

11702
24/56



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

**AMINOFILINA COMO REVERTIDOR DE LA HIP-
NOSIS PRODUCIDA POR EL FLUNITRAZEPAM**

TESIS DE POSTGRADO

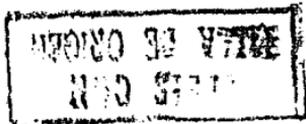
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JAVIER LOPEZ HERNANDEZ



MEXICO, D. F.



1987



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

	Pág.
I.- INTRODUCCION	1
II.- BENZODIACEPINAS	4
1. Benzodíacepinas	4
1.1.- Origen y Química	4
1.2.- Acciones farmacológicas	4
2. Flunitrazepam	7
2.1.- Biotransformación	8
2.2.- Acciones sobre el aparato -- cardiovascular	9
2.3.- Registros electroencefalográ- ficos	10
2.4.- Indicaciones	11
2.5.- Farmacocinética	12
2.6.- Intoxicación	14
2.7.- Contraindicaciones	14
III.- ESTIMULANTES CENTRALES	16
3.1.- Estimulantes de predominio cere- bral	16
3.2.- Psicoestimulantes o Estimulan- tes. Psicomotores, Las Sartinias	17
3.3.- Acción en el sistema nervioso - central	18
3.4.- Acción en el sistema cardiovas- cular	19
3.5.- Acción en el sistema respirato- rio	20
3.6.- Otras acciones	21
3.7.- Farmacocinética	22

	Pág.
3.8.- Intoxicacion.	23
3.9.- Contraindicaciones.	24
3.10- Interacciones medicamentosas.	24
3.11- Indicaciones terapéuticas.. .	24
3.12- Aminofilina como Xantina. . .	25

CONCEPTOS ACTUALES:

IV.- MECANISMO CELULAR DE LA ACCION DE- LAS XANTINAS.	27
V.- RECEPTORES DE BENZODIACEPINAS.. . .	30
5.1.- Mecanismo celular de la ac--- ción de las benzodiacepti--- nas.	32
5.2.- Estudios Bioquímicos.	32
5.3.- Acciones sobre la actividad - Neuronal.	38
VI.- RESUMEN.	45
VII.- MATERIAL Y METODOS.. . . .	46
VIII.- RESULTADOS.	49
IX.- DISCUSION.	52
X.- CONCLUSIONES.	56
XI.- BIBLIOGRAFIA.	58

I. INTRODUCCION.

En la actualidad se encuentra una diversidad de técnicas anestésicas con el fin de lograr una mayor estabilidad cardiovascular y respiratoria del paciente anestesiado durante el transoperatorio, así como durante el postoperatorio, sin embargo la ejecución de algunas técnicas se ven limitadas por efectos secundarios que no se pueden revertir específicamente. Sabemos que algunas técnicas intravenosas que utilizan narcóticos como componente esencial no presentan dicho problema ya que cuentan con un antagonista específico de sus efectos secundarios o de sobredosis, la cuál conocemos como naloxona. Sin embargo las técnicas que utilizan benzodiazepinas como parte primordial de su manejo, así como en aquellas donde sólo se busca el efecto sedante o hipnótico, presentan hasta determinado punto cierta limitación para con su dosis y sus efectos secundarios, no pudiendo revertirlas por ausencia de algún antagonista específico. Recientemente se han publicado artículos respecto al tema tratado, donde se comentan los efectos deseables de las metilxantinas en cuanto a la actividad específica para la reversión de las benzodiazepinas, e incluso como estimulante respiratorio y protector cerebral. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13,15). En ciertas situaciones específicas, tales como: comas traumáticos, metabólicos y apopléjicos, se han mencionado otros medicamentos con efectos similares como por ejemplo la Fisostigmina,

medicamento que tiene como obstáculo principal la falta de experiencia en él, debido a que no lo tenemos en el país por una parte y por otra, que se pone en duda su efectividad - - (10,11).

El interés a la información obtenida respecto a las metilxantinas específicamente sobre la aminofilina como re-vertidor de las benzodicepinas es que se trata de un medicamento de fácil obtención, se encuentra en el cuadro básico, es barato y se tiene experiencia en él, en cuanto a su manejo terapéutico.

Y si dicha acción farmacológica fuera efectiva incrementaríamos sus aplicaciones clinicoterapéuticas, desde el punto de vista anestesiológico, podríamos anular los efectos postoperatorios de una ósis terapéutica anestésica y clínicamente se utilizaría para el tratamiento de pacientes intoxicados con benzodicepinas, además, en ciertas patologías se daría como estimulante respiratorio y protector cerebral.

Los avances realizados en el conocimiento de los receptores y de sus neurotransmisores han permitido una mejor aplicación de los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de muchos medicamentos, en donde el anestesiólogo debe aprovechar los conocimientos relacionados con la función y -

regulación del receptor, así como de sus posibles alteraciones o modificaciones con la finalidad de aplicarlos para ejecutar una mejor técnica Anestésica, un prototipo de lo anterior mencionado serian los recientes conocimientos respectoa la aminofilina la cual pertenece al grupo de las teofilinas y que de entre sus acciones conocidas tenemos que aumenta el AMP cíclico, que actua como segundo mensajero, aumentando las concentraciones de catecolaminas al activar la toroxina-hexilas de donde se inicia su síntesis, estimula el centro respiratorio, aumentando la frecuencia ventilatoria y broncodilatata; a nivel cardiaco es inotrópico y cronotrópico positivo y disminuye la resistencia vascular y secundariamente la TA, - estimula el SNC, estimula la unión neuromuscular por aumento del AMP cíclico en la preunión y causa la liberación del neurotransmisor, dentro de los más reciente en cuanto al antagonismo de las benzodicepinas es que compite por los receptores de la adenosina ocupados por el diazenam, además es un precursor de la adenosina que eleva la despolarización química y eléctrica del cerebro facilitando la liberación de acetilcolina y la frecuencia de disparo de las neuronas previamente deprimidas (12,31,15,19).

Lo anterior justifica mi interés por el tema esperando sirva para corroborar las premisas hasta el momento mencionadas.

II. BENZODIACEPINAS.

Conocidos también como tranquilizantes menores o ansiolíticos, siendo unos de los numerosos compuestos que tienen propiedades químicas distintas y acciones farmacológicas variadas, que tienen la característica común de deprimir de manera reversible el sistema nervioso central, produciendo un estado de calma, sedación y alivio de la ansiedad, así como también efecto anticonvulsivante e hipnótico.

2.1.- ORIGEN Y QUIMICA.

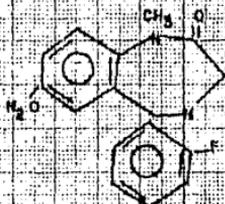
2.1.- La benzodiazepina es un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo benzénico y un anillo heptagonal que contiene 2 átomos de nitrógeno. Los derivados empleados todos de origen sintético, poseen un grupo fenilo en la posición 5 y un cloro en la posición 7, así tenemos una variedad de benzodiazepinas las cuales difieren en la posición de algunos radicales, dentro de el grupo tenemos al Clorodiazepínico oxazepam, medazepam, temazepam, lorazepam, clorazepato dipotásico, prazepam, oxazolam, diazepam, nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam. (Fig. 1).

2.2. ACCION FARMACOLOGICA.

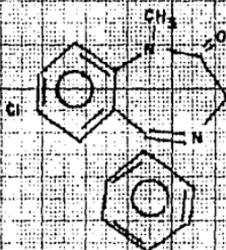
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las benzodiazepinas disminuyen la actividad motora y -

BENZODIACEPINAS



FLUMETROZEPAN



DIAZEPAN

FIGURA Nº 1
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS
BENZODIACEPINAS

tienen efectos tranquilizantes y son activas en los estados de ansiedad; también calman la aprensión, la tensión y alivian el insomnio; la reducción de la ansiedad se acompaña de cierta relajación muscular, útil cuando existe tensión muscular acompañando a los trastornos emocionales, actúan especialmente en los neuróticos, al incrementar las dosis provocan ataxia somnolencia, apatía y trastornos de la memoria. - Por vía intravenosa producen sueño sin llegar a la anestesia general. Al no existir manifestaciones extrapiramidales y el hecho de producir somnolencia y aun sueño es que las benzodiazepinas deben clasificarse como tranquilizantes propiamente dichos ya que también producen seducción y calman la ansiedad.

Las benzodiazepinas son potentes anticonvulsivantes. - En el hombre se observa dicha acción anticonvulsivante especialmente con el diazepam, tanto en convulsiones de origen espinal como el tétanos, como las de origen cerebral, como las convulsiones infantiles por fiebre meningitis o encefalitis y la epilepsia.

Como las benzodiazepinas elevan el umbral de estimulación de la formación reticular que normalmente provocan desincronización en el electroencefalograma (reacción de alerta) y además atenúan y bloquean lo hostil e irritable de la

rata por lesión de los núcleos septales, puede aceptarse que la acción tranquilizante y ansiolítica de las benzodiazepinas se debe probablemente a una acción depresora sobre el sistema reticular ascendente y principalmente sobre los centros del sistema límbico, las benzodiazepinas provocan una disminución de la actividad eléctrica espontánea del hipocampo núcleos amigdaloides y septales, además elevan el umbral de estimulación de dichas formaciones acortando la postdescarga prolongada que se produce por dicha estimulación. En cuanto a la relajación muscular, puede aceptarse que se debe a la depresión de los centros facilitadores motores de la formación reticular y algo a la depresión de los centros espinales, las benzodiazepinas inhiben los reflejos multisinápticos en el gato entero y descerebrado mientras que esto no sucede o muy poco en el gato espinal (sección alta de la médula espinal), además dichos fármacos disminuyen la actividad de las neuronas de la formación reticular y poco de las neuronas espinales.

Las distintas benzodiazepinas poseen acciones farmacológicas similares, siendo las diferencias de carácter cuantitativo; son mucho más potentes que el antiguo meprobamato en todos sus efectos, pero para las benzodiazepinas la potencia varía, aunque no mucho según el efecto estudiado y la especie animal.

