

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

I. S. S. T. E.

93
Zej

**AMINOFILINA Y FISOSTIGMINA COMO
ALTERNATIVAS DEL FLUMAZENIL EN EL
ANTAGONISMO DE LAS BENZODIAZEPINAS**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A :

DR. JULIO ANTONIO OLGUIN SANCHEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. GUADALUPE ELENA TOLEDO MACIAS



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1992 - 1995

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

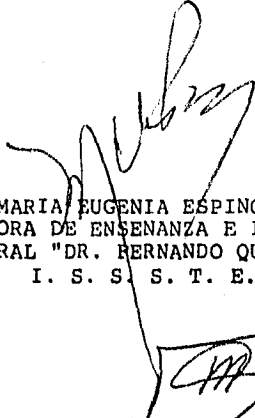
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

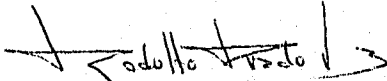
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


NOV. 14 1994

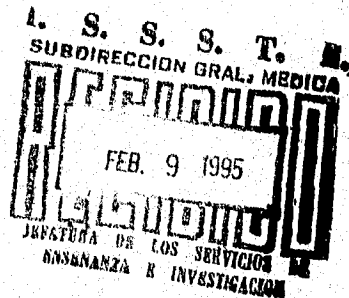
COORD. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION


DRA. MARIA EUGENIA ESPINOZA PEREZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSP. GRAL "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ."
I. S. S. S. T. E.


DRA. GUADALUPE ELENA TOLEDO MACIAS
ASESORA DE TESIS
JEFA DEL SERVICIO Y PROFESORA TITULAR
DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
HOSP. GRAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ."
I. S. S. S. T. E.


DR. RODOLFO PRADO VEGA
COORDINADOR DE LA COMISION DE INVESTIGACION
HOSP. GRAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ."
I. S. S. S. T. E.


DR. JULIO ANTONIO OLGUIN SANCHEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO
DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
HOSP. GRAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GTZ."
I. S. S. S. T. E.



A GLORIA SANCHEZ MONTIEL Y JULIO OLGUIN GARCIA:
Mis Padres, por darme la vida, por enseñarme a valorarla
y porque siempre han creído en mí

A GLORIA LETICIA OLGUIN SANCHEZ:
Por ser un ejemplo de hermandad incondicional

A COTY MONTIEL AGUILAR:
Por contagiarme su fortaleza y su amor a la vida

A JUANITA AGUILAR:
Por enseñarme a tener fé en la vida

A LUIS ARMANDO OLGUIN PACHECO:
Por ser el hermano que siempre quise

A IRMA PACHECO Y ARMANDO OLGUIN:
Por ser mis padrinos de siempre,
estemos donde estemos.

A ALFREDO OLGUIN GARCIA:
Por ser el complemento perfecto del cariño paternal

A ALVARO OLGUIN GARCIA:
Por enseñarme que la vida es algo más
que luchar por ella

A DELFINA GARCIA Y TEOFILO OLGUIN:
Por que a ellos les debo el principio de todo

A ENRIQUE OLGUIN GARCIA Y GUSTAVO OLGUIN POLO:
Por ser mis ídolos juveniles

A ANA SOLANYE, ENRIQUE, ELIZABETH, MARISELA, SALVADOR,
ANTONIO, JORGE Y GUADALUPE OLGUIN:
Por ser co-participes de mi evolución y porque
evolucionamos juntos

A GERMAN IBÁÑEZ ARIAS:
Por ser mi primer real y auténtico amigo

A MIS AMIGOS DE LA CARRERA:
Por todo lo que aprendimos juntos

A DAVID, RENE, GERARDO, RAUL, JAVIER Y VICTOR:
Porque llegamos a ser uno solo

A ERNESTO, ROBERTO, EUGENIO, MIGUEL Y FRANCISCO:
Por enseñarme que amigos reales puede haber mas de uno

A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE LA ESPECIALIDAD:
Porque tengo un pedacito de todos ustedes

A ANDRES, HUMBERTO, JOSE MANUEL Y MARIBEL:
Por su paciencia en momentos difíciles

A JORGE ROSAS GARCIA:
Por ser maestro y amigo a la vez

A ROSARIO ESPEJEL JIMENEZ:
Por su cariño, comprensión y tolerancia

A PEDRO GARCIA BALBUENA:
Por su amistad, lealtad y apoyo desinteresado

A LAURA TORRES ARCE:
Por su honestidad y su apoyo invaluable

A MARIA DE LOS ANGELES BERNAL N.:
Por jalarme las orejas de vez en cuando

A ADALBERTO, IGNACIO, CARMEN
Por dejarme compartir sus buenos momentos

A VICTORIA ALICIA, BEATRIZ GUADALUPE Y VERONICA:
Por su confianza y su sensibilidad

A JESUS MERCADO CASTILLO
Por su alegría y amistad contagiante

A MIS MAESTROS DE LA ESPECIALIDAD

DRA. GUADALUPE ELENA TOLEDO MACIAS
DR. MANUEL BUSTAMANTE LODOZA
DR. FEDERICO ALVAREZ CASTELL
DRA. GRACIELA VARGAS
DR. DAVID GONZALEZ BOBADILLA
DRA. EMMA LOPEZ HUERTA
DR. SALOMON THAN
DRA. EUGENIA RIVERO

CON TODO MI CARIÑO Y RESPETO

* * * * *

INDICE

INTRODUCCION.....	1
MARCO TEORICO.....	4
AMINOFILINA.....	9
FISOSTIMINA.....	12
FLUMAZENIL.....	15
FLUMAZENIL Y SU UTILIZACION EN ANESTESIA.....	18
ESTRUCTURA DEL GABA.....	21
MIDAZOLAM.....	23
EFFECTOS DEL MIDAZOLAM EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	25
ESCALA PARA MEDICION DE SEDACION.....	27
MATERIAL Y METODOS.....	28
RESULTADOS.....	33
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35

AMINOFILINA Y FISOSTIGMINA COMO ALTERNATIVAS DEL FLUMAZENIL
EN EL ANTAGONISMO DE LAS BENZODIAZEPINAS

INTRODUCCION

A partir del decenio de 1970, se sintetizó en Europa - el Flumazenil, conocido entonces como RO-151788 demostrando - ser el revertidor específico para benzodiazepinas y el más -- eficaz hasta nuestros días. (1) Sin embargo, no fue sino has ta el decenio de 1980 en que se comenzó a utilizar en la prác tica médica aunque de manera aislada. En ésta década su uso es más frecuente y prácticamente se ha convertido en básica - su disponibilidad para el Anestesiólogo.

Los usos del flumazenil son variados, puede ser usado para la reversión de los efectos residuales de las benzodiazepinas después de la sedación y la anestesia. (2) También es usado para revertir los efectos excesivos de las benzodiazepinas que pueden surgir de manera no intencional, o bien por sobredosis autoadministradas. Es utilizado también en la Unidad de Cuidados Intensivos para practicar evaluaciones neurológicas y facilitar la separación del sujeto del ventilador mecánico.

