citrato de fentanil. Es de esperarse que la asociación de citrato de fentanil y clorhidrato de diazepam disminuyan más el metabolismo cerebral que la administración del citrato de fentanil en forma aislada, y que por lo tanto también disminuya más la presión intracraneal, permitiendo de este modo mantener una mejor presión de perfusión cerebral (PPC=PAMS - PIC); además otros efectos benéficos colaterales como serían el de permitir un mejor manejo quirúrgico por parte del neurocirujano y, un mejor equilibrio entre el suministro y disponibilidad de oxígeno.

La utilización de dehidrobencoperidol, una butirofenona que en determinadas situaciones facilita la aparición de actividad epileptóide, (20) permitía suponer -- que también podría disminuir o inhibir las crisis epileptói-

des que se presentan con la administración de citrato de fentanil, pues tiene un efecto antihalucinógeno y antiesquizofrénico (20, 33); y ha sido descrito por contreras y Cols., (34) una estrecha relación entre los efectos halucinatorios que se presentan por la administración de diversas drogas, entre estas, el SKF-10,047 (N-aliinormetazocine), un compuesto opioide sintético y la presencia ó aparición de actividad de tipo epileptóide en sistema límbico. Además el dehidrobenzoperidol también tiene otros efectos antagonistas sobre los efectos de opioides y particularmente del citrato de fentanil (19, 20, 21, 22).

Efectivamente, el dehidrobenzoperidol inhibió las espigas y disminuyó la frecuencia de trenes de espigas de tipo epileptóide, asociados a la administración de citrato de fentanil, y nuestros resultados también están de acuerdo con Michenfelder y Cols., (7) quienes encontraron una mayor disminución del consumo de oxígeno cerebral con citrato de fentanil más dehidrobenzoperidol que cuando se administró citrato de fentanil únicamente.

CONCLUSION

Nosotros concluimos que en procedimientos anestésicos para cirugía endocraneal, es conveniente la

asociación de clorhidrato de diazepam ó dehidrobenzoperidol
con citrato de fentanil.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jaffe J.H. and Martin W.R., Analgésicos narcóticos y sus antagonistas. In Bases farmacológicas de la terapéutica. Edited by Goodman L.S. and Gilman A., Interamericana, México, 5a Ed.; 207-208, 1978.
- 2.- Bovil J.G., Sebel P.S., and Stanley T.H., Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology*: 61; 731-755, 1984.
- 3.- Rothe K.F. Ataranalgesia -an intravenous anesthetic technique- Experience with 978 administrations. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 31 (2); 77-89, 1980.
- 4.- Larson C.P., Controversies in neurosurgical anesthesia. In 1984 Annual refresher course lectures. Edited by American Society of Anesthesiologists, United States of America, (302); 1 - 6, 1984.
- 5.- Shupak R.C., Harp J.R., Smith W.S., Rossi D. and Buchheit W.A. High dose fentanyl for neuroanesthesia. *Anesthesiology*: 53: (6) 579-582, 1983.
- 6.- Becker L., Paulson B., and Miller R., Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol and fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 44: 291-295, 1976.
- 7.- Michenfelder J.D. and Theye R.A., Effects of fentanyl, droperidol and innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. *Brit. J. Anaesth.* 43: 630-636. 1971.
- 8.- Sebel P.S., Bovil J.G., and Wauquier A., Effects of high dose fentanyl anesthesia on the electroencefalogram. *Anesthesiology* 55:(3) 203-211, 1981.
- 9.- Hong J.S., Wood P.L., Guillin J.C., Yang H. Y. T. and Costa E. Recurrent convulsions and hippocampal (Met-5)-Enkephalin content. In Neural peptides and neuronal communication, edited by Costa E. and Trabucchi M., Raven Press, New York, United States of America, 385-397, 1980.