2.- FLUNITRAZEPAM.

Es un benzodiazepínico de acción larga, con efecto pre -
dominantemente hipnótico, su estructura química es el 5 (0-fluoro-
rofenil)-1-3 dehidrometil-7 nitro-all-1, 4 benzodiazepina. (Fig.
1), la presentación comercial es en ampollita de 1 ml. con 2 --
mg. de fármaco, su solvente propilenglicol etil alcohol, benzoato
de sodio y ácido benzoico, el Ph es de 4.57.

Se recomienda una dosis de 0.032 mcg/kg. de peso, que se
pone como dosis total media en el adulto entre 1 y 2 mg.

Su acción es demasiado prolongada, incrementándose en an-
cianos y en pacientes frágiles. Se ha comprobado también en ex-
perimentación animal que posee una cierta acción miorrelajante,
anticonvulsivante e hipotensora a dosis elevadas.

Su acción hipnótica parece resultar de una reducción de-
la actividad emocional provocada de forma primitiva, por depresión
del núcleo amigdalino y de el hipocampo.

Esta acción es mil veces superior a la del diazepam y --
unas 15 000 veces a la del tiorental. Desde su introducción en
la clínica humana, en 1974 se comprobó este potente efecto hip-
nótico, para dosis que oscilan entre los 2 y los 3 mg., su --

tiempo de acción oscilaba entre los 60 y los 180 seg. La duración del período del sueño es también variable según los autores, que comprende entre los 10 min. de sueño completo (Lecron, 10) hasta 120 min. (Rifat y Comperle, 16) siendo más creíble esta última cifra, mencionando que se continúa con un estado de somnolencia y bradipsiquia característica de unas seis a unas ocho horas de duración. El despertar es lento progresivo y agradable y tranquilo, siendo muy importante considerar la amnesia total y absoluta que presentan los pacientes, lo que es una ventaja en el campo de la anestesiología clínica.

Mientras se inyecta muy lentamente por vía IV, se comprueba que la desaparición de los reflejos sigue un orden fácil de comprobar; palpebral corneal y por último el de reacción a estímulos dolorosos moderados, ya que carece de actividad analgésica.

Posee actividad miorelajante así como acción potencializadora con los morfínomiméticos.

2.1.- BIOTRANSFORMACION.

Se ha aislado dos metabolitos del flunitrazepam, uno aminado y otro demetilado. Una vez inyectado, permanece inalterado en el plasma durante un período de tiempo que os-

cila entre una y ocho horas, para transcurrido este tiempo - comenzar a detectarse sus metabolitos. Para Lecron y Levy - (16) su vida media plasmática es de 19 horas. Tras la administración intravenosa, la eliminación total se realiza en - unas 34 horas, en tanto que si se emplea la vía oral, es de - entre 29 y 37 horas, esta eliminación se realiza esencial- - mente a través del riñón, encontrándose un 81% de la dosis - administrada y unas 11% en las heces y transcurridas 168 ho- - ras de su administración, quienes han utilizado el flunitra- - zepam en la analgesia obstétrica, se han podido determinar - en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos flu- - nitrazepam sin metabolizar hasta siete días después del naci- - miento.

2.2. ACCION SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO.

A dosis de 32 mcg. por Kg. de peso y respetando - rigurosamente la lentitud al inyectar no menos de 2 min., no produce depresión respiratoria sin embargo, algunos autores - señalan un breve período de apnea de unos 20-40 seg., tras - el que se produce un aumento de la frecuencia al regreso de - las ciaras basales que no se recuperan, quedando estabiliza- - da en unos valores superiores en aproximadamente un 38%. El volumen minuto sufre una disminución compensatoria que llega a gastar un 27% en los primeros minutos, para estabilizarse -

después quedando inferior a los valores de partida en un 12%. La apnea primero y la disminución del volumen minuto después, desencadenan una depresión respiratoria por disminución de la ventilación alveolar eficaz, que se acompaña de un descenso de la PO₂ de hasta un 21%, en tanto que la Pa CO₂ se eleva en un 10%, permaneciendo sus valores en ese nivel, las variaciones del Ph son poco significativas, aunque hay una ligera tendencia a la acidosis. Todas estas alteraciones son reversibles a la normalidad entre 20 y 30 min., en pacientes que no han recibido ninguna otra medicación ni asistencia ventilatoria.

2.3. ACCION SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR.

Si se quiere evitar la repercusión cardiovascular del flunitrazepam, nos tenemos que sujetar a la dosis recomendada y el respeto a la lentitud de la inyección.

Pese a todo podemos encontrar un descenso progresivo de los valores medios de las presiones sistólica y diastólica que pueden alcanzar el 21 y el 16% respectivamente. Se estabiliza en unos 10 min. y se mantienen en el tiempo para ir regresando a las cifras basales. Este descenso es más notorio en pacientes inquietos antes del procedimiento quirúrgico, que no hayan recibido ninguna medicación previa. La -

frecuencia cardiaca permanece estable, no encontrándose alteraciones de ninguna índole en los registros electrocardiográficos, se aclara que en los pacientes taquicardiacos por los motivos antes mencionados se produce inmediatamente una normalización de la frecuencia, tras un descenso o fase intermedia, fugaz y bradicardia.

La presión en la arteria pulmonar desciende hasta en un 13% respecto a los valores preanestésicos. El débito cardíaco y el volumen de eyección sistólica disminuyen en aproximadamente un 10% siendo esta disminución poco significativa desde el punto de vista exclusivamente clínico. La disminución de las resistencias periféricas se produce muy rápidamente tras inyectar flunitrazepam, para estabilizarse en unos 10 min. en unos valores inferiores a los basales en aproximadamente un 17%. La PVC no se modifica o si lo hace, carece de significancia estadística.

2.4. REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS.

A los pocos segundos de finalizada la inyección de flunitrazepam, se ha observado como se sustituye el ritmo basal por ritmos rápidos de 18-22 ciclos por seg., de bajo voltaje y de predominio frontal, con una duración aproximada de 15 seg. para ser desplazados paulatinamente por la apari-

ción de ondas lentas que se hacen predominantes y acaban dominando la actividad eléctrica cerebral. Esta fase de ondas lentas permanece durante un período de sueño profundo 8-12 min. para ser sustituida nuevamente por los ritmos rápidos, hasta el despertar, que para estos autores ocurre desde el punto de vista electroencefalográfico, hacia los 15-20 min. de inyectado el producto, cuando se limita a inyectar exclusivamente lunitrazepam. Si durante el sueño se aplica al paciente un estímulo doloroso, se provoca un bloqueo de la actividad lenta con regreso a un patrón de la actividad cerebral más superficial que desaparece al cesar la estimulación dolorosa. Estas manifestaciones son semejantes a las comprobadas con algunos barbitúricos, diazepam o enflurano. El hecho de que el sueño se inicie con la aparición de ritmos rápidos en el EEG puede confirmar la idea de que su mecanismo de acción se realiza, deprimiendo inicialmente la formación reticular y posteriormente la corteza cerebral.

Su acción anticonvulsivante lo hace un agente hipnótico selectivo en pacientes epilépticos o en situaciones de crisis agudas. (8,12,18).

2.5. INDICACIONES.

Como inductor potencializador de técnicas anesté-

sicas intravenosas, realizadas con morfínicos así como eficaz desferentador-ameisante para complementar técnicas locoregionales así como también previene y evita los fenómenos pontanestésicos de integración alterada característicos del clornidratos de ketamina.

2.6. FARMACOCINETICA.

Las benzodiazepinas se absorben con facilidad cuando se administran por vía bucal, rectal y parenterales. La absorción en el tracto digestivo es muy rápida y todos esos compuestos aparecen en los pocos minutos.

La biotransformación varía para las distintas benzodiazepinas, el diazepam y el medazepam sufren los procesos de demetilación y oxidación por dos caminos diferentes, para transformarse el segundo en diazepam y ambos en oxazepam este último y el lorazepam se conjugan a su vez con el ácido glucorónico.

Las drogas y sus metabolitos se excretan la mayor parte en la orina 70-90% y el resto en las heces. Esta excreción no es muy rápida y de los niveles sanguíneos se deduce que la vida media del brazepam es de 78 horas, la de clordiazepóxido y diazepam de 24 horas, la del oxazepam y broma-

sepan 20 horas la del temazepam 15 horas, la del lorazepam 12 horas, de manera que son drogas de acción prolongada.

2.7. INTOXICACION.

Las benzodiacepinas poseen un amplio margen de seguridad, son drogas poco tóxicas y de este rasgo deriva la popularidad de su uso. Sin embargo son capaces de provocar manifestaciones nerviosas, somnolencia, atáxia, cefaleas, mareos, alteraciones de la memoria, astenia, trastornos que se exageran en los ancianos, trastornos gastrointestinales, hemáticos y manifestaciones alérgicas, los cuales ceden con la suspensión del medicamento o la disminución de la dosis, la farmacodependencia existe para las benzodiacepinas. Da lugar a cierta compulsión y dependencia psíquica, física y tolerancia; su supresión puede producir un síndrome de abstinencia, excitación, insomnio, anorexia, temblores y aun convulsiones.

2.8. CONTRAINDICACIONES.

Siendo drogas relajantes musculares no han de utilizarse en los casos de hipotonía muscular y en la miastenia grave ni en los casos de coma. Interacciones medicamentosas: Hay sinergismo entre las benzodiacepinas y el alcohol y los barbitúricos, inhiben el metabolismo de la fenitoina, la admi-

nistración conjunta de ambas drogas puede dar un aumento elevado en los niveles sanguíneos de finitofina con el consiguiente cuadro tóxico. El diazepam por un mecanismo de acción desconocida es capaz de disminuir la acción de la levodopa con empeoramiento de los pacientes parkinsonianos, tiene uso psiquiátrico neurológico y además en anestesia como medicación preanestésica, inducción de la anestesia, así como para efectuar laringoscopia, esofagoscopia, gastroscopia, broncoscopia y reducción de fracturas y luxaciones, así como para realizar cardioversiones en las arritmias produciendo un sueño satisfactorio.