Es evidente que el flumazenil es un gran avance sobre todo en el terreno de la Anestesiología; desafortunadamente -

hoy en día no es accesible en todas nuestras instituciones o en todas nuestras unidades hospitalarias como sería lo ideal. Esto se debe a su costo elevado en el mercado, aunado a los recursos financieros limitados que padecen muchos hospitales públicos en nuestro país, hacen que su disponibilidad sea en realidad limitada. Por lo anterior, es importante tener en cuenta que existen dentro de la farmacología otras opciones para buscar acercarse al efecto que produce el flumazenil, y estas opciones son la aminofilina (3) y la fisostigmina; (4) las cuales se utilizaron con cierta frecuencia antes del advenimiento comercial del RO 15-1788, pero que se han dejado de usar y de estudiar paulatinamente conforme se ha comprobado la eficacia de éste.

El objetivo de este estudio es corroborar el antagonismo específico del flumazenil para las benzodiazepinas en cuanto a su efecto sedativo en Anestesiología, y comparar en base a eso, el efecto que producen la aminofilina y la fisostigmina como útiles alternativas para lograr el mismo objetivo.

Consideramos de importancia tener en cuenta que se puede disponer en un momento dado de fármacos que sean tan útiles como el flumazenil, pero a un costo más accesible. En alguna época se pensó en que la naloxona podría ser útil como antagonista de las benzodiazepinas; sin embargo, pronto se desechó esa idea debido a investigaciones en la práctica clíni-

ca como los estudios de Christensen, (5) que resultaron contundentes. La aminofilina y la fisostigmina son los medicamentos alternativos más utilizados conforme a las valiosas aportaciones de documentos ya históricos como los de Stirt en 1981, y de Caldwell y Gross en 1982. Estos fármacos han obtenido buenos resultados como antagonistas de benzodiazepinas, por lo que fueron seleccionados para realizar el presente estudio comparativo. El midazolam se incluyó como representante de las benzodiazepinas por ser el que mayormente se ha analizado en la bibliografía mundial y que ha sido el que más elocuencia ha demostrado para los fines que nos ocupan.(6-7)

MARCO TEORICO

Con excepción del flumazenil; se han sugerido varios - antagonistas para las benzodiazepinas, pero solamente dos de ellas, aminofilina y fisostigmina, (3-4) han tenido real importancia clínica.

La fisostigmina inhibidora de la esterasa de la acetilcolina es un funcional antagonista no específico de varias -- drogas incluyendo a las benzodiazepinas. (4) Esto se ajusta a un decremento de la concentración absoluta o relativa de -- acetilcolina en sitios sinápticos colinérgicos centrales. Como la red neuronal es muy compleja, muchos compuestos lipofílicos pueden generar un síndrome anticolinérgico central aún si afectan primariamente al GABA (ácido gama aminobutírico) - antes que a los sitios sinápticos colinérgicos. (8) Los - - efectos adversos o prolongados de tales drogas pueden por lo tanto ser tratados con la administración de fisostigmina 1 a 2 mg, con un rango máximo de 1mg/minuto. El inicio de la acción de la fisostigmina puede ser esperada entre 2 y 20 minutos. De acuerdo a su perfil farmacocinético su duración de - la acción se limita a 30 ó 40 minutos. La concentración efectiva en sangre es de entre 3 y 5 mcg./L. Su uso es limitado por los efectos adversos colinérgicos tales como bradicardia, salivación y movimientos intestinales extensivos. (9)

La imidazobenzodiazepina flumazenil, la cual comenzó - su uso clínico en 1987, es el único antagonista competitivo - de la acción de las benzodiazepinas disponible hoy en día. (10) Una alta afinidad por el receptor benzodiazepínico estabiliza su acción afectiva como un antagonista. La tomografía de emisión de positrones ha evidenciado que el rápido inicio de la acción del flumazenil es debido a una rápida distribución cerebral la cual es completa después de cinco minutos. (11) - Como los efectos del flumazenil son únicamente relacionados - a los receptores de las benzodiazepinas su acción es altamente específica. Como todas las benzodiazepinas tienen un alto volumen de distribución; su vida media de eliminación es relativamente corta de acuerdo a su depuración vía metabolismo -- hepático. Debido a un extenso efecto primario hepático su -- biodisponibilidad oral es únicamente del 16%. El índice terapéutico (DOSIS NO LETAL CULMINANTE/DOSIS CLINICA) de flumazenil es 3212, lo que indica que el flumazenil puede teóricamente ser administrado en sobredosis inclusive sin fatales consecuencias. Hasta ahora no se han reportado efectos intrinsecos adversos. (12)

Después de la introducción a finales de los años sesenta y principios de los setenta, los agonistas benzodiazepínicos llegaron a ser los fármacos más ampliamente utilizados en la clínica. Los efectos clásicos son dosis-dependencia generados vía receptores benzodiazepínicos específicos los cuales

forman parte del GABA en el Sistema Nervioso Central. (13) - Los efectos de las benzodiazepinas comprenden ansiolisis, - amnesia, sedación, hipnosis y relajación muscular centralmente mediada. Los anestesiólogos frecuentemente la administran para sedación preoperatoria, inducción y mantenimiento de la anestesia, sedación durante la anestesia regional y en la undad de cuidados intensivos. (14) La sobredosis accidental - con benzodiazepinas es un problema clínico común así como los efectos producidos por dosis teóricamente adecuadas pero que varían ampliamente entre cada individuo. Los pacientes que - son altamente sensibles a los efectos centrales de las benzodiazepinas pueden caer deprimidos o comatosos inclusive, aún cuando reciben dosis usuales. (10)

Debido a su efecto ansiolítico e hipnótico, las benzodiazepinas tienen un espacio importante en el tratamiento ambulatorio de la ansiedad, insomnio o en estados depresivos. - Las benzo diazepinas constituyen el 70 al 80% de todos los -- hipnóticos y sedativos prescritos. (15)

De tal forma que no es sorprendente que en los pacientes que se administran dosis letales suicidas, la frecuencia de sobredosis de benzodiazepinas solas o en combinación con - drogas misceláneas tales como antidepresores tricíclicos: paracetamol (acetaminofén), alcohol (etanol) y otras; han incrementado continuamente su uso desde los ochentas. De acuerdo

a diversos estudios, cerca del 10% de pacientes admitidos a urgencias tienen como causa de su ingreso sobredosis intencional de fármacos. En estos casos las benzodiazepinas son el motivo con una frecuencia del 30 al 60%. (16) La mortalidad de casos por envenenamiento por benzodiazepinas que es utilizada sin combinación con otra sustancia no está bien determinada. Los casos de envenenamiento por múltiples drogas varía del 1 al 13%, lo cual se relaciona con la edad del paciente. (17) En muchos de los casos al ser admitidos a urgencias se desconoce habitualmente el tipo de intoxicación.

Lo anterior nos da una idea de la importancia que tienen las benzodiazepinas no tan solo en la práctica clínica, sino en la vida cotidiana. Ya se ha mencionado de manera general también el efecto y los motivos que causan ese efecto, tanto de la fisostigamina como del flumazenil. Sin embargo, la aminofilina también tiene relevancia como antagonista benzodiazepínico.