- 10.- Rao T. L. K., Mummaneni N., El-Etr A.A.
Convulsions: An Unusual Response to Intravenous Fentanyl Administration. *Anest. Analg.* 61(12) 1020-1021; Dec, 1982.
- 11.- Sebel P.S., Bovill J.G., Fentanyl and Convulsions
Anesth. Analg. 62:855, 1983.
- 12.- Hoiem A.O. Another Case of Grand Mal Seizure After Fentanyl Administration. *Anesthesiology*: 60:387-8 1984.
- 13.- Grand Mal Seizure After Fentanyl Administration.
Anesthesiology: 59:78, 1983.
- 14.- Benthuisen J.L. and Stanley T.H. Concerning The Possible Nature of Reported Fentanyl Seizures.
Anesthesiology 62; 205, 1985.
- 15.- Baraka A., Haroun S. Grand Mal Seizures Following Fentanyl-lidocaine. *Anesthesiology* 62: 206, 1985.
- 16.- Scott J.C., Sanarquist F.H. Seizure Like Movements During a Fentanyl Infusion With Absence of Seizure Activity in a Simultaneous EEG Recording.
Anesthesiology 62:812-14, 1985.
- 17.- Tommasino C., Maekawa T., Shapiro H.M.
Fentanyl Induced Seizures Activate Subcortical Brain Metabolism. *Anesthesiology* 60:283-290, 1984.
- 18.- Sawyok J., Pinsky C. and LaBella F.S. Minireview of the specificity of naloxone as an opiate antagonist.
Life Sciences, 25 ;1621-1632, 1979.

- 19.- Prokocimer P., Delavault E., Rey F., Lefebvre P.,
Effects of Droperidol on Respiratory Drive Humans
Anesthesiology 59:113-116, 1983.
- 20.- Swonger A.K. and Constantine L.L., Neuroleptics. In
Drugs and Therapy. Edited by Little, Brown and Company
Boston, United States of America. 12: 171-183, 1976.
- 21.- Soudijn W., Winjgarden I.V. and Janssen P.A.
Biotransformation of Neuroleptoanalgesics.
Int. Anesthesiol. Clin. 12:145-155, 1974.
- 22.- Becker L. Paulson B. and Miller R. Bifasic Respiratory
Depression after Fentanyl-Droperidol and Fentanyl alone
used to supplement Nitrouse Oxide Anesthesia.
Anesthesiology, 44:291-296, 1976.
- 23.- Woodbury D.M. and Fingl E., Fármacos eficaces para
tratar las epilepsias. In Bases Farmacológicas de la
Terapéutica. Edited by Goodman L.S. and Gilman A.,
Interamericana, México, 5a Ed.; 182-183, 1978.
- 24.- Shapiro H.M. Intracerebral Vascular Procedures.
In 1984 Annual Refresher Course Lectures. Edited by
American Society of Anesthesiologists, United States
of America (114); 1-7, 1984.
- 25.- Oguchi K., Arakawa K., Nelson S.R. and Samson F.
The Influence of Droperidol and Physostigmine on
Ketamine- Induced Behavior and Brain Regional Glucose
Utilization in Rat. Anesthesiology 57:353-358, 1982.
- 26.- Lloyd G.K., Bovier P., Broekkamp C.L. and Worms P.
Reversal of The Antiaverive and Anticonvulsant Actions
of Diazepam but not of Progabide, by a Selective

- Antagonist of Benzodiazepine Receptors. Eur. J. Pharm.:75:77-78, 1981.
- 27.- Leppik I.E., Derivan A.T., Homan R.W., Walker J., and Patrick B. Double-blind Study of Lorazepam and Diazepam in Status Epilepticus. JAMA 249:1452-1454, 1983.
- 28.- Albertson T.E., Bowyer J.F. and Paule M.G. Modification of the Anticonvulsant Efficacy of Diazepam by Ro-15-1788 in the Kindled Amygdaloid Seizure Model. Life Sci., 31(15):1597-1601, 1982.
- 29.- Barestrup C., Albretchen R., and Squires R.F. High Densities of Benzodiazepine Receptors in Human Cortical Areas. Nature 269, Oct.702-704, 1977.
- 30.- Möller H., and Okada T. Benzodiazepine Receptor Demonstration in the Central Nervous System. SCIENCE, 198:849-851, 1977.
- 31.- LaSalle G.L., and Feldblum S. Reversal of the Anticonvulsant Effects of Diazepam on Amygdaloid-Kindled Seizures by a Specific Benzodiazepine Antagonist:RO 15-1788. Eur. J. Pharm., 86:91-93, 1983.
- 32.- Hernández P. EEG en el Transoperatorio. En Manual de Técnicas de EEG. Editado por Méndez Oteo, México. (7):39-41, 1975.
- 33.- Becsey L., Malamed S., Radnay P., and Foldes F.F. Reduction of the Psychotomimetic and Circulatory Side-effects of Ketamine by Droperidol. Anesthesiology 37(5):536-542, 1972.

34.- Siegel S. El caso de K muestras independientes.

En Estadística No Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta. Editada por Siegel S., Ed. Trillas, México. (8): 204-225, 1980.