

MODIFICACIONES EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA AL ANTAGONIZAR DIAZEPAM Y FLUNITRAZEPAM CON AMINOFILINA

*ARACELI MONTAÑO-RUIZ
 **TOMÁS L. DÉCTOR-JIMÉNEZ
 **JOSÉ LUÍS PASTRANA-MÁRQUEZ
 **GERARDO MARTÍNEZ-MALIBRÁN
 ***LUIS PÉREZ-TAMAYO

RESUMEN

Se estudiaron veinte pacientes masculinos de edad avanzada a los que se les practicó resección transuretral de próstata, bajo bloqueo peridural. se dividieron en dos grupos de diez pacientes cada uno a los cuales se les monitorizó frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y actividad eléctrica cardíaca.

Se evaluó el antagonismo de la Aminofilina sobre los efectos del Diazepam (150 mcgr/kg) y Flunitrazepam (8 mcgr/kg) al aplicarla a dosis de 1 mg en el Grupo I y de 3 mg/kg en el Grupo II, mediante el registro electroencefalográfico en tres etapas, determinadas como basal, de sedación y reversión. Se observó evidencia estadísticamente significativa de este antagonismo en los dos grupos.

Palabras clave: Benzodiazepinas: diazepam, flunitrazepam.
 Broncodilatadores: aminofilina, electroencefalograma,
 antagonismo farmacológico.

SUMMARY

Twenty geriatric patients who underwent trans-urethral resection under epidural block were studied in order to evaluate the antagonistic effect of amynophylline vs diazepam and flunitrazepam.

Patients of Group I received diazepam (150 mg/kg iv) and amynophylline (1 Mg) and those of Group II, flunitrazepam (8 mg/kg iv) and 3 mg/kg iv of amynophylline.

E.E.G.s. were taken at three different times: control, during the state of sedation and after amynophylline iv. A statistical significant difference was found in the inhibition of the sedative effect.

Key words: Benzodiazepine: diazepam, flunitrazepam.
 Bronchodi: aminophylline, electroencefalogram,
 Pharmacologically antagonism.

*Médico residente.

**Médico anestesiólogo.

***Médico jefe del Departamento

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.

Recibido: 15 de febrero de 1984. Aceptado: 15 de marzo de 1984.

Sobretiros: Tomás L. Déctor Jiménez. Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza. Calzada Vallejo y Jacarandas. México, D.F.

DESDE su introducción a la práctica médica en 1960, los benzodiazepínicos se emplean comúnmente por sus propiedades terapéuticas y baja toxicidad.¹

Poseen un espectro farmacológico similar, que les permite reducir la ansiedad, además de producir sedación, relajación muscular, amnesia y efecto anticonvulsivo.² Su acción predomina a nivel del Sistema Límbico, especialmente en el hipocampo y amígdala; pero también tienen acción sobre la corteza cerebral y la médula espinal. Los receptores específicos para benzodiazepínicos fueron identificados en el tejido cerebral en 1977 por Mohler y Okada, con una distribución semejante a la del ácido gamma amino butírico (GABA).

La principal diferencia entre benzodiazepinas es su potencia. La clasificación clínica más útil se basa en su vida media de eliminación; las que tienen una duración de más de veinticuatro horas se consideran de larga acción, entre ellas se encuentran el diazepam y el flunitrazepam, cuyos metabolitos son activos.

El flunitrazepam y el diazepam tiene un periodo de inicio corto, no mayor de dos minutos. Por ser derivados lipofílicos son captados rápidamente por el líquido extracelular, se distribuyen por el plasma y pasan al compartimiento central, en donde se encuentra el cerebro; y a los tejidos periféricos, ricos en tejido adiposo; esto determina el inicio y duración de su acción, son metabolizados a nivel hepático.