A principios de la década de los ochenta la aminofilina fue objeto de estudios en cuanto a su virtual antagonismo benzodiazepínico. (3) Su fundamento se basa en que es un fármaco antagonizador del receptor de adenosina, impidiendo la captación de ésta. Es importante recordar que las benzodiazepinas al actuar en el sistema nervioso central producen un incremento de la adenosina cerebral extracelular para lo--

grar sus efectos ya conocidos. La cuestión consiste entonces en disminuir los niveles de adenosina para que las benzodiazepinas no puedan producir sus efectos. En otras palabras, la aminofilina compite con las benzodiazepinas para ocupar los receptores de adenosina. (3-8)

Como en el presente estudio se ha utilizado como benzodiazepina al midazolam; es importante señalar algunos aspectos que conciernen a sus propiedades físicas y químicas. Se hará mención también de las características de la aminofilina, fisostigmina y flumazenil; así como de la estructura del receptor del ácido gamma amino-butírico (GABA) y su relación con las benzodiazepinas y sus antagonistas. Al final se expone lo obtenido en nuestro estudio y cómo es que se llegó a ello. Las conclusiones no pretenden ser determinantes para su uso en la práctica clínica, pero si de tomarse en cuenta estos resultados para entender un mejor manejo de antagonistas benzodiazepínicos; y posiblemente, para realizar investigaciones clínicas más profundas.

AMINOFILINA

La aminofilina es considerado como un broncodilatador, antiasmático y estimulante de la respiración. (18) Esta sustancia es una sal soluble de la teofilina: etilendiamino-teofilina, y contiene aproximadamente 80% de teofilina. Tiene - por lo tanto, efectos muy similares a los de la teofilina. - Esta sustancia es relajante directa del músculo liso pero sólo el efecto sobre el músculo bronquiolar tiene aplicación terapéutica. Este efecto broncodilatador es extremadamente importante y a ello se debe la utilidad de esta sustancia en el tratamiento del asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El mecanismo de acción para producir relajación del músculo liso no es bien conocido, pero se piensa que como inhibidor de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico, causa acumulación intracelular de AMP cíclico que a su vez puede influir sobre el flujo de calcio y causar relajación. Es un estimulante del sistema nervioso central como las otras metilxantinas; sus acciones comprenden desde nerviosismo, inquietud e insomnio hasta tremor, hiperestesia y convulsiones focales y generalizadas. Estimula los centros respiratorios medulares, aparentemente aumentando la sensibilidad de éstos a las acciones del CO_2 . El efecto específico de abolir el patrón de respiración Cheyne-Stokes parece ser debido a la etilendiamina y no a la xantina. También puede causar emesis de origen central. Como la teofilina, ejerce ac-

ciones directas e indirectas e indirectas sobre tejido cardia-
co y vascular que se resumen en aumento de la frecuencia sinu-
sal, de la fuerza de contracción y de la formación de impul-
sos ectópicos; disminución modesta de las resistencias perifé-
ricas y aumento de la perfusión a la mayoría de los órganos.
Produce diuresis como consecuencia del aumento del gasto car-
diaco y la velocidad de filtración glomerular, y por un efec-
to directo sobre los túbulos renales. Causa estimulación de
la secreción gástrica. Se metaboliza fundamentalmente en el
hígado. Menos del 10% es excretado sin cambios en la orina;
su vida media es de 4.5 horas en promedio. Los fumadores pre-
sentan una depuración más rápida de la teofilina que los no -
fumadores. La aminofilina también produce irritación gástri-
ca, náusea y vómito, aunque no sea administrada por vía oral
pues estos efectos colaterales son consecuencia de las concen-
traciones plasmáticas de teofilina.

La aminofilina puede producir efectos adversos indesea-
bles con la sobredosis como náusea, vómito, taquicardia, - -
arritmias cardiacas, e inclusive paro cardiaco. En el hombre
una terapéutica inicial para producir broncodilatación es - -
5 mg/kg IV, lo que provoca niveles séricos de teofilina de 10
a 20 mg/L, (19-20) el rango terapéutico aceptado en humanos.
Los signos y síntomas de la sobredosis de aminofilina se ob-
servan cuando los niveles de teofilina sérica de más de - -
20 mg/L. (19)

En el primer estudio publicado en 1981 acerca de la capacidad de la aminofilina para revertir el efecto de somnolencia inducido por el diazepam; la dosis utilizada fue de - - 1mg/kg de peso corporal del paciente. (3) La dosis administrada fue endovenosa y se comprobó que los niveles séricos de teofilina fueron de 1.9 mg/L. Esto ha sido la base para estudios que subsecuentemente se han realizado acerca del tema -- que nos ocupa. Es evidente entonces, que los niveles séricos de teofilina que se producen para revertir los efectos de las benzodiazepinas, son más bajos que los niveles que se requieren para una toxicidad y bajos también para producir broncodilatación.

El mecanismo por el cual la aminofilina se encarga de revertir los efectos de las benzodiazepinas es, según el estudio de Phillis y cols., en 1979, que la teofilina ocupa los - receptores de adenosina y entra entonces en 'competencia por - los mismos con cualquier tipo de benzodiazepinas. (21)

No se reportan problemas con la ventilación utilizando la aminofilina a 1 mg/kg. de peso, aunque este fármaco se ha utilizado comunmente en el tratamiento de la apnea neonatal - para aumentar la ventilación; y también ha sido utilizada en los adultos con trastornos en el centro respiratorio como la respiración de Cheyne-Stokes. Inclusive la depresión respiratoria que se produce después de la administración de diazepam puede ser revertida como aminofilina.

FISOSTIGMINA

La fisostigmina es un agente anticolinesterasa. La colinesterasa o acetilcolinesterasa tiene como función el cese de la acción de la acetilcolina en las uniones de distintas terminaciones nerviosas colinérgicas con sus órganos efectores o sitios postsinápticos. Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa son conocidos como agentes anticolinesterasa. Este tipo de drogas hacen que la acetilcolina se acumule en los sitios receptores colinérgicos y por esta razón son potencialmente capaces de producir efectos equivalentes a la estimulación excesiva de los receptores colinérgicos en toda la extensión de los sistemas nerviosos central y periférico. (22)

Caldwell y Gross en 1982 en un estudio en el que utilizaron fisostigmina en tres pacientes para revertir sedación inducida con midazolam, encontraron excelentes resultados. Sugirieron que el rápido despertar que siguió a la administración de fisostigmina en sus pacientes estudiados, se debió a un antagonismo específico de los efectos depresores centrales del midazolam. La estimulación colinérgica de la fisostigmina explica la facilidad que éste fármaco posee para revertir la depresión del sistema nervioso central causado por drogas con propiedades anticolinérgicas, las cuales incluyen los alcaloides de la belladona, fenotiazinas, antidepresores tricíclicos, y butirofenonas. Sin embargo, no existen datos en la

literatura que sugieran que la fisostigmina revierta la sedación causada por tiopental, enflurano, óxido nitroso o narcóticos. (4)

Los efectos colaterales que se pueden presentar con el uso de la fisostigmina también son relacionados al incremento de la estimulación colinérgica en los receptores colinérgicos muscarínicos periféricos. Estos efectos incluyen bradicardia, broncoconstricción, náuseas, vómito, e incrementan la salivación y las secreciones bronquiales. (22)

El midazolam tiene actividad anticolinérgica en el sig tema nervioso central de los mamíferos; la facilidad que tiene la fisostigmina para revertir la sedación inducida por el midazolam podría ser explicada con estas bases. Sin embargo, la facilidad de la fisostigmina para revertir el delirio y la sedación inducidas por las benzodiazepinas, puede ser resultado de un efecto analéptico no específico de la droga. (4)

También se han realizado estudios que no han tenido -- éxito en cuanto al tema que nos ocupa; Garber y cols. fracasaron al tratar de demostrar mejoría en la función psicomotora o rápida recuperación seguida de la administración de una mezcla de fisostigmina + atropina a pacientes que recibieron diazepam para sedación durante procedimientos de cirugía ambulatoria. (23) A pesar de todo, el mecanismo de acción del mi-

dazolam en el sistema nervioso central y por el cual se producen efectos sedativos, puede ser antagonizado por la fisostigmina.