III. ESTIMULANTES CENTRALES.

Se denominan estimulantes del sistema nervioso central a las drogas que aumentan la actividad de diversos centros -- nerviosos. Muchas de ellas, son capaces de producir convul-- siones a dosis elevadas; pero se trata de una diferencia cuan-- titativa más que cualitativa, ya que las convulsiones se de-- ben a una estimulación excesiva del cerebro, tallo cerebral o la médula espinal. Como los estimulantes centrales pueden ac-- tuar a diversos niveles del sistema nervioso central, se con-- sideran 3 tipos de fármacos estimulantes: a) los estimulan-- tes a predominio cerebral, que actúan especialmente sobre los centros superiores, pero en general no son convulsivantes sal-- vo en dosis elevadas y son psicofármacos; b) estimulantes -- bulbares o analépticos; drogas que estimulan en forma selecti-- va los centros bulbares, en especial el centro respiratorio y vasomotor, y que a dosis elevadas son convulsivantes; c) es-- timulantes a predominio espinal, cuyo componente principal es la estriquina y que tiene poca aplicación ya que son drogas -- convulsivantes.

3.1. ESTIMULANTES DE PREDOMINIO CEREBRAL.

Las drogas estimulantes cuya acción principal se -- ejerce sobre los centros cerebrales y que son drogas o psico-- fármacos. Los estimulantes a predominio cerebral se clasifi--

can en 3 grupos:

Psicoestimulantes o estimulantes psicomotores: drogas que poseen la propiedad de estimular principalmente la actividad mental, y en los animales de experimentación provocan un aumento de la actividad motora coordinada y forman parte del grupo de los psicoanalépticos. Este grupo comprende: - a) las xantinas; b) las aminas psicoestimulantes o despertadoras que son agentes anorexígenos.

Las drogas antidepresivas que son los tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa, así como las psicotomiméticas o psicodélicas.

3.2. PSICOESTIMULANTES O ESTIMULANTES PSICOMOTORES LAS XANTINAS.

Origen y Química.- La cafeína, teofilina y teobromina son derivados de las xantinas y existen al estado natural en las plantas de café, té, cacao, mate, kola, y guaraná. La xantina deriva a su vez de la purina - unión de los heterociclos pirimidina e imidazol - siendo la 2-6 dioxipurina. Las xantinas de importancia biológica resultan de la introducción de grupos metilo a nivel de los átomos de nitrógeno heterocíclico; la teofilina y la teobromina son dimetilxantinas,

y la cafeína es una trimetilxantina. Los compuestos más utilizados son la aminofilina y la cafeína. Acción farmacológica. Las tres xantinas poseen las mismas acciones farmacológicas desde el punto de vista cualitativo, diferenciando en su intensidad sobre los diferentes sistemas orgánicos: (Esquema 1) y (Fig. 2).

3.3. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las xantinas actúan primero sobre la corteza cerebral, luego el bulbo y finalmente la médula espinal. En los animales aumenta la actividad espontánea y muestran excitación; altas dosis son capaces de provocar convulsiones clónicas de origen cortical. En el hombre dosis terapéuticas estimulan las funciones psíquicas lo que aparentemente no es seguido de depresión; el esfuerzo intelectual se hace más fácil, los mismos que la asociación de ideas, la atención, la capacidad de concentrarse, existiendo también una sensación de bienestar. Dosis altas provocan inquietud, ansiedad, insomnio, palpitaciones y temblor. Las xantinas son capaces de contrarrestar la acción de drogas depresoras centrales; así puede despertar a personas dormidas por acción de los barbitúricos, pero son necesarias dosis algo elevadas. La cafeína estimula los centros bulbares, especialmente cuando están deprimidos; son estimulados al centro respiratorio, el centro vasomotor -

y el centro del vago. La cafeína posee la acción estimulante central más potente, sigue luego la teofilina, y por último - la teobromina, que casi no posee efectos centrales. La teofilina usada a dosis algo elevadas en forma de aminofilina es - capaz de producir en los niños un cuadro de excitación central con inquietud, vómitos, fiebre y convulsiones tónico - clónicas muy graves.

3.4. SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Las xantinas son estimulantes cardiacos. En el homubre puede producirse taquicardia o bradicardia, según predomine la acción central -vagal- o periférica - cardiaca -. Existe siempre aumento del volumen sistólico y del volumen minuuto, tanto en los individuos normales como en los afectados de insuficiencia cardiaca, disminuyendo la presión venosa en eete último caso; el volumen del corazón disminuye también ligeramente. La inyección intravenosa lenta, tanto en el hombre como en los animales, produce vasodilatación sin modificar -- sustancialmente la presión arterial, porque las xantinas estimulan el centro vasomotor bulbar (acción vasoconstructora) y el corazón. La inyección intravenosa rápida de las xantinas origina una caída transitoria de la presión arterial; el volumen de los órganos se reduce y el corazón muestra una disminuución en la amplitud de las contracciones, lo que indica que -

esta caída tensional es de origen cardiaco, depresión por acción masiva de la droga.

En los animales las xantinas aumentan el riesgo coronario por vasodilatación, pero no mejoran los pacientes afectados de angina de pecho. La explicación de la aparente discordancia puede residir en que por una parte no se puede alcanzar en los humanos la dosis útil, dada la aparición de manifestaciones indeseables en tanto que por otro lado las xantinas aumentan el trabajo del corazón y el consumo de oxígeno, en desproporción con la vasodilatación coronaria que producen anoxia relativa.

Las xantinas provocan una disminución del caudal sanguíneo cerebral por aumentar las resistencias periféricas -- por vasoconstricción, de que trae aparejado descenso de la presión del líquido cefalorraquídeo. Se explica así el alivio de la cefalea en la hipertensión arterial.

Los efectos cardiovasculares descritos se observan en todas las xantinas, pero la teofilina los posee al máximo, - le sigue la teobromina y la cafeína.

3.5. SISTEMA RESPIRATORIO.

Las xantinas son estimulantes respiratorios - ----

aumentan la frecuencia, amplitud y volumen minuto respiratorio por acción directa sobre el centro respiratorio; los efectos son más evidentes si dicho centro está deprimido. La respiración periódica de la insuficiencia cardíaca (Cheyne-Stokes), cede casi inmediatamente después de la inyección intravenosa de la aminofilina. En el hombre con asma bronquial produce un aumento de la capacidad vital, con alivio de la disnea como consecuencia de la broncodilatación.

3.6. OTRAS ACCIONES.

Las xantinas provocan un aumento prolongado de la secreción gástrica, pero son irritantes para la mucosa gástrica por vía bucal.

Las xantinas son diuréticas, aumentan el volumen urinario, sobre todo cuando existe retención de líquido en el organismo pero su efecto es inferior al de los diuréticos mayores y en general es poco potente, además de aumentar la excreción de agua, elimina sodio, cloro y en menor grado potasio. Estas acciones se realizan por un aumento en la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio a nivel del túbulo proximal. La aminofilina es la de mayor acción diurética y además tiene la propiedad de potenciar la acción diurética de los mercuriales, y se emplea ---

cuando hay falta de respuesta a los mismos.

Las xantinas por estimulación del sistema nervioso -- central y algo por acción directa sobre el músculo, aumentan la capacidad del trabajo muscular, reforzando la contracción muscular y retardando la fatiga.

El rendimiento físico mejora tanto en las tareas que requieren más esfuerzo físico que mental, se acepta que el aumento de la capacidad de trabajo se debe a la acción directa de la droga sobre el músculo y a la estimulación del sistema nervioso central, y que no sólo mejora la sensación psicológica sino que también disminuye la sensación de la fatiga. También aumenta algo el metabolismo basal.

Tolerancia, las xantinas producen tolerancia especialmente para la acción vasodilatadora y en menor grado para la estimulación central, lo que requiere el aumento progresivo de la dosis al cabo de pocos días. Existe tolerancia cruzada entre las tres xantinas y su mecanismo es celular.

3.7. FARMACOCINETICA.

Las xantinas se absorben por todas las vías y se distribuyen por todos los órganos donde se demetilan y oxi--

dan parcialmente, sobre todo en el hígado por los microsomas hepáticos, transformándose en monometilxantinas y ácidos mono y dimetilúricos, no se produce la demetilación total, de manera que no se forma ácido úrico, por lo que no están contraindicados en los pacientes gotosos. Todos los metabolitos son excretados en los pacientes como una pequeña cantidad 10% de xantinas no transformadas. La vida media de la aminofilina es alrededor de 7 hrs. en el adulto y la mitad del tiempo en el niño.

3.8. INTOXICACION.

La intoxicación aguda es rara ya que se necesita dosis muy alta, más de 10 gr. las reacciones adversas en pacientes susceptibles o en los que se ha utilizado dosis mayores son: inquietud, excitación, insomnio, temblores, cefaleas, vértigo, polipnea, zumbido (de oído), hiperreflexia, dolor epigástrico, náuseas, vómito, taquicardia, palpitaciones y extrasistolia. En los niños la aminofilina puede producir además inquietud, excitación, psíquica, vómito, fiebre, y convulsiones tónico-clónicas que pueden terminar en coma. El tratamiento en estos casos consiste en la supresión de la droga y el empleo de sedantes y anticonvulsivantes.

3.9. CONTRAINDICACIONES.

No se recomienda la xantinas en los casos de ulcera gastroduodenal, y debe emplearse con cuidado en los niños o cuando existen lesiones miocárdicas graves.

3.10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La acción estimulante central de la efedrina, puede sumarse a la de la aminofilina, ambas se emplean en el asma con la producción de reacciones adversas, por lo cuál no se recomienda dicha asociación, las acciones cronotrópicas e inotrópicas del propranolol pueden ser antagonizadas por la aminofilina, acción cronotrópica e inotrópica por lo que no se recomienda utilizar ambas drogas a la vez.