El diazepam es el 7-cloro-2,3 dehidro-1 metil 5-fenil H-1,4 benzodiazepin 2 ona. Con una vida media de distribución de nueve a ciento treinta minutos. Volumen del compartimiento central 10.3 L/kg. Vida media de eliminación mayor de treinta y unas horas y un aclaramiento plasmático de 26 a 35 ml/min. Se une a las proteínas plasmáticas en un noventa y ocho por ciento. Se excreta la mitad en diez horas y el resto en dos a ocho días. El setenta por ciento por orina, diez por ciento como derivado N dimetiloxazepam, diez por ciento como compuesto 3 hidroxilado y el resto como oxazepam.^{2,3}

El flunitrazepam es el 5(0 flurofenil) 1,3 dehidro 1 metil 7 nitro H-1,4 benzodiazepina. Su acción es mil veces superior a la del diazepam, su aplicación clínica es a partir de 1974, tiene una vida media de distribución de quince minutos. Volumen de compartimiento central de 10.61 L/kg. Vida media de eliminación mayor de veinticinco horas, aclaramiento plasmático: 94 ml/min y se une a las proteínas en un ochenta por ciento. Se transforma en dos metabolitos, uno aminado y otro desmetilado. Ochenta y uno por ciento se elimina por orina y el resto por heces.¹

La edad avanzada se asocia con prolongada vida media de eliminación, con aumento del volumen de distribución y reducción del aclaramiento plasmático y de su unión a proteínas.^{5,7} Además de mayor sensibilidad del cerebro viejo a la acción de los benzodiazepínicos. Por tales alteraciones farmacocinéticas se reco-

mienda la reducción de la dosis, el diazepam a 150 mcgr/kg y el flunitrazepam a menos de 10 mcgr/kg para sedación.^{8,10}

Su acción a nivel central, está representada en el electroencefalograma como un sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño NREM) caracterizado por la disminución de la frecuencia media del ritmo alfa y aumento inicial de la amplitud de onda, seguido por la aparición de ondas deltha.¹¹ Al terminar la inyección de flunitrazepam se han observado substituciones del ritmo basal, con frecuencia de 18-22 cps y bajo voltaje de predominio frontal, que son desplazadas por ondas lentas y de alto voltaje que dominan la actividad eléctrica del cerebro, que son substituidas por ondas rápidas al despertar.⁴

Durante la anestesia regional la sedación constituye un recurso eficaz para disminuir el stress, proporcionar amnesia y al mismo tiempo reducir la cantidad del anestésico local a emplear. Dentro de los agentes de mayor confiabilidad están los benzodiazepínicos. Pero al recordar la labilidad del anciano a los mismos y su prolongado efecto, consideramos la posibilidad de encontrar un antagonista efectivo. Existen reportes sobre la utilidad de la naloxona y la fisostigmina para tal efecto con resultados contradictorios.^{12,14} En 1981, Stirt tuvo resultados satisfactorios al revertir el diazepam con aminofilina,¹⁵ lo cual fue corroborado por las investigaciones de Arvidsson en 1982.¹⁶ Por lo que decimos realizar una investigación para determinar si el antagonismo se presenta solo con la asociación del diazepam o tiene acción con otros benzodiazepínicos y tratar de verificar los cambios en el electroencefalograma con la sedación a nivel central y si existe antagonismo por el uso de la aminofilina y esto se detecta en el registro de la actividad eléctrica cerebral.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron veinte pacientes del sexo masculino, con edades comprendidas entre los cincuenta y seis a ochenta años. Sometidos a resección transuretral de próstata por Hiperplasia Prostática, bajo bloqueo regional peridural. Con estado físico dos y tres de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiología.

Se excluyeron pacientes con patología neurológica, psiquiátrica y hepática. Así como los que tenían ingesta habitual de psicofármacos.

Se dividieron los pacientes en dos grupos de diez, tomados al azar, a los cuales se les monitorizó la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca con estetoscopio precordial, electrocardiograma continuo con Cardioscopio tipo Forescope en la derivación II y medición indirecta de la tensión arterial con esfigmomanometría por el método auscultatorio (Cuadro I).

El registro electroencefalográfico fue tomado con un aparato Beckmann de ocho canales, calibrado a cien microvolts y una velocidad de treinta mm/seg, con sensibilidad de 7.5 y filtro de 35. Se tomaron los cuatro canales más representativos: Canal I Fp₁C₃ y el Canal II C₃T₃ que corresponden a la mitad izquierda.