En los estudios realizados se ha recomendado una dosis de fisostigmina de 2 mg en dosis única, acompañado ya sea de glicopirrolato 0.2 mg o de atropina 0.5 a 1 mg, también en una sola dosis. En general las dosis de midazolam que han sido susceptibles de ser antagonizadas, van de 0.25 a 0.30 mg/kg de peso corporal.

FLUMAZENIL

El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que es afín al midazolam. Es poco hidrosoluble; está disponible en un preparado acuoso de 0.1 mg/ml, con pH de 4.0. Es una base lipófila leve con pKa de 1.7. (11)

La captación del flumazenil es rápida. Se han practicado en seres humanos tomografías de emisión de positrones del flumazenil marcado con radioisótopo, y su captación, y se ñalan niveles máximos en la corteza cerebral y el cerebelo en término de cinco a ocho minutos. (24) El comienzo del efecto clínico se manifiesta en término de un minuto después de haber administrado el fármaco, y persiste la mejoría hasta llegar al efecto máximo. La vida media de distribución breve que se advierte después de administración intravenosa del flumazenil (menos de cinco minutos) está en función de la buena liposolubilidad, unión relativamente pequeña a proteínas, y un gran volumen de distribución. El flumazenil es metabolizado totalmente en el hígado por oxidación en microsomas hasta generar los compuestos ácido carboxílico y glucorónido inactivos. La vida media de eliminación del flumazenil es de 0.7 a 1.3 horas, y su efecto clínico dura menos de dos horas. La vida media relativamente breve mencionada, depende de la gran extracción por parte del hígado (60%) y el índice rápido de eliminación. El flumazenil ingerido tiene una vida media de

absorción de 0.3 horas, con poca biodisponibilidad (16%) a causa de la captación extensa por la víscera hepática. La cinética del fármaco no cambia mucho con factores como edad, sexo o insuficiencia renal, pero la eliminación disminuye en personas con disfunción hepática, y en ellas el efecto del medicamento puede prolongarse.

El perfil farmacocinético del flumazenil no es modificado apreciablemente por la administración conjunta de benzodiazepinas terapéuticas, o viceversa.

En términos muy generales, el incremento en la concentración sanguínea de flumazenil guarda relación con un mayor efecto. En personas que recibieron midazolam por goteo endovenoso continuo y estable, la administración de una dosis menor de flumazenil (0.2 mg, que generó niveles sanguíneos de 3 ng/ml) produjo menor reversión del efecto y una duración -- más corta del mismo, que la administración de una dosis mayor del fármaco (1.0 mg que produjo valores sanguíneos de 15 ng/ml). (25) Sin embargo, la inversión del efecto clínico depende en gran medida de las concentraciones plasmáticas del agonista de benzodiazepinas; y se trata de un antagonismo competitivo. Por la razón señalada, en la práctica clínica no existe una relación simple de dosis de benzodiazepina/flumazenil.

El flumazenil posee poca toxicidad intrínseca. El índice terapéutico es un indicador de la toxicidad: la proporción entre la dosis máxima tolerada y la dosis clínica eficaz. Se ha calculado que el índice terapéutico del flumazenil es de 3 212, 10 veces mayor que el del midazolam (267) y 300 veces mayor que el índice del tiopental (10.7) o el propofol (10.6). (12) Se han administrado dosis únicas incluso de 600 mg de flumazenil ingerido o también 100 mg. por vía endovenosa, sin aparición de efectos tóxicos. Como consecuencia el fármaco genera muy pocos efectos adversos en órganos.

FLUMAZENIL Y SU UTILIZACION EN ANESTESIA

El flumazenil ha tomado gran auge desde su aparición - en el año de 1987 en Suiza; y desde entonces su utilización - en la Anestesia ha sido importante.

Las benzodiazepinas suelen utilizarse para sedación durante métodos diagnósticos y terapéuticos, junto con anestésicos locales o regionales. Se han hecho estudios con el flumazenil para revertir dicha sedación. Sobre esa base, los sujetos que recibieron el fármaco mencionado mostraron menor sedación y mejor coordinación fina y "burda", en comparación con lo observado con el placebo. El flumazenil también revierte los efectos amnésicos de las benzodiazepinas. Los individuos a quienes se practicaron técnicas endoscópicas con sedación por midazolam (aplicación endovenosa rápida de 5 mg), para recibir después 0.5 mg de flumazenil, y no placebo, recordaron con frecuencia mucho mayor el período temprano de recuperación. Es importante destacar que ningún individuo tratado con flumazenil recuperó su capacidad de recuerdo; hay que tener gran cuidado para dar instrucciones escritas apropiadas a los pacientes y sus acompañantes, incluso después de usar flumazenil. El recuerdo de hechos que sucedieron más tarde durante la noche del día en que se practicó la gastroscopía, fue similar en los dos grupos. Asimismo, el flumazenil no interfiere en la amnesia generada durante el transoperatorio (Introducción del endoscopio). (11)

Restall y cols. también han administrado anestésicos - como midazolam, ketamina y alfentanilo para técnicas intrahospitalarias de tipo quirúrgico, seguidas de administración de 0.2 mg de flumazenil. Los sujetos que recibieron este último recuperaron con mayor rapidez la conciencia, pero tuvieron -- una incidencia mucho mayor de sueño vívidos, agitación y alucinaciones. Esta intensificación de los síntomas pudiera representar la pérdida de los efectos protectores propios de la benzodiazepina en las secuelas relacionadas con la ketamina. (26)

Para aplicación anestésica se han utilizado dosis de - 0.2 a 1.0 mg, y las dosis típicas fueron de 0.5 a 0.8 mg. -- Las cantidades necesarias para revertir la sedación han sido un poco menores que las dosis para revertir el efecto residual después de anestesia general, aunque, en términos generales, han sido semejantes. Para conservar la "ajustabilidad" de la respuesta, se recomienda una dosis inicial de 0.2 mg, - seguida, a intervalos de un minuto, por incremento de 0.2 mg. La administración de mayores cantidades de flumazenil que excedan de 1 mg. no produce efectos más intensos. La resedación significativa no es común después de la anestesia, pero puede ser tratada con incrementos adicionales de flumazenil, incluso hasta 1 mg, cada veinte minutos. El flumazenil se ha utilizado con éxito en las sobredosis de benzodiazepinas, ya sea accidental o intencionales, y se han observado muy buenos resultados, aún en combinación con otras sustancias. Se ha -

señalado una incidencia del 1,2% de convulsiones cuando se -- han revertido las benzodiazepinas, pero esto se ha relaciona- do más cuando previamente se han administrado fármacos convul- sivamente junto con las benzodiazepinas. En estos casos el - flumazenil debe utilizarse con mucha precaución. (11)

Una de las circunstancias que se pueden presentar es - la resedación, lo cual depende del tipo de benzodiazepina ad- ministrada, de la dosis de esta utilizada y de la dosis del - flumazenil, y el tiempo que medió entre la administración de uno y otro fármaco.