3.11. INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Además del uso común que se le da en las crisis y en el control de los asmáticos se recomendaba como estimulante central, en los estados de fatiga y depresión leve astenia, en la convalecencia de las enfermedades infecciosas, en la depresión central leve que puedan producir las drogas se--

dantes, tranquilizantes y antihistámnicos. En las intoxicaciones del Sistema Nervioso Central por depresores, las xantinas se comportan como antagonistas siendo útil la estimulación cortical y del centro respiratorio.

3.12. AMINOFILINA COMO XANTINA.

La aminofilina es de las xantinas, la más utilizada en el campo clínico y como xantina que es tiene todas las propiedades características de estas, químicamente es la combinación de la teofilina y de la etilenodiamina, esta amina parece ser terapéuticamente inerte, pero su presencia es importante porque aumenta 20 veces la cantidad de teofilina en solución, es decir aumenta su solubilidad, como parte de las xantinas la aminofilina surte un efecto más intenso y rápido administrada intravenosamente por lo que deben inyectarse lentamente ya que el paciente puede presentar cefalea, palpitaciones, mareos, náuseas, hipotensión y a veces dolor precordial, la inyección intramuscular no se recomienda porque ocasiona dolor local que puede persistir por horas.

La aminofilina como parte de las xantinas metiladas reciben el nombre de Metilxantinas o simplemente derivados de las xantinas, químicamente su estructura es de una dioxipurina y tiene relación estructural con el ácido úrico. Las

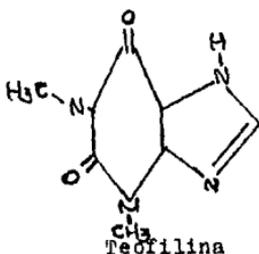
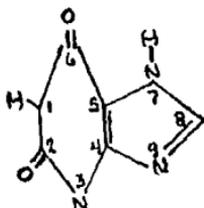
actividades farmacológicas de las xantinas son las mismas va
riando solo cualitativamente.

ESQUEMA No. 1

Xantina	Estimulación Teap y de SN.	Estim. Card.	Dilatación Coronaria	Relajación M.Liso	Diurético M.Esq.
Cafeína	+++	+	+	+	+++
Teofilina	++	+++	+++	+++	++
Teobromina	+	++	++	++	+

ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS XANTINAS

Figura 2.



Goodman y Gilman
Bases farmacológicas de la
terapéutica; Estimulantes-
Centrales.

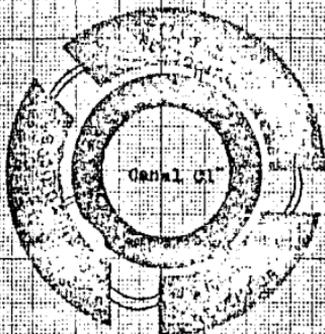


FIGURA N.º 3

Diagrama esquemático de un complejo molecular, el cual se encuentra en la membrana post-sináptica de muchos neurones que contiene el receptor de Acido-Gama-Amino-Butírico (GABA). Sitio de unión para benzodiazepinas, barbitúricos, y los cuales son receptores para sustancias naturales que todavía aún no son descubiertas. El complejo también incluye un canal de ión cloro, el cual cuando se abre, conduce a una disminución de la excitabilidad neuronal. Las interacciones entre algunos de los componentes pueden ocurrir. Efectos inhibitorios directos son producidos por la apertura del canal de cloro por interacción directa entre receptores y el canal. Efectos indirectos (modulación) son producidos por interacciones entre receptores que conducen a cambios en la cinética de la apertura y al cierre del canal.

LAURENCE et. al.
Cellular Mechanism of Benzodiazepine Action J.N.M.S. (4)

CONCEPTOS ACTUALES

IV. MECANISMO CELULAR DE LA ACCION DE LAS XANTINAS.

Se han dilucidado dos tipos de efectos en el estudio -- sobre el mecanismo de acción de las xantinas; los primeros -- son mediados por nucleótidos cíclicos y los que guardan relación con las translocaciones intracelulares de calcio. En la actualidad es interesante el problema de si las dos clases de efecto tienen una base común. Se ha descrito el suceso metabólico de estos cambios bioquímicos. A sabiendas del papel crítico, el suceso metabólico de estos cambios bioquímicos. A sabiendas del papel crítico que desempeña el AMP cíclico en la glucogenolisis de los tejidos, demostraron que las metilxantinas especialmente la aminofilina, son inhibidores competitivos de la fosfodiesterasa (12,13,19), enzima que cataliza la conversión del AMP. Así se elevan las concentraciones de AMP cíclico en algunos tejidos después de la exposición a las metilxantinas. Las catecolaminas también aumentan la concentración de AMP cíclico, pero por diferentes mecanismos. Así cabe esperar que las xantinas y las catecolaminas posean las propiedades farmacológicas comunes y capaces de aumentar las concentraciones de AMP en los tejidos. Por virtud de sus diferentes sitios de acción, se puede esperar que los efectos de las metilxantinas además de la adición se potencien junto con los efectos de las catecolaminas que dependen de la mayor concentración de AMP cíclico.

Los efectos de las xantinas por si solas o sobre la concentración de AMP cíclico, pueden ser mínimos cuando no hay estímulo de la síntesis de AMP, pues la cifra basal de formación puede ser baja.

Las metilxantinas tienen efectos opuestos sobre el metabolismo de AMP cíclico en circunstancias especiales.

La adenosina actúa como estimulador semejante a hormona de la síntesis de AMP cíclico en determinados sitios, particularmente en el cerebro. La teofilina y otras xantinas inhiben este efecto estimulante de la adenosina y pueden actuar como antagonistas por competencia en un receptor especializado de adenosina. Actualmente se conocen muchas interacciones entre hormonas que estimulan la síntesis de AMP cíclico y las metilxantinas, y las interpretaciones de los datos se concentran principalmente alrededor de la posible participación del nucleótido cíclico, sin embargo las metilxantinas también poseen otros efectos, como el de la influencia en la contracción muscular junto con el calcio, sensibilizando probablemente el mecanismo de la liberación del calcio de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, por un aumento en la permeabilidad al calcio en las membranas del retículo sarcoplásmico. Así pues es compleja la relación exacta entre xantinas, calcio y AMP cíclico, considerando --

particularmente que tanto el calcio como el AMP cíclico son reguladores bastante difundidos de las funciones celulares - y a menudo presentan interacción para compartir un papel en la modulación de determinada función. Se prevén complejidades adicionales, pues el calcio y las xantinas pueden modificar el metabolismo de otro nucleótido cíclico, el Guanosin - Monofosfato (GMP), algunas acciones del GMP, pueden tener dirección opuesta a las del AMP cíclico.

V. RECEPTORES DE BENZODIACEPINA.

La mayoría de los fármacos ejercen sus efectos en células blanco como consecuencia de la combinación con sitios específicos denominados receptores. Los receptores con componentes macromoleculares de las células ligados a una actividad biológica susceptible de interactuar con fármacos de manera selectiva. Esta Interacción altera la función del componente celular involucrado y así se inicia una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que son característicos de la respuesta a los fármacos. A la fecha se conocen bien los receptores de las catecolaminas, acetilcolina, dopamina, histamina, los diversos receptores de los opiáceos y recientemente se han acumulado pruebas suficientes que apoyan la existencia de receptores para las benzodiazepinas.

Desde la introducción en la clínica de las benzodiazepinas en 1960 su uso ha aumentado importantemente en las diferentes especialidades médicas. En las prácticas de la anestesiología se utilizan principalmente el diazepam, flunitrazepam, lorazepam, clonazepam, y recientemente el midazolam. Las benzodiazepinas son comúnmente usadas en el manejo terapéutico de la ansiedad, insomnio, trastornos, convulsiones y ciertas formas de espasticidad.

Por varios años permaneció desconocida su mecanismo -

de acción a pesar de las investigaciones realizadas en ese campo. Sin embargo recientes descubrimientos han conducido a aumentar un mejor conocimiento acerca de los mecanismos de acción de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central. En 1975 se demostró que las benzodiazepinas facilitan la transmisión gabaérgica. El ácido gammaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos. La estrecha relación entre la estructura química de las benzodiazepinas y su actividad farmacológica sugiere que estos medicamentos producen sus efectos al interactuar con receptores específicos en las membranas de las células neuronales. Esto condujo en 1977 por medio de la técnica de radioligandos a la identificación de los receptores de las benzodiazepinas, los cuales son responsables de la acción de estos fármacos, en el SNC. Los receptores de las benzodiazepinas están acoplados a los receptores del GABA y a proteínas que contienen los canales de cloro como parte de una complejo supramolecular (1,4,6,12). Finalmente con diversos compuestos recientes de descubrimientos ha sido posible bloquear los efectos de las benzodiazepinas actuando competitivamente sobre sus receptores. La imidazodiazepina, flumazepil (RO-15-1788) es el prototipo de estos agentes que bloquean selectivamente los receptores de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central. (6), por ejemplo, un animal sometido a sueño profundo después de la -

administración de una dosis hipnótica elevada de alguna benzodiazepina, despierta rápidamente después de la administración de flumazepil. Los antagonistas competitivos de las benzodiazepinas no sólo son usados ampliamente como herramientas para el estudio del entendimiento de los mecanismos básicos de los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central. Estos compuestos como flumazepil pueden tener aplicación clínica en casos donde se requiera una terminación inmediata de las acciones de las benzodiazepinas, como sería en caso de una sobredosificación. (4,6).

5.1. MECANISMO CELULAR DE LA ACCION DE LAS BENZODIAZEPINAS.

Desde la introducción de las benzodiazepinas en -- 1960, las investigaciones en el mecanismo celular de las acciones de las benzodiazepinas, se ha incrementado paralelamente con el uso de estos agentes. Las principales líneas de investigación básicas respecto a la acción de las benzodiazepinas en el SNC recaen en 2 categorías generales; bioquímicas y electrofisiológicas, complementándose entre sí.