O CUADRO I. 20 PACIENTES MASCULINOS:
RTU DE PROSTATA

Grupo I: Sedación con diazepam 150 mg/kg/peso.
Grupo II: Sedación con flunitrazepam 8 mg/kg/peso.
Bajo anestesia regional epidural

El Canal III Fp_2C_4 y el Canal IV C_4T_4 que corresponden a lado derecho. En el estudio se determinaron tres etapas: 1) Basal, 2) Sedación y 3) Reversión.

Posterior a la aplicación del bloqueo peridural, se coloca al paciente en posición de litotomía. Se realiza limpieza del cuero cabelludo con alcohol y se colocan los electrodos correspondientes a los Canales I, II, III y IV según la técnica 10-20. Se le indica al paciente cerrar los ojos y se toma el registro basal. En seguida se aplica el benzodiazepínico. Para el Grupo I, Diazepam a dosis de 150 mcgr/kg de peso intravenoso. En el Grupo II, Flunitrazepam a 8 mcgr/kg de peso I.V. Después de quince minutos se toma el segundo registro que corresponde a la etapa de sedación. Se verifica el grado de sedación al no obtener respuesta del paciente a estímulos y órdenes verbales y se aplica la aminofilina. En el Grupo I a 1 mg/kg de peso I.V. y en el Grupo II a 3 mgs/kg de peso I.V., nuevamente se esperan quince minutos y se toma el tercer trazo de la etapa de reversión. Se analizaron las modificaciones en la frecuencia en c.p.s. y el voltaje en microvoltios de cada canal y en cada etapa, así como las modificaciones en sus constantes vitales en las tres etapas y al final de la operación. Con análisis estadístico determinando el valor de p mediante la prueba "t de Student".

RESULTADOS

En los grupos por edad, el Grupo I tuvo un promedio 66.4 años y el Grupo II de 68.3 años. El peso corporal tuvo un rango de cincuenta y ocho a noventa y dos kilos en el Grupo I y en el II entre cincuenta a noventa kilos (Cuadro II). El promedio de los fármacos utilizados se muestra en el Cuadro III.

CUADRO II.

	E D A D Y P E S O	
	GRUPO I	GRUPO II
E D A D (AÑOS)	56-80 ($\bar{x}$ 66.4 $\pm$ 7.03)	57-73 ($\bar{x}$ 68.3 $\pm$ 5.9)
P E S O (KG)	58-92 ($\bar{x}$ 73 $\pm$ 8.58)	50-90 ($\bar{x}$ 66.5 $\pm$ 8.2)

Durante todo el procedimiento no hubo modificaciones en el electrocardiograma. Sin embargo la frecuencia cardiaca mostró cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en las tres etapas, disminuye discretamente con la sedación en los dos grupos, al aplicar la aminofilina se incrementa principalmente en el Grupo II en más de seis latidos por minuto. Continúa en ascenso en el grupo de Diazepam hasta llegar a un promedio de 89.4 latidos por minuto. El Grupo II retorna a la basal (Cuadro IV, figura 1).

CUADRO III.

F A R M A C O S E M P L E A D O S	GRUPO I	GRUPO II
DIAZEPAM (MG)	9 - 13.5 ($\bar{x}$ 10.2 $\pm$ 3.97)	- - - -
FLUNITRAZEPAM (MCG)	- - - -	400 - 1000 ($\bar{x}$ 602 $\pm$ 189)
AMINOFILINA (MG)	60 - 90 ($\bar{x}$ 73.5 $\pm$ 5.48)	100 - 270 ($\bar{x}$ 182 $\pm$ 13.6)