ESTRUCTURA DEL GABA

En el encéfalo se han identificado receptores altamente específicos de benzodiazepinas, que guardan relación con los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA_A) que es el principal neurotransmisor inhibitor. En lo que se refiere a su estructura, el complejo receptor es una molécula tetramérica situada en las membranas postsinápticas, que consiste en receptores de benzodiazepinas y GABA que rodean a un conducto de cloruro; los receptores mencionados están en los dos subcomponentes alfa. La activación del receptor benzodiazepina produce un cambio conformacional en el receptor de GABA y permite a éste último ligarse con mayor facilidad a su receptor. Ello aumenta la frecuencia de abertura del conducto de cloruro, con lo cual aumenta el paso de éste ión dentro de la célula, lo cual produce hiperpolarización de la membrana y con ello inhibición de la función. Desde el punto de vista fisiológico, las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitor de GABA. Los receptores de benzodiazepinas están distribuidos de manera no uniforme en el encéfalo, y el número mayor de ellos se concentra en la corteza cerebral, el sistema límbico y la corteza cerebelosa. (11-13)

Se conocen tres clases de agentes activos (o ligandos), en el receptor de benzodiazepina. Los ligandos agonistas potencian la eficacia de GABA, que es intensificar la inhibi-

ción. Los fármacos de esta categoría incluyen las benzodiazepinas con utilidad en terapéutica. Los ligandos agonistas inversos disminuyen la eficacia del GABA. Por lo común son -- "ansiógenos" y convulsivos, y están representados por otros -- derivados de benzodiazepinas y las beta-carbolinas. La tercera clase de ligandos incluye los ligandos antagonistas de receptores benzodiazepínicos, que se ligan al receptor, pero -- que carecen de actividad intrínseca. El flumazenil es precisamente un antagonista específico.

También se ha identificado que los ligandos endógenos del receptor de benzodiazepina poseen actividad facilitatoria de GABA (agonista). Las interacciones de benzodiazepina con el sistema neurotransmisor podrían explicar sus efectos farmacológicos. La interferencia en la transmisión de GABA ocasiona convulsiones, y por consiguiente, las propiedades anticonvulsivas de las benzodiazepinas pudieran ser consecuencia de su acción facilitadora de GABA. Los efectos sedantes pueden ser mediados por el incremento de la transmisión de GABA, posiblemente en la corteza. Aún no se han propuesto mecanismos neuroquímicos para la producción de amnesia.

MIDAZOLAM

El midazolam se sintetizó en 1975 por Walser; posee un anillo imidazol fusionado, el cual lo hace diferente a las benzodiazepinas clásicas. Es un derivado imidazobenzodiazepínico. Sus características moleculares permiten la preparación de soluciones acuosas, también formar sales acuosas con ácidos. La característica de su grupo metilo provoca su corta duración dado que es rápidamente oxidado por enzimas hepáticas. Su peso molecular es de 325. Una de las propiedades químicas únicas del midazolam es su pH dependiente de la solubilidad. La droga es formulada en solución acuosa amortiguada a un pH aproximado de 3.5. Debido a que su pK_a es de 6.0 en un pH fisiológico de 7.4, el midazolam es altamente no ionizado, tanto como altamente soluble a lípidos, y por consiguiente, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y otras barreras tisulares sanguíneas. Su alta solubilidad le confiere características clínicas peculiares, como el que tenga una rápida velocidad de actividad después de su administración. Las propiedades farmacológicas del Midazolam son los que determinan el perfil farmacocinético, del cual se derivan la rapidez de absorción y la duración del efecto clínico. (22)

El midazolam se metaboliza rápida, virtual y completamente en el hombre a nivel hepático, y sus metabolitos 1-hidroximetil-4-hidroximidazolam, 4 hidroximidazolam, y 1 hidro-

ximetil-midazolam, son inactivos. Los niveles de los metabolitos libres son más bajos que la fracción libre del fármaco, variando entre 40 a 100%. El principal metabolito en el plasma es el 1-hidroximidazolam (alfa-hidroximidazolam), es el único activo y tiene una vida media corta. El fármaco tiene una vida media de 1.7 a 2.6 horas; su "clearance" es de 6 a 8 ml/kg/min. Su distribución es de 6 a 15 minutos, y posee una vida media de eliminación de 1.2 a 4 horas. El volumen de distribución y la velocidad de eliminación del fármaco es de 1.1 a 1.7 L/kg y 6.4 a 11.1 ml/kg/min. Aproximadamente el 96% de la cantidad total de midazolam sanguíneo se une a la albúmina. La unión a la albúmina afecta la rapidez del impulso inicial y especialmente la intensidad de la depresión del sistema nervioso central. La hipoalbuminemia marcada incrementa ambos parámetros, debido a su mayor libertad de la droga atravesando en mayor cantidad la barrera hematoencefálica. (27)

Después de la biotransformación hepática, los metabolitos son conjugados con ácido glucorónico y excretados por la orina. En un 50 a 70% de las dosis administradas, estas se eliminan por la orina en forma de 1 hidroxiconjugados en las 24 horas posteriores a su administración. Los otros metabolitos representan unicamente un pequeño porcentaje del fármaco eliminado (4%); el 0.5% no se metaboliza. Entre el 2 y el 10% son excretados por las heces fecales en los primeros cinco días. (28)

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como con otras benzodiazepinas sucede, el midazolam -- produce efectos ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, amnésicos, anticonvulsivantes y de relajación muscular dependiendo de la dosis administrada. Esto es debido, como ya se recordo antes, a una acción inhibitoria del GABA en la transmisión -- neuronal.

El uso del midazolam decrementa el flujo sanguíneo cerebral, a dosis de 0.15 mg/kg lo disminuye en un 34% a pesar del aumento del PaCO_2 . Disminuye por lo tanto el consumo de oxígeno, la tasa metabólica cerebral y la presión intracranial. El midazolam tiene cinco veces más afinidad para los -- receptores del sistema nervioso central que el diazepam. Los cambios electroencefalográficos demuestran una disminución de la actividad alfa y un aumento de la actividad de bajo voltaje especialmente beta. Antes de treinta segundos se observa actividad rítmica beta (22Hz) asociada con la desaparición -- del ritmo alfa (15 a 30 seg.) y seguido del ritmo beta -- (15 Hz), de 30 a 60 seg; a los treinta minutos desaparece el ritmo alfa.

En las fases del sueño se ha observado una disminución de la latencia del sueño; disminución en el número de despertares tras haberse dormido los sujetos en estudio; disminu-

ción del tiempo transcurrido entre la etapa Cero y la etapa - Uno; también aumenta el tiempo de latencia de la fase REM; aumenta asimismo el sueño en la fase REM. (29)

El midazolam posee la capacidad de producir amnesia anterógrada. Estudios lo han asociado con ketamina y se reporta el 90% de amnesia anterógrada total el 10% de amnesia parcial. Inclusive se ha reportado amnesia anterógrada hasta 24 horas después en aproximadamente el 70% de los sujetos analizados.