5.2. ESTUDIOS BIOQUIMICOS.

Estudios previos de los efectos bioquímicos de las

benzodiazepinas, tales como cambios en el metabolismo del neurotransmisor, dan una pequeña claridad en las bases de sus acciones terapéuticas. Sin embargo el descubrimiento en 1977 - de sitios de unión en membranas específicas para estas drogas usando Diazepam Radiado. (4,6,7,14), dieron origen a nuevos hallazgos. Los sitios de unión para las benzodiazepinas en las membranas celulares preparadas de cerebros homogeneizados tienen características que los hacen candidatos convincentes - para receptores responsables para las acciones terapéuticas - de estas drogas. Dichas uniones sólo son farmacológicamente - activas para benzodiazepinas con una avidéz que correlaciona bien sus potencias relativas en reacciones ensayadas como ansiolíticos, anticonvulsivantes y actividad muscular relajante en animales.

Y a dosis mínimas son ansiolíticos en el hombre (4,6,- 7,12,13,14): Las uniones son reversibles y no alteran las drogas unidas, indicando que no son semejantes los sitios de --- unión para una enzima, para un sustrato. Los sitios tienen - alta afinidad; uniendo diazepam, su saturación media en una - concentración de cerca de 10^{-9} M a la temperatura usada en estos ensayos (cerca de 0° C a temperatura del cuerpo, esta afinidad puede ser baja y además corresponde más cercamente a su potencia clínica. Los sitios de unión de este tipo sólo son encontrados en el SNC y son localizados predominantemente si-

no es que en su totalidad en la superficie de membranas neuronales (4,7), los cuales pueden deducirse por la falta de efectos en otros tejidos excitables tales como en corazón y músculo esquelético.

Otros sitios de unión se han encontrado en la glía y tejidos fuera del SNC pero tienen baja afinidad y exhiben diferentes perfiles farmacológicos que en las neuronas centrales.

Estos sitios probablemente no son asociados con importantes acciones de estas drogas.

La distribución de los sitios de acción dentro del Sistema Nervioso Central son muy difundidos con concentraciones significativas en la mayoría de las regiones del cerebro aunque el bien, una doble variación en la densidad se encuentra en la corteza cerebral en el sistema límbico, disminuyendo en el tallo cerebral, médula espinal y particularmente en la materia blanca tal como el cuerpo caloso.

La falta de depresión respiratoria importante de estas drogas puede ser relacionada por la baja densidad de los sitios de unión en el tallo cerebral. (4,7,8).

No se ha establecido la competencia de neurotransmisio

res con benzodiazepinas para unirse, sugiriendo que las benzodiazepinas no actúan por bloqueo directo, ó imitando sus acciones, no se conoce ningún neurotransmisor a nivel del receptor. Evidencia electrofisiológicas de que las benzodiazepinas aumentan las acciones inhibitorias del ácido gammaamino butírico, aunque si bien el GABA aparentemente no se une al mismo receptor, que las benzodiazepinas, incrementándose la afinidad del sitio por las drogas, y también el rango de concentración similar por el cual produce una inhibición de la excitabilidad, la significancia fisiológica no es bien conocida, esto se traduciría como que la acción de benzodiazepinas se potencia por GABA.

Estas observaciones de la interacción entre unión de GABA y benzodiazepinas se han empleado para estudiar las membranas a través de la rotura de estas, así como de la solubilización para realizar la existencia de dichas uniones en las membranas y que existen en relación con los complejos macromoleculares en la superficie de las membranas (Figura 3). Este complejo contiene un canal de ión cloro el cual es regulado por las uniones de GABA y benzodiazepinas ocasionando cambios en la excitabilidad neuronal. Además los barbitúricos parecen estar relacionados con este complejo, aunque de manera diferente. (4,6,7,12,13).

Es posible que no todos los sitios de unión de benzo-

diazepinas actuen en relación a los receptores de GABA. Sin embargo la cinética de las uniones de las benzodiazepinas sugieren al menos que hay dos poblaciones de sitios que están íntimamente relacionadas molecularmente. Otros recientes trabajos señalan que existen dos tipos de sitios de unión. Dos proteínas diferentes que unen diazepam han sido separadas además, una nueva clase de drogas, aún sin uso en la clínica, las triazolopiridacinas, se unen preferentemente a un tipo de unión, esto ha permitido el mapeo de sitios de unión en el cerebro de rata y se ha observado una distribución diferencial, si estos sitios de unión se asocian a diferentes acciones farmacológicas, puede ser posible encontrar una droga con una sola acción característica de las benzodiazepinas por ejemplo un ansiolítico sin actividad sedativa o miorelajante, como es el caso de RO 15-1788.

Estos que unen benzodiazepina con tal grado de afinidad sugieren la posibilidad de que existen receptores para neurotransmisores endógenos o neuromoduladores. (4,6,8).

Los sitios de unión de opiáceos por ejemplo se conocieron antes del hallazgo de las endorfinas y esto convenció a los investigadores de que había sustancias endógenas que se unían a estos sitios. Diferentes candidatos para el rol de las benzodiazepinas endógenas se han estudiado. La nico-

tinamida, inosina y las purinas hipoxantinas tiene alguna --
afinidad para los sitios de unión de las benzodiazepinas y -
están presentes en altas cantidades en el cerebro. La inosi-
na y las hipoxantinas alteran la excitabilidad de las neuro--
nas cultivadas de tejidos de la médula espinal de la rata. -
Ambas excitatorias y clorodependientes, inhiben respuestas ob-
servadas y que pueden ser inhibidas por flurazepam, sugiriendo
que las benzodiazepinas y las purinas pueden actuar en el
mismo sitio. (4,6,8,12,13,14).

Roles fisiológicos de estas sustancias aún no han si-
do relacionadas en la comunicación intercelular de el SNC, -
sin embargo la afinidad de estos compuestos por los sitios -
de las benzodiazepinas son más bajos de lo que se esperaría-
por un ligando natural. Otro tipo de compuestos las B-carbo-
linas, tienen también afinidad por los sitios de unión de --
las benzodiazepinas y antagoniza también la acción anticon--
vulsivamente pero no han sido halladas en el cerebro pero --
puede ser posible su síntesis. Los péptidos que se unen al-
receptor parecen estar presentes en el cerebro y se han in--
tentado purificar en diferentes laboratorios.

Aunque el estudio de los sitios de unión de las benzo-
diazepinas no aclara las acciones farmacológicas de las ben-
zodiazepinas, su estudio es útil para el ensayo de sustan---

cias que actúan en el mismo sitio y que podrían por consi-
guiente emitir o antagonizar sus efectos. Las Uniones enasa-
yadas, las cuales son simples, rápidas y reproducibles, han-
acelerado grandemente la investigación para nuevas drogas --
que poseen algunas de las propiedades de la benzodiazepinas,
algunas que no son benzodiazepinas interactúan con las unio-
nes de estas y parecen poseer actividad ansiolítica con estu-
diadas, así como también un antagonista específico de las --
acciones de las benzodiazepinas y de sus uniones.

Además de las uniones receptoras de benzodiazepinas -
se pueden utilizar para pruebas clínicas y ensayos donde se-
determinen niveles sanguíneos de benzodiazepinas, aunque só-
lo se cuantifiquen las drogas y sus metabolitos que son acti-
vos clínicamente. (4,12,13).

5.3. ACCIONES SOBRE LA ACTIVIDAD NEURONAL.

La esencia de la función del Sistema Central es -
la excitabilidad eléctrica que forma la comunicación entre --
neuronas y entre estas y sus órganos efectores, las drogas -
pueden alterar la función del SNC ya sea modificando la acti-
vidad eléctrica directamente o modificando las señales clíni-
cas que transmiten y modulan esta excitabilidad entre neuro--
nas. Las benzodiazepinas pueden actuar en ambos lados, aun-

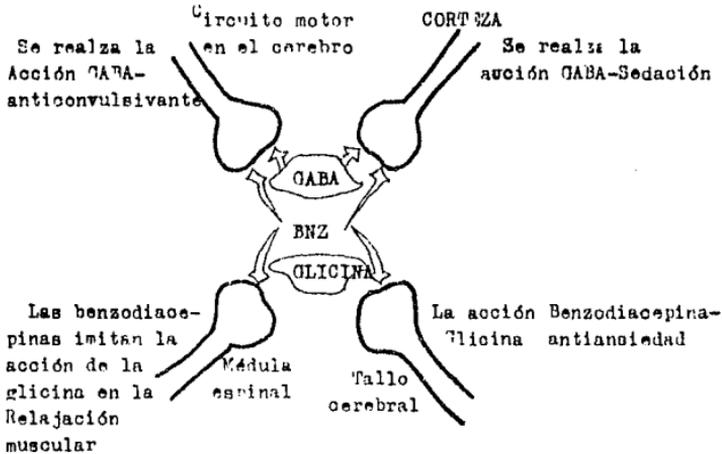
que los efectos sobre la neurotransmisión química son mejor documentados . Estudios previos de la acción de las benzodiazepinas sugieren que, estas no disminuyen la excitabilidad celular de la misma manera que otras drogas clínicamente importantes usadas para deprimir la actividad del SNC, - tal como los barbitúricos, que deprimen directamente la excitabilidad en una variedad de tejidos neuronales. La acción de las benzodiazepinas en dosis relevantes clínicamente parecen corresponder casi por entero al SNC-hasta los efectos sobre el espasmo son mediados centralmente. Estas manifestaciones son secundarias a la depresión de la actividad eléctrica en diferentes áreas del cerebro. Estudios en animales demuestran que la actividad eléctrica de las células en el sistema límbico, tálamo y médula espinal parecen tener mayor sensibilidad a la inhibición por diazepam aunque esto puede variar en diferentes especies; tales descripciones de cambios en la actividad de las poblaciones celulares revelan poco el mecanismo por el cual estas drogas actúan, hasta que la primera acción específica celular fue descrita en 1967 por Schmidt y colegas. (4,8).