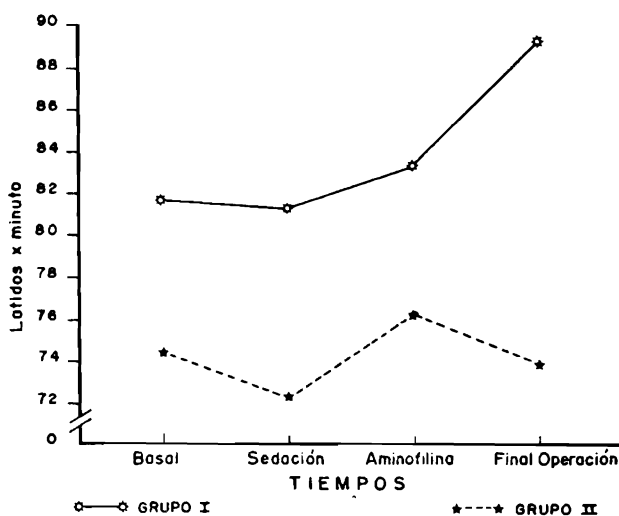


Figura 1. Frecuencia cardiaca.

Tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica en los dos grupos no tuvo variaciones estadísticamente significativas, (Cuadros V y VI), pero se notó un descenso importante con la aplicación del benzodiazepínico, posiblemente asociado con la disminución del stress y las repercusiones hemodinámicas relacionadas con el bloqueo peridural (figuras 2 y 3).

La frecuencia respiratoria basal de 14.5 x' en el Grupo I y de 16.2 x' en el Grupo II, persiste con la sedación. Aumenta significativamente al aplicar la aminofilina a 3 mgs/kg, llegando a más de dieciocho respiraciones por minuto y persiste al final de la cirugía, ($p < 0.05$) en cambio en el Grupo I se mantiene casi constante (Cuadro VII, figura 4).

CUADRO IV.

FRECUENCIA CARDIACA (LATIDOS POR MINUTO)				
	BASAL	SEDACION	C/AMINOFILINA	FINAL OPERACION
GRUPO I	$\bar{x}$ 81.8 $\pm$ 9.1	$\bar{x}$ 81.2 $\pm$ 9	$\bar{x}$ 83.4 $\pm$ 9.2	$\bar{x}$ 89.4 $\pm$ 9.25
GRUPO II	$\bar{x}$ 74.4 $\pm$ 8.6	$\bar{x}$ 72.2 $\pm$ 8.5	$\bar{x}$ 76.3 $\pm$ 8.76	$\bar{x}$ 73.9 $\pm$ 8.72
P	< .05	< .05	< .05	< .001

CUADRO V.

TENSION ARTERIAL SISTOLICA (TORR)				
	BASAL	SEDACION	C/AMINOFILINA	FINAL OPERACION
GRUPO I	$\bar{x}$ 132 $\pm$ 11.5	$\bar{x}$ 118 $\pm$ 10.4	$\bar{x}$ 117 $\pm$ 10.8	$\bar{x}$ 115 $\pm$ 10.7
GRUPO II	$\bar{x}$ 130 $\pm$ 11.4	$\bar{x}$ 118 $\pm$ 10.9	$\bar{x}$ 116 $\pm$ 10.8	$\bar{x}$ 113 $\pm$ 10.9
P	< .1	< .1	< .1	< .1

CUADRO VI.

TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (TORR)				
	BASAL	SEDACION	C/AMINOFILINA	FINAL OPERACION
GRUPO I	$\bar{x}$ 86 $\pm$ 9.3	$\bar{x}$ 78 $\pm$ 8.87	$\bar{x}$ 78 $\pm$ 8.8	$\bar{x}$ 76 $\pm$ 8.7
GRUPO II	$\bar{x}$ 79 $\pm$ 8.92	$\bar{x}$ 77 $\pm$ 8.8	$\bar{x}$ 77 $\pm$ 8.8	$\bar{x}$ 75 $\pm$ 8.09
P	< .05	< .1	< .1	< .1