En general el midazolam no posee efectos adversos severos en otros órganos y sistemas, sus características estructurales lo hacen ser bien tolerado. Aunque es importante resaltar que puede llegar a producir una modesta depresión respiratoria. (30)

ESCALA PARA MEDICION DE SEDACION

TABLA 1

- 0: Sin sedación. El paciente puede iniciar una conversación.
- 1: Sedación leve. Ojos abiertos. El paciente no inicia la conversación.
- 2: Ojos cerrados. Responde inmediatamente al hablarle.
- 3: Ojos cerrados. Responde cuando lo tocan, pero no al hablarle.
- 4: Despierta solo después de estímulos muy fuertes táctiles o acústicos.
- 5: El paciente rápidamente se duerme, a pesar de estímulos muy fuertes táctiles o acústicos, es difícil despertarlo.

Hartving y Cols. (1986).

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" del ISSSTE, en el lapso comprendido de noviembre de 1993 a mayo de 1994. En 45 pacientes sometidos a cirugía electiva, con riesgo quirúrgico anestésico -- ASA I. Se dividieron en tres grupos al azar, de 15 pacientes cada uno; las edades fluctuaron entre los 18 y los 40 años de edad, del total de los pacientes estudiados 19 fueron del sexo masculino y 26 del sexo femenino. Las cirugías electivas fueron de miembros pélvicos, torácicos; cirugías abdominales menores como salpingoclasias, hernioplastias inguinales, umbilicales. Todas fueron manejadas exclusivamente con anestesia regional y no se utilizó ningún otro anestésico IV más que el midazolam, el cual se utilizó a 150 mcg/kg peso corporal en todos los casos.

Los pacientes se dividieron en tres grupos de 15 pacientes cada uno, el primer grupo denominado aminofilina, el segundo fisostigmina y el tercero flumazenil. Los criterios utilizados para la realización del estudio, fueron unicamente que se tratara de cirugías electivas manejadas con anestesia regional y que los pacientes estuvieran en estado de alerta, antes de la administración de Midazolam y que no se administrara ningún otro hipnotico o narcotico IV. Todos los pacientes estuvieron dentro de la clasificación de ASA I. Se lleva

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ron a cabo registros de monitorización pre, trans y postanestésicos: Trazo electrocardiográfico, frecuencia cardíaca, -- frecuencia respiratorio y tensión arterial no invasiva. La dosificación de los fármacos se realizó en miligramos o microgramos según requerimientos del paciente.

El tipo de investigación fue comparativa, longitudinal, prospectiva, abierta, clínica y aplicada. En todos los casos aún en los grupos de aminofilina y fisostigmina, siempre se tuvo la disponibilidad de flumazenil en caso de que las benzodiazepinas no fueran antagonizadas como era de esperarse. -- Siempre se contó con equipo humano y material adecuado para maniobras ventilatorias y/o de reanimación cardiopulmonar en caso de haber sido necesario.

Se contó con equipos de venoclisis, torundas alcoholadas, soluciones inyectables fisiológicas, glucosadas, hartmann, jeringas y agujas desechables, guantes desechables. -- Estetoscopios marca Adex, esfigmomanómetros marca Adex, monitores para registro de trazo electrocardiográfico, modelo Lifescope 6, marca Nihon Kohden; cronómetro marca Casio, tomas para oxígeno con cateteres y oxígeno disponible. Equipo para intubación orotraqueal y para ventilación asistida en caso de necesitarla: Laringoscopio, sondas orotraqueales y cánulas de guedel, también estuvieron disponibles vaporizadores de -- halogenados en caso de ser necesarios. Todo el material pro-

porcionado por la jefatura del servicio, así como los fármacos y el equipo utilizado.

El grupo de aminofilina estuvo constituido por 10 pacientes del sexo femenino y por 5 del sexo masculino, con un promedio de edad de 27.3 años; el tipo de cirugía fue 6 salpingoglasias, 4 resecciones de quistes sinoviales, 4 reducciones abiertas de fracturas maleolares y una plastia inguinal. Anestesiológicamente se manejaron 11 bloqueos peridurales y 4 bloqueos de plexo braquial por vía axilar. En el transanestésico se administraron únicamente midazolam intravenoso calculado a 150 microgramos por kilo de peso corporal en todos los casos. Se utilizó la escala de Hartving para determinar el nivel de sedación en los pacientes (tabla 1). Todos los pacientes llegaron hasta grado 5 de dicha escala, únicamente a 3 de ellos fue necesario asistirlo ventilatoriamente con mascarilla por presentar depresión respiratoria. La aminofilina fue administrada cuando los pacientes llegaron al grado 5 de la escala de Hartving a razón de 1 miligramo por kilo de peso corporal.

El grupo fisostigmina, estuvo constituido por 8 pacientes del sexo femenino y 7 del masculino, con un promedio de edad de 27.0 años; el tipo de cirugías fueron 4 salpingoglasias, dos resecciones de quiste sinovial, 1 tenorrafia, 3 - - plastias umbilicales, 2 plastias inguinales, 2 retiros de ma-

terial de osteosíntesis de miembro pélvico y 1 circuncisión. Anestesiológicamente se manejaron 12 bloqueos peridurales, 3 bloqueos de plexo braquial, uno por vía supraclavicular y dos por vía axilar. En el transanestésico se administró midazolam intravenoso a razón de 150 microgramos por kilo de peso corporal en todos los casos. También se utilizó la escala de Hartvig para determinar el nivel de sedación en los pacientes. 13 pacientes llegaron al grado 5 de dicha escala y dos al grado 4, ninguno presentó depresión respiratoria, la fisostigmina fue administrada cuando los pacientes llegaron al grado de la escala mencionada y se administró únicamente dos miligramos a todos los pacientes, (4) se administró con atropina 1 miligramo en todos los casos.

El grupo de flumazenil estuvo constituido por 8 pacientes del sexo femenino y 7 de sexo masculino, con un promedio de edad de 29.2 años, el tipo de cirugía fue 5 salpingoglasias, 2 tenorrafias, 3 plastías umbilicales, una plastía inguinal, 2 circuncisiones, una vasectomía y una reducción abierta de fractura maleolar. Anestesiológicamente fueron 12 bloqueos peridurales, un bloqueo subaracnoideo y 2 bloqueos de plexo braquial uno vía supraclavicular y no vía interesleónica. En el transanestésico también se administró midazolam intravenoso a razón de 150 microgramos por kilo de peso corporal en todos los casos, utilizándose también la escala de Hartvig para determinar el grado de sedación de todos los pa

cientes. Solo uno de ellos presentó depresión respiratoria y fue necesario asistirlo ventilatoriamente con mascarilla con oxígeno al 100%. Se administró flumazenil cuando todos los - pacientes llegaron al grado 5 de la escala mencionada, en dosis de 200 microgramos diluido y administrado lentamente por vía endovenosa.