Reportaron que el diazepam potencia la inhibición en la médula espinal del gato a nivel de la primera sinapsis dentro de la médula. Esta forma de inhibición se denomina presináptica porque la vía final en las terminales de las -

fibras aferentes, sensitivas, actúan al inhibir la liberación del neurotransmisor, desde esta terminal, parte de esta inhibición presináptica es mediada por GABA. Actualmente se conoce que potenciación de la acción inhibitoria de GABA por benzodiazepinas puede ocurrir en ambos sitios presinápticos y postsináptico en diferentes áreas del cerebro y médula espinal. (9,19). Estas acciones no involucran cambios en la síntesis o liberación o inactivación del GABA. Las benzodiazepinas realzan proporcionalmente la acción inhibitoria del GABA por interacción con algunos aspectos de la respuesta de la membrana celular. (Fig. 4).

Para estudiar exactamente de como esta potenciación ocurre, es necesario llevar a cabo experimentos usando registros intracelulares frecuentes con los electrodos y tener un control del medio ambiente extracelular para facilitar cuantitativamente el estudio farmacológico. Tales estudios son difíciles si no es que imposibles en el cerebro intacto y médula espinal, así hasta el más detallado estudio ha utilizado neuronas de embriones cultivadas por varios meses, teniendo estas células cultivadas muchas de las características celulares de las neuronas estudiadas in situ. Usando células de médula espinal de embrión de ratón, las cuales se separaron y cultivaron por varios meses, se demostró que el diazepam y el clordiazepóxido potencian la acción inhibi

LAS BENZODIACEPINAS FACILITAN LA ACCION
INHIBITORIA DEL GABA.



LAS BENZODIACEPINAS IMITAN LA ACCION
INHIBITORIA DE LA GLICINA.

Fig.4 Mecanismos y sitios de acción de las benzodiazepinas.

toria del GABA aplicador. El ácido GAMA Aminobutírico ejerce su efecto inhibitorio por abertura de dos estados (abrir-cerrar) canales que son permeables al ión cloro. El flujo de iones de cloro dentro de la célula cambia el potencial eléctrico de la membrana, alejándolo del umbral de disparo del potencial de acción inhibiendo la excitación hasta aquí. El incremento en la conductancia del ión por sí mismo actúa atenuando también los efectos excitatorios sinápticos entrados en la célula, esto disminuye indirectamente la probabilidad de generación de un potencial de acción. (4,8). La glicina, otro neurotransmisor con acción inhibitoria que también utiliza el mismo tipo de mecanismo de membrana (activación de dos estados de los canales de ión cloro). Este es afectado por las benzodiazepinas lo que indica especificidad de acción. Para entender de como las benzodiazepinas potencian la acción del GABA, las estrategias han involucrado las propiedades de los canales del ión cloro como la razón fundamental de la respuesta de la membrana al GABA afectados por benzodiazepinas. Ese ha aplicado una técnica denominada "FLUCTUACION" o "Análisis de sonido", del cuál es un régimen estadístico de pequeñas fluctuaciones que ocurren comunmente en la membrana durante la respuesta al GABA. Estas fluctuaciones reflejan momentaneamente variaciones fortuitas en el número de canales abiertos al ión, respecto a un número promedio de canales abiertos por una mayor concentración del neurotransmisor. El análisis de fluctuación --

permite la estimación de las propiedades eléctricas de un promedio de canales de ión cloro, activados por GABA en términos de conductancia eléctrica y de la duración de la abertura del canal; esto provee información de las unidades elementales de las membranas, respuesta al neurotransmisor y los efectos de las drogas en estas respuestas. La frecuencia y amplitud característica de estas fluctuaciones pueden ser analizadas automáticamente por computadora y por este medio la cinética del elemental canal del ión cloro puede inferirse su cierre o abertura. (4). (Fig. 5).

Este tipo de análisis demuestra clinicamente que las benzodiazepinas clinicamente importantes no alteran la conductancia iónica elemental de los canales de cloro abiertos por GABA. Más potencian la respuesta del GABA por un incremento en la frecuencia de abertura. Esto es, ocurre un incremento en la proporción, en la cual las moléculas de GABA abren los canales del ión cloro, por medio de una mayor afinidad de los receptores del GABA, o probablemente por un incremento de tamaño de la abertura de los canales durante la ocupación del receptor. Las benzodiazepinas también provocan un leve incremento (del doble). Sin embargo algunas células muestran potenciación de la respuesta por GABA, sin un significativo incremento en el tiempo de abertura. El aumento en la frecuencia de abertura de los canales de intimamen-

A2-A

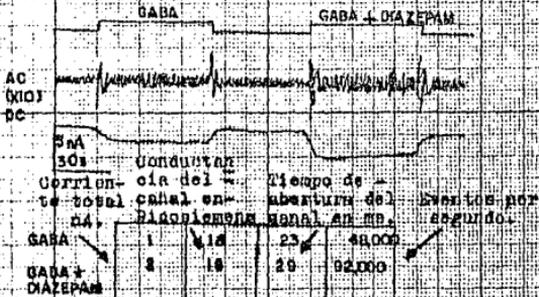


FIGURA N° 5

Registro del ruido (interferencia) producida por GABA en ausencia y presencia de diazepam (añadida durante la deflexión positiva en el trazo superior). El diazepam incrementa la corriente de base y la cantidad de "ruido" se muestra por la condensación del trazo, el cual se amplificó diez veces y la corriente alterna (AC), filtrada en el trazo de enmedio, muestra el ruido más claramente. El ruido (representa) la apertura de los canales de cloro, la conductancia de estos canales puede ser determinada por análisis en computadora. En la tabla inferior se determinaron las propiedades experimentales en una sola célula. La respuesta se duplicó por la GABA en presencia de diazepam tal como se vio en el registro previo, se incrementó en la frecuencia de apertura de los canales. El cambio en la conducción de los canales no fue significativo.

ANALISIS INGENIERIA NUMERICAL A 250 x 100 MM V. NÚM. 77, P. 30 MM

te acoplados con el incremento en el tamaño de la abertura de los canales saturados completamente, además de un incremento en la permeabilidad.

Hasta aquí los cambios de la cinética de la abertura y cierre de los canales del ión cloro GABA-activados explican la conductancia y el mecanismo de potenciación de la respuesta inhibitoria del GABA por esta clase de drogas. En contraste con los barbitúricos, los cuáles pueden también potenciar la respuesta al GABA, efectuándolo por un gran aumento en el tiempo de abertura de los canales, pero disminuye su frecuencia de abertura. Las características de la transmisión sináptica mediada por GABA son probablemente gobernadas por una gran extensión de canales abiertos por su relación con el GABA, difiere también por otros cambios en la cinética de la respuesta, pudiendo tener diferentes efectos sobre la integración sináptica, notándose por los diferentes efectos clínicos de estas drogas.

Otros tipos de reacción que se ha visto en las células cultivadas de médula espinal, involucran la atenuación de estímulos inducidos paroxísticamente. (Fig. 6).

Dicha actividad paroxística es similar a la observada en la epilepsia inducida químicamente y espontáneamente en --



FIGURA 45 B

Respuesta de una neurona espinal cultivada, de rata, se observa una respuesta solo al estímulo de GABA y la otra con presencia de diazepam. La inhibición inducida por GABA consiste en la hiperpolarización de la membrana (trazo de voltaje con deflexión negativa), conjuntamente con un incremento en la conductancia iónica, ambos liberados para disminuir la excitabilidad. En esta célula se observa que el diazepam incrementa los efectos del GABA.

animales intactos, confiriendo otra propiedad más que es bien conocida en las benzodiazepinas.

Las descargas paroxísticas parecen ser originadas por una liberación masiva de neurotransmisor excitatorio. Es probable que las benzodiazepinas actuen inhibiendo esta liberación, aunque la barrera de excitación del potencial postsináptica es atenuado en presencia de estas drogas. Esto puede -- ser una habilidad más de las benzodiazepinas para potenciar -- la inhibición presináptica mediada por GABA en las terminales liberadoras excitatorias, aunque esto no es claro, esta acción de las benzodiazepinas que podría ser expectada para contribuir en su efecto anticonvulsivamente, involucra la atenuación directa de los potenciales de acción generados en neuronas, esto es, hay una gran variedad de sitios distintos funcionalmente en los cuales la benzodiazepinas pueden actuar de primiendo los estados hiperexcitables en el SNC.

VI. R E S U M E N

Las Benzodiazepinas parecen tener diferentes mecanismos de acción para ejercer sus diferentes efectos terapéuticos. Deprimen la excitabilidad indirectamente potenciando los efectos de la inhibición sináptica mediada por el neurotransmisor GABA. Aunque en algunas células pueden inducir a su propia forma de inhibición, directamente por producir un efecto mucho muy parecido a aquellos evocados por GABA. Pueden también inhibir liberación del neurotransmisor en sitios presinápticos. Finalmente pueden afectar directamente los mecanismos que generan el potencial de acción.

VII. MATERIAL Y METODOS.

De la población derechohabiente adscrita al Hospital - General "Dr. Darío Fernández" se estudiaron 20 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 79 años para realizar un estudio doble ciego, el cual se dividió en dos fases, los primeros 10 elegidos al azar se les administraría el medicamento - "Z", de estos 5 son hombres y 5 mujeres, los segundos 10, 4 - hombres y 6 son mujeres a los cuáles se les revertiría con el medicamento "X", a todos se les practicó cirugía electiva en la cuál se utilizó el bloqueo regional del tipo del bloqueo - peridural y bloqueo subaracnoideo. Todos los pacientes se visitaron un día previo a la cirugía, revisándose exámenes preoperatorios, antecedentes patológicos y exploración clínica, siendo clasificados I y II, según la Sociedad Americana de -- Anestesiología, todos fueron premedicados con atropina 0.5 mg y Diazepam 5 mg. IM. Dosis única y canalizada una hora antes de la cirugía.