RESULTADOS

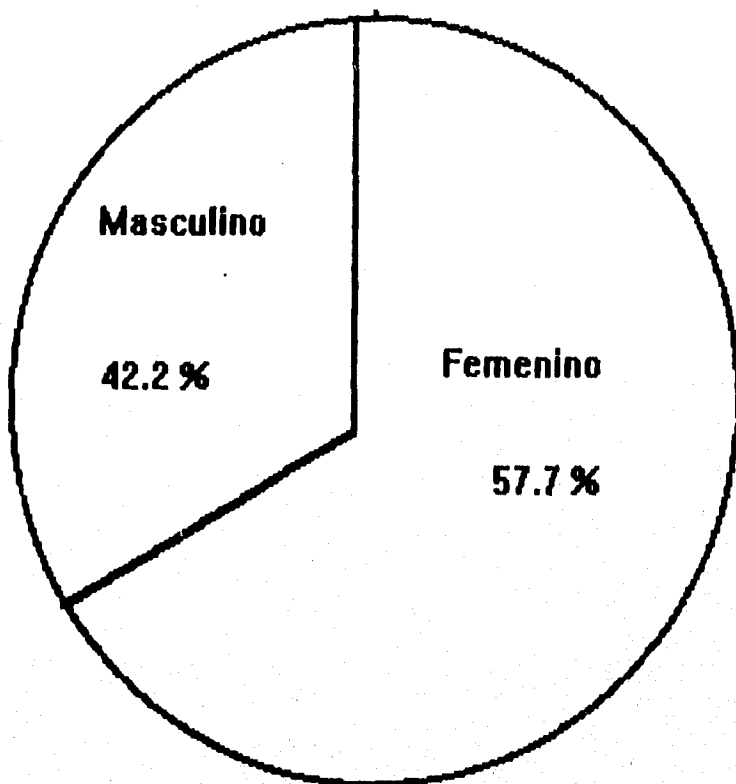
En el grupo de la aminofilina observamos que el efecto de reversión de la sedación producida por la benzodiazepina se presentó a partir de los 4 minutos de haber sido administrada la aminofilina y hasta los 9 minutos en una sola paciente.

De los 15 pacientes estudiados sólo 8 revirtieron el efecto de la benzodiazepina hasta el nivel 0 de la escala de Hartving (53.3%); y los 7 pacientes restantes, uno llegó a nivel 3 otro sólo a 4 y en los 5 restantes no hubo reversión.

En el grupo de fisostigmina el efecto de antagonismo se presentó únicamente en 6 pacientes (40%), que pudieron llegar al grado 0 de la escala (incluyendo a los 2 pacientes que únicamente llegaron al grado 4); de los 9 pacientes restantes, uno llegó al grado 3 y otro al grado 4, y los otros 7 no presentaron efecto de reversión. Los efectos se hicieron evidentes de los 5 a los 7 minutos.

En el grupo de flumazenil, los efectos de antagonismo se presentaron dentro del primer y tercer minuto, después de administrada la dosis endovenosa. Los 15 pacientes lograron bajar de grado en la escala de Hartving, 13 de ellos (86.6%), llegaron al grado 0 y los 2 restantes al grado 1.

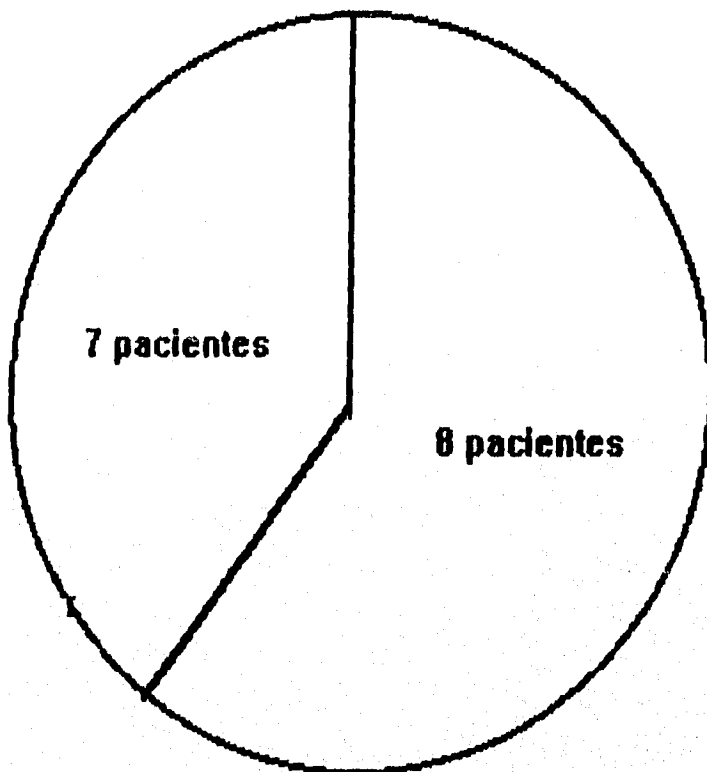
PACIENTES ANALIZADOS EN EL ESTUDIO



Pacientes Femeninos:	26
Pacientes Masculinos:	19
Total:	45

PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD DE
LA AMINOFILIA EN EL ANTAGONISMO
DE LAS BENZODIAZEPINAS

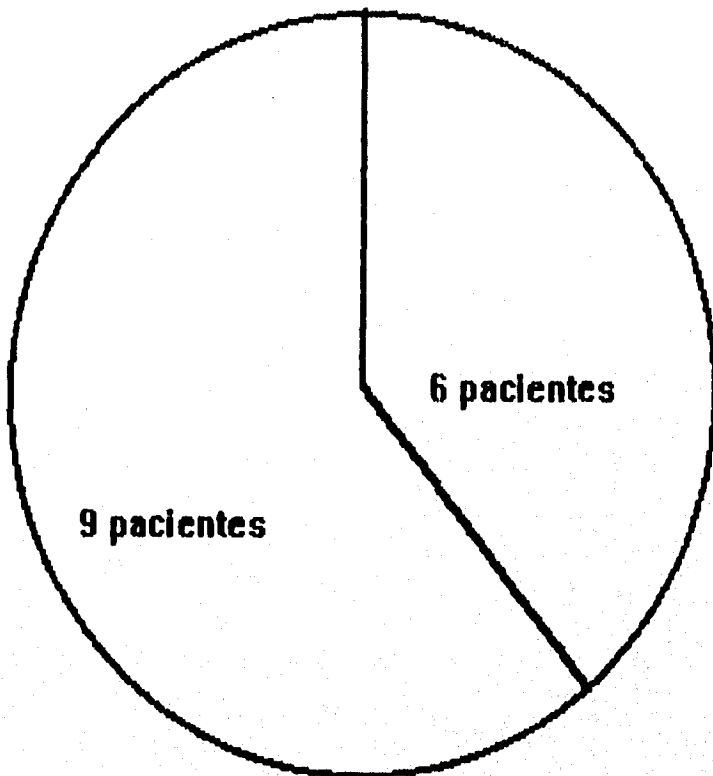
Grupo de 15 pacientes estudiados



Antagonismo Efectivo
en 8 pacientes (53.3 %)

PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD DE
LA FISOSTIGMINA EN EL ANTAGONISMO
DE LAS BENZODIAZEPINAS

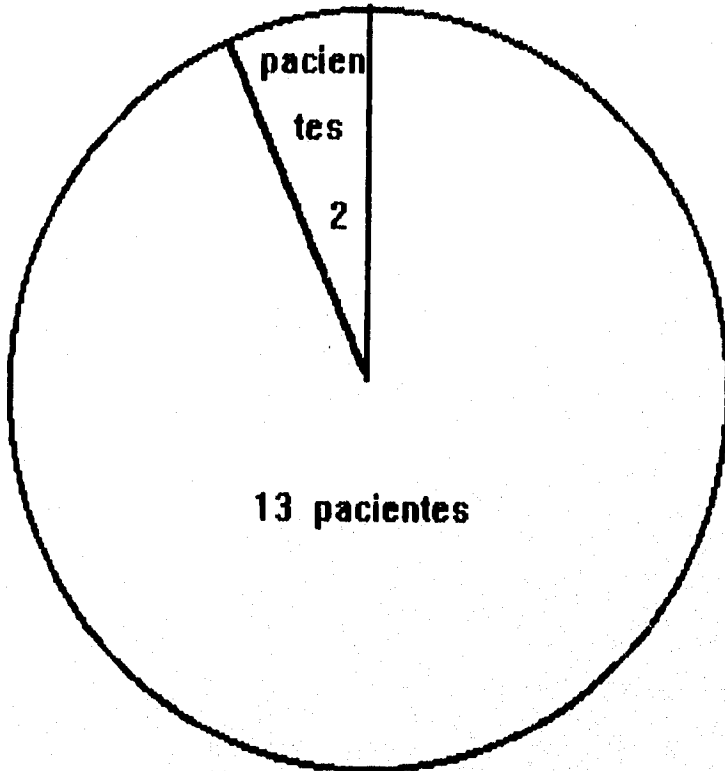
Grupo de 15 pacientes estudiados



Antagonismo Efectivo
6 pacientes (40 %)

**PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD DEL
FLUMAZENIL EN EL ANTAGONISMO
DE LAS BENZODIAZEPINAS**

Grupo de 15 pacientes estudiados



**Antagonismo Efectivo
en 13 pacientes (86.6 %)**

CONCLUSIONES

1. La aminofilina tiene propiedades revertidoras de los efectos sedativos de las benzodiacepinas, aunque solo en forma parcial.

Las dosis recomendadas para tales efectos no producen -- efectos colaterales indeseables propios de la aminofilina.

2. La fisostigmina es capaz de revertir el efecto sedativo -- de las benzodiacepinas pero en menor proporción que la -- aminofilina.

Las dosis que se utilizan para producir tal efecto deben ir acompañadas de un anticolinérgico, lo cual resulta con traproducente pues disminuye la eficacia de la fisostigmi na.

3. De los tres fármacos estudiados, el flumazenil demostró -- ser el antagonista de las benzodiacepinas más efectivo, -- dado que logró revertir el efecto del midazolam en casi -- el 90% de los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Haefely W, Hunkeler W: The history of flumazenil. Eur J - Anaesthesiol Suppl 2: 3-13, 1988.
2. Philip BK, Simpson TH, Hauch MA, Mallampati SR: Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anaesthesia in ambulatory surgery patients. Anesth -- Anal 71: 371-376, 1990.
3. Stirt JA: Aminophylline is a diazepam antagonist. Anesth Anal 60: 767-768, 1981.
4. Caldwell CB, Gross JB. Physostigmine reversal of midazolam induced sedation. Anesthesiology, 57: 125-127, 1982
5. Christensen KN, Huttel M. Naloxone does not antagonize - diazepam-induced sedation. Anesthesiology, 51:256-259, 1979.
6. Halim B y cols. Uso de midazolam y flumazenil en anestesia locorregional: un panorama. Acta anaesthesiol -- Scand, 34: 42-46, 1990.
7. Lawrence J: Midazolam, pharmacology and uses. Anesthesiology, 62: 310-324, 1985.
8. Kulka PJ and Lauven PM: Benzodiazepine antagonists. Drug safety, 7(5): 381-386, 1992.

9. Hartvig P, Wiklund L, Lindstrom B: Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and -- subcutaneous administration in surgical patients. Acta anaesth Scand, 30: 177-182, 1986.
10. Amrein R and Hetzel W: Pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil). Acta anaesthesiol Scand 34, suppl 92: 6-15, 1990.
11. Philip BK: Flumazenil antagonista de las benzodiazepinas Clinicas anest norteamerica, 4: 831-846, 1993.
12. Klotz V, Kanto J: Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil. Clinical Pharmacokinetics, 14: 1-12, 1988.
13. Mohler y cols: Structure and location of a GABA receptor complex in the central nervous system. Journal of receptor research, 7: 617-628. 1987.
14. Louven PH, Hornchen V: Techniques for conscious sedation. Current opinion in anaesthesiology, 4: 530-533, 1991.
15. Florio R, Bellantuono C, Arreghini E, Leoncini C, Micciolo R. Phychotropic drug prescription in general practice in Italia; a two week prevalence study. International clinical psycho-pharmacology 4:7-17, 1989.
16. Baehrendtz S, Hojer J: Flumazenil in self-induced poisoning. European J of anaesthesiology Suppl 2: 287-293, 1988.
17. Pichot MH, Auzepy P, Richard C: Acute drug poisoning in

sucidal elderly patients 70 years old and over: 92 cases in medical ICU, *Annales de Medicine interne*, 141: 429-430, 1990.

18. Rodriguez R: Vademecum academico de medicamentos, tomo 1 64-68. UNAM, 1984.
19. Piafsky K.M, Ogilvie RI: Dosage of theophylline in bronchial asthma. *N Engl Med*: 292:1218-22, 1975.
20. Hendeles L, Weinberg M. Guidelines for avoiding theophylline overdosage. *N Engl J. Med*: 300: 12-17, 1979.
21. Phillis JW, Edstrom JP, y Cols. Theophylline antagonizes flurazepam-Induced depression of cerebral cortical neurons; *Can J. Physiol Pharmacol* 57: 917-20, 1979.
22. Alfred Goodman Gilman: Goodman y Gilman; Las bases farmacológicas de la terapéutica; Cap. 7: 143-160, 1990.
23. Garber JG. Ominsky AJ, Orkin FK, Quinn P. Physostigmine-Atropine solution Fails to reverse diazepam sedation. - *Anesth-Analg*. 59: 58-60, 1980.
24. Persson A, Ehrin E, Eriksson L, et al: Imaging of. C-Labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors - in the human brain by positron emission tomography. *J. Psychiatr Res*. 19: 609-622, 1985.
25. Dunton AW, Shwam E, Pitman V, et al: Flumazenil: US clinical pharmacology studies *Eur J Anaesthesiol. Suppl.* - 2: 81-95, 1988.

26. Restall J, Johnston IG, Robinson DN: Flumazenil in Ketamine and midazolam anaesthesia. *Anaesthesia* 45: 938-940, 1990.
27. Drill. Farmacologia Medica. Prensa Medica Mexicana. pp. 18-33. 1971.
28. Jonh W. Dundee. Anestesia Intravenosa. Ed. Salvat. pp. 85-86, 1982.
29. R. A. Veselis y Cols. Amnesia whit IV Midazolam occurs - during high beta/delta power ratio in the EEG. *Anesthesiology*: A112. 1989.
30. E. Tamayo y Cols. Midazolam, aspectos farmacologicos y - clinicos. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* V. 37. pp. 81-94. 1990.