Se excluyeron los pacientes con patología, hepática, renal, psiquiátrica, aquellos que ingerían habitualmente psicofármacos, se excluyero también en el momento de la cirugía, - aquellos que ostentaban una analgesia inadecuada y se potencializaba con algún medicamento accesorio. A todos los pacien--tes se les tomó sus constantes basales antes de aplicar el --

bloqueo, así como antes de iniciar la hipnosis, se les administró una carga de 500 ml. de sol. Hartman durante la ejecución del bloqueo y antes de iniciar la hipnosis. Una vez llevado a cabo lo anterior se inició el estudio, administrando 0.5 mg. de Fluntrazepam c/5 min. hasta obtener un estado de hipnosis, caracterizada por un sueño regular o semiconciencia, en el cual se espera despertar el paciente al aplicarle un estímulo doloroso o nocivo (Collins-Página 161) acto seguido se inició la administración de medicamento "Z" 250 mg. en ampollitas de 10 ml. la cual se diluyó en una jeringa de 20 ml. quedando 12.5 mg. por ml., administrando la cantidad necesaria calculando para el paciente a razón de 3 mg. por Kg. - de peso, infundiéndose en un intervalo de 5 min. al fin de los cuales se contaba como el tiempo cero, momento en el cual se inicia la monitorización de las constantes vitales como con FC, FR y T/A cada 5 min. así como la valoración del estado de alerta del paciente donde se utilizaron 2 escalas de valoración la primera fue la de "Pandit" modificada con cinco puntos, 1.- Paciente en estado de alerta, 2.- Paciente somnoliento con adecuada respuesta verbal, 3.- Pte. con inadecuada respuesta a estimulación verbal, 4.- Pte. que requiere estimulación táctil, 5.- Pte. reactivo sólo al estímulo doloroso, también se utilizó la escala de Aldrete, tomando el 9 como puntuación máxima, ya que un punto no se contó, correspondiendo a la inmovilización de los miembros inferiores provocada por el bloqueo motor de la técnica anestésica, todos se-

observaron hasta estar completamente despiertos, registrando el tiempo de recuperación, una vez obtenidos los 10 pacientes se procedió a la segunda fase, utilizando los mismos parámetros a excepción del medicamento revertidor que fue el medicamento "λ", observando la respuesta y cuantificando el tiempo en que se logró un estado de vigilia, así como las respuestas a efectos secundarios posibles.

VIII. RESULTADOS

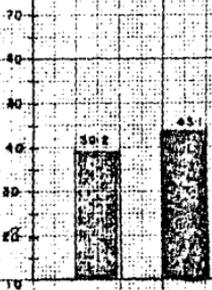
De nuestra población estudiada, dividida por grupos de edad nos da un promedio de 43.1 en el grupo I ("Z") y de 39.2 en el grupo II ("X"), (Gráfica 1), respecto al peso, el primer grupo tiene una media de 69.8, con un rango entre 55 y 80 kg. de peso, el segundo con media de 63, con un rango entre 46 y 76 kg. (Gráfica 2). La dosis media de benzodiazepina -- utilizada (FLUNITRAZEPAM) en el primer grupo fue de 1.95, con un rango de 0.5 a 4 mg. mientras que en el segundo fue de 1.4 oscilando entre 0.5 a 2.5 mg. la dosis de medicamento "Z" en el primer grupo fué de 209.4 mg. y en el segundo 190.2 mg. de "X", (Gráfica 3), en cuanto al sexo, en el primer grupo; cinco hombres y cinco mujeres en el segundo cuatro son hombres y -- seis son mujeres. (Gráfica 4).

La frecuencia cardiaca no muestra cambios importantes -- entre ambos grupos y entre si, en el grupo "Z" hubo un mínimo rango de diferencia entre el inicio y el final, oscilando entre 81.4 a 79.5 respectivamente, en el grupo "X" la frecuencia cardiaca varió entre 84.8 y 76.8 con rango de 8 con una -- máxima de 90.2. (Gráfica 5).

La tensión arterial sistólica como la diastólica en am -- bnos grupos no tuvieron variaciones importantes, pero se notó--

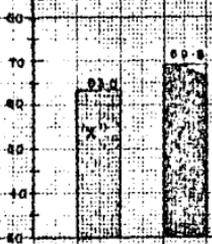
49-A

PROPORCIÓN DE ORO EN ARBOS

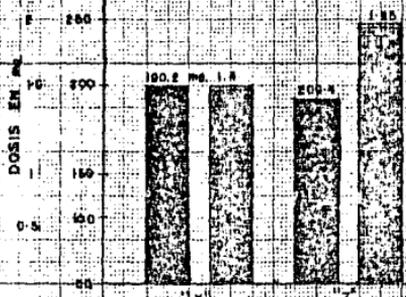


GRAFICA Nº 1

PROPORCIÓN DE PIEDRA EN M.M.



GRAFICA Nº 2

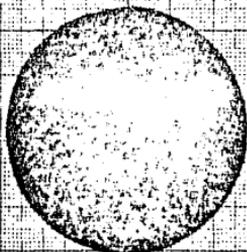


 DOSIS MEDIA DE REVERTIN
 DOSIS MEDIA DE FLUNITRAZEPAM

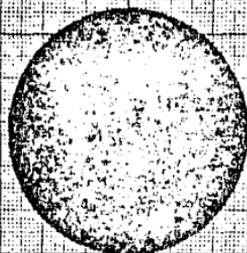
GRAFICA 3

AREA DE TRABAJO NORMALIZADO A 250 x 180 mm
 PUNTO 27 x 10 mm

DISTRIBUCION POR SEXO EN AMBOS GRUPOS



51.11



51.11

GRAFICA Nº 4

AREA DE REPRODUCCION NORMALIZADO A 250 x 185 MM. NÚM. 297 / 270 MM

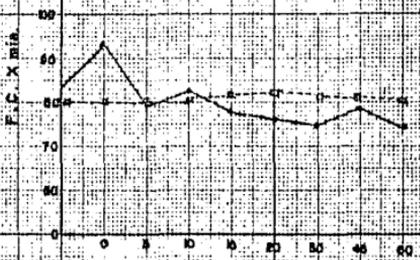
una disminución de menos del 20% al final del procedimiento - con respecto a la basal, que probablemente se relacione con - la disminución del stress y repercusión hemodinámica propia - de la cirugía. Las gráficas son paralelas y con mínima dis-- tancia entre sí (Gráfica 7).

La frecuencia respiratoria fué la más cambiante en el grupo II, se observó un rango de 5.1 con una mínima de 16 al inicio del estudio y una máxima de 21 al final de éste, aunán dose una profundidad en la ventilación después de la administra ción del flunitrazepam, observándose dicho cambio también, en el grupo II pero sin incremento en la frecuencia respira t₂ ria importante que fué de 17.3 a 18.4. (Gráfica 6).

En cuanto al acortamiento del tiempo entre la hipnosis y el estado de alerta valorado por dos escalas conjuntamente. Pandit modifica y la valoración de Aldrete que valora del es tado de alerta y las condiciones clínicas del paciente, se es veró hasta obtener la calificación máxima que fué de 1/9 res pectivamente (se restó un punto a la valoración de Aldrete -- por el bloqueo motor de extremidades inferiores), obteniéndose resultados comparativamente importantes ya que se obtuvo un - promedio de recuperación en el grupo "Z" de 37.5 mientras que la recuperación del estado de vigilia en el grupo "X" fué de 54 min., como media, con una diferencia de 16.5 min., entre -

GRAFICAS COMPARATIVAS

PRECUENCIA CARDIACA



GRAFICA A

— X —
- - - Z - - -

PRECUENCIA RESPIRATORIA



GRAFICA B

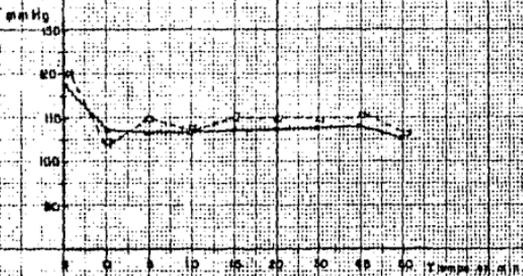
— X —
- - - Z - - -

APR 4 DI TRASELU NORMALIZADO a 250 x 188 mm. CELLA 237 x 210 mm

50-5

GRÁFICAS COMPARATIVAS DE LA TENSION ARTERIAL

PRESION ARTERIAL SISTOLICA



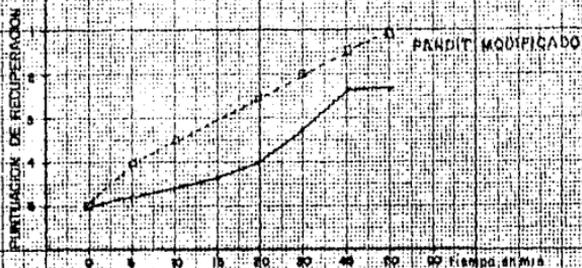
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA



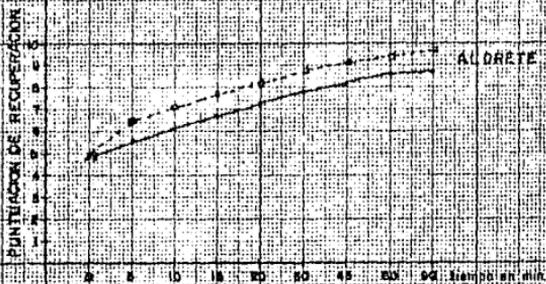
GRAFICA Nº 2

ambos grupos (Gráfica 8 y 10). La calificación independiente entre la escala de "Pandit modificada y la de Aldrete, tenemos que la reversión se presentó a los 36 min., en la escala de "Pandit" con "Z" y 57 con "X". (Gráfica 9).

ESCALAS DE RECUPERACION



— X —
 - - - Z - - -
 GRAFICA N.º 8



— X —
 - - - Z - - -
 GRAFICA N.º 9

IX. D I S C U S I O N .

En el siguiente trabajo se trato de corroborar la nueva aplicación en la clínica, especialmente para los anestesiólogos, de las xantinas, específicamente la aminofilina, en lo que respecta a la reversión del efecto hipnótico de las benzodiazepinas, se conocía anteriormente el efecto terapéutico -- más importante que es el de la broncodilatación causado por -- su acción estimulante sobre los receptores adrenérgicos a nivel de la inervación pulmonar, esta acción es debida a un doble efecto por parte de la adeniloiclaba, que es una subunidad de los receptores adrenérgicos, es estimulada incrementando el AMP cíclico intracelular (2do. mensajero) y el incremento de este nucleótido cíclico ocasiona la broncodilatación, -- por otra parte inhibe la fosfodiesterasa que es la enzima responsable de la degradación del AMP cíclico, manteniendo por lo tanto concentraciones elevadas del mismo. Las bases bioquímicas y neurofisiológicas a nivel del sistema nervioso central se apoyan en lo siguiente: desde 1981, surge la inquietud por conocer el mecanismo de acción del antagonismo. Los receptores de benzodiazepinas se conocen desde 1977, su localización en el cerebro es el sistema límbico, cerebelo y ganglios basales, donde hay gran afinidad por la estructura benzodiazepinica, su distribución es paralela a los receptores del GA BÁ. El ácido gamma aminobutírico se identifico como parte --

del SNS en 1950, y se identificó como inhibidor de la neuro--
transmisión en 1961. La glicina es un alfa aminoácido, que -
tiene la misma acción del GABA a nivel medular. Las investi-
gaciones actuales señalan que en presencia de GABA hay cambio
en la permeabilidad del ion cloro lo que sugiere que el recep-
tor se une al cloro formando un ionoforo que da hiperpolariza-
ción a la membrana. Si se ocupan solo los receptores de benzo-
diacepinas no existen cambios. Pero si se ocupan ambos recep-
tores, el transporte de iones con carga negativa se facilita.
con una hiperpolarización muy marcada y mayor inhibición de -
la neurotransmisión. (4, 8).

Una de las posibles explicaciones entre la interacción
de las benzodiacepinas y la aminofilina puede ser la afinidad
estereoespecífica y sitios de unión naturales para benzodiace-
pinas sugiriendo que ligaduras endógenas interactúan con es-
tos receptores en condiciones fisiológicas. Las Purinas pue-
den ser ligaduras endógenas del receptor benzodiacepínico. --
Son un común precursor de la adenosina que eleva la despolar-
ización eléctrica o química del cerebro. Los derivados de las
purinas incluyen las xantinas, tienen una inhibición competi-
tiva de las ligaduras del diazepam. Por ejemplo la acción de
la cafeína es bien conocida como estimulante. En un modelo -
experimental se demostró que la teofilina aumenta la libera-
ción de acetilcolina y la frecuencia de disparo de las neuro--

nas previamente deprimidas. Esto pudiera anoyar al acortamiento del tiempo para recuperar el estado de vigilia en los pacientes con hipnosis por flunitrazepam que aunque no tuvo un éxito en el 100%, si fue bastante importante el porcentaje de pacientes que despertaron antes, que los que se revirtieron con "X" que vino a ser agua bidestilada, dando un rango de diferencia entre ambos de 16.5, por lo que creo que es una alternativa que no debe de pasar inadvertida en el tratamiento de los pacientes con sobredosis de benzodiazepinas, - así como en pacientes neonatos que presenten ataques de apnea, algunas apoplejias y en depresiones respiratorias.

Nuestros resultados son comparables con los de Stirt, así como los encontrados por Montañó- Ruiz de la Haza, en donde también tomaron registros electroencefalográficos mostrando por este método cambios en la actividad eléctrica del cerebro en la regresión de la hipnosis por aminofilina, afirmando las bases fisiológicas y bioquímicas de la acción de la aminofilina como revertidor de las benzodiazepinas.

Por último enfatizaré que se puede repetir la dosis - en caso de que no se obtenga un resultado obvio ya que para estimular el SNC en ocasiones se ameritan mayores cantidades de xantinas (4,19), lógicamente en el presente trabajo se --

utilizaron dosis terapéuticas como reverterior sin obtener ---
efectos secundarios simpáticos, como hipertensión y taquicar-
dia, así como los efectos secundarios indeseables.

X. C O N C L U S I O N E S

La minofilina se puede utilizar como revertidor específico de las benzodiazepinas, basándose en que las xantinas -- tienen alguna afinidad con los sitios de unión de las benzodiazepinas a nivel del sistema nervioso central.

Las xantinas, que son derivados de las purinas, así como la nicotinamida e inosina, se encuentran en altas cantidades en el cerebro, y tienen también afinidad por los sitios de unión de benzodiazepinas.

Las xantinas poseen efectos excitatorios a nivel neuronal y es clorodependiente.

Las benzodiazepinas poseen receptores específicos a nivel neuronal y favorece la depresión neuronal conjuntamente con la acción gabaérgica y ambas son dependientes del cloro.

Los receptores de benzodiazepinas están acoplados a -- los receptores del GABA y a proteínas que contiene los canales de cloro como parte de un complejo supramolecular.

Se cuenta con un antagonista específico y selectivo de los receptores de las benzodiazepinas que es el flumazenil --

K015-1788), aun no existente en el país y que todavía permanece en investigación.

La aminofilina, es un medicamento de uso común, de fácil acceso, barato y con experiencia en su manejo, de tal manera que se puede emplear con toda confianza como revertidor de benzodiazepinas sin esperar efectos secundarios ya que las dosis son menores que las utilizadas para obtener un efecto - broncodilatador y son de 1 a 3 mg. para diazepam y flunitrazepam respectivamente.

- 1). S.B. Arvidsson, Berbro, Ekstrom-Jodal, Martineli, Dorota Niemand. Aminophylline, Antagonises Diazepam Sedation. *The Lancet*, Diciembre 25 - 1982. Pág. 1467.
- 2). S. Arvidsson, Niemand, Martineli et. al. Aminophylline reversal of Diazepam Sedation, *Anaesthesia*. Vol.-39. No. 8 - 1984 - Pág. 806-9.
- 3). Bernhardt H, Meyes, Otto F. Wers, and Frank O. Muller Antagonism of Diazepam by aminophylline in Healthy - volunteers *Anesthesia Analgesia*, Vo. 63 - No. 10.- - 1984 - Pág. 900-2.
- 4). Lawrence D. Grouse Robert E. Jeffry L. Barker. Cellular Mecanism of Benzodiazepine Actión- *J.A.M.A.* Vol. 247, No. 15 - April 1982 -Pág. 2147-51.
- 5). G. Kleindienst. P. Usinger, Diazepam Sedation is not-antagonised completely by aminophylline, *The Lancet*. Vol. 1 - No. 8368. - 1984 - Pág. 113.
- 6). Mario Billarejo Díaz. Receptores de Benzodiazepinas,- *Revista mexicana de Anestesiología*. Vol. 8 - No. 4.- Oct-Dic. 1985 - Pág. 185.
- 7). J. W. Sleigh, Ffarce, Failure of Aminophylline to Aminophylline to Antagonize Midazolam setation, *Anesthe~~s~~is Analgesia*. Vol. 65 - No. 5 - Mayo 1986 - Pág. -- 540.
- 8). J.G. Reeves, MD Robert J. Fragen, Ronald Vinik, et. al. Midazolam Pharmacology and uses. *Anesthesiology*. Vol. 62 - No. 3 - Mar. 1985 - Pág. 310-24.
- 9). Mark.A. Mangler, And Donald S. Kilpatrick, Aminophy--lline is an antagonist of Lorazepam. *Anesthesia and- Analgesia*. Vol 64 - No. 8 - 1984 - Pág. 834-36.
- 10). Denis L. Boorke, Rosenberg. Paul D. Allen. Physostigmine affectiveness as an antagonist of Respiratory +

Depresión And Psychomotor effects caused by Morphine or Diazepam. Anesthesiology. Vol. 61 - 1984 - Pág. - 523-528.

- 11). Barry C. S. Paulding MD. Sunny D. Chel. Jeffrey B. --- Gross. et. al. The effect of Physostigmine on Diazepam-induced ventilatory Depression; a double Blind - stud, Anesthesiology. Vol. 5 - No. 61 - 1984 - Pág.- 551-554.
- 12). Montaño-Ruiz, Dector-Jiménez, et. al. Modificaciones - en el electroencefalograma al antagonizar diazepam y flunitrazepam con aminofilina. Revista mexicana de - anesthesiología. Vol. 7 - No. 2 - Abril-Junio 1984. - Pág. 67-75.
- 13). Mengoza-Ruiz Garzón Chavelas. Rodríguez Chavarría, et. al. Efecto de la Aminofilina sobre la Hipnosis producida por Diazepam. Revista Mexicana de Anesthesiología. Vol. 7 - No. 2 - Abril-Junio 1984 - Pág. 77-80.
- 14). Mario Villarejo Díaz. Receptores y Neurotransmisores - sin Implicación en Anestesia. Revista Mexicana de - Anesthesiología. Vol. 7 - No. 2 - Abril-Junio 1984. - Pág. 91-100.
- 15). Brailowsky, Gildardo Valencia, Shkurovich, Guerrero--Muñoz, Villarejo-Díaz - Lujan Estrada. Sleep Apnea - Syndrome Pharmacologic avaluation of opiopeptidergic Hypothesis. Revista Mexicana de Anesthesiología. - Vol. 8 - No. 4 - Octubre-Dicember - 1985 - Pág. - - - 187-90.
- 16). Walda FMA: Nuevos Fármacos y sus Posibilidades. De la Neuroleptoanalgesia a la Anestesia Analgésica. Edit. Salvat, México, D. F. Segunda Edición 1980. Pág. -- 1b5-252.

- 17). Collins Vicent. Principios de la Medicación Preanestésica. Anestesiología. Edit. Interamericana. México, D. F. 1981 - Segunda Edición. Pág. 130-148.
- 18). Goodman Louis S. Gilman Alfred. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Hipnóticos y Sedantes, Benzodiazepinas, Edit. Interamericana, México, D. F. 198 , -- Pág. 159-161; 58 y 183.
- 19). Goodman Louis S. Gilman Alired. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Estimulantes del Sistema Nervioso. Cáp. 19. Las Xantinas. Edit. Interamericana, -- México, D. F., 198 , - Pág. 309-318.