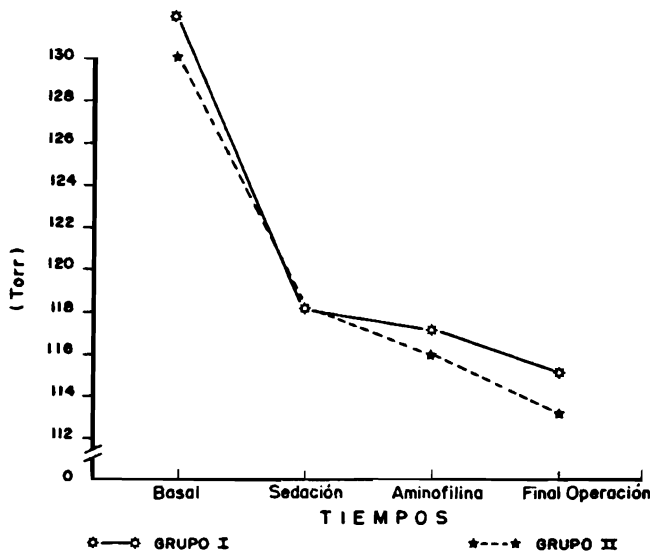


Figura 2 Tensión arterial sistólica

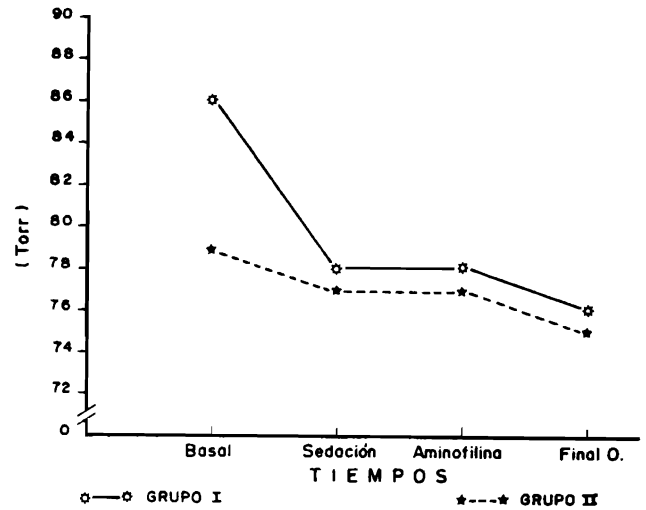


Figura 3. Tensión arterial diastólica

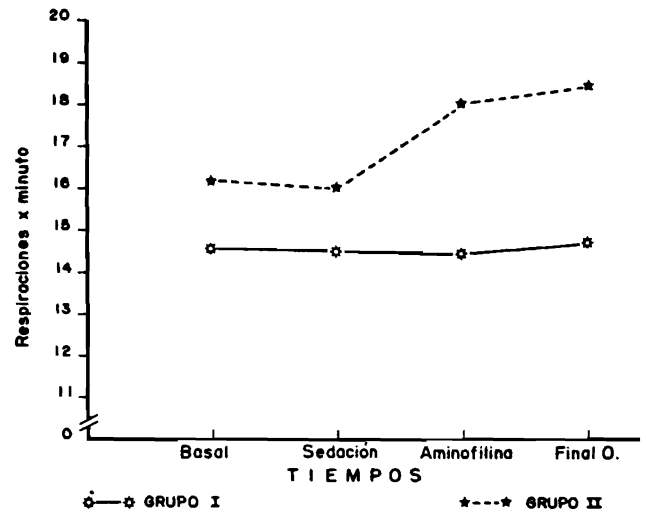


Figura 4. Frecuencia respiratoria.

CUADRO VII.

FRECUENCIA RESPIRATORIA (RESPIRACIONES POR MINUTO)				
	BASAL	SEDACION	C/AMINOFILINA	FINAL OPERACION
GRUPO I	$\bar{x}$ 14.5 $\pm$ 3.97	$\bar{x}$ 14.5 $\pm$ 3.8	$\bar{x}$ 14.4 $\pm$ 3.96	$\bar{x}$ 14.6 $\pm$ 4
GRUPO II	$\bar{x}$ 16.2 $\pm$ 4.02	$\bar{x}$ 16.2 $\pm$ 4.18	$\bar{x}$ 18 $\pm$ 4.25	$\bar{x}$ 18.4 $\pm$ 4.3
P	> .1	> .05	< .05	< .05

Los hallazgos en el electroencefalograma en los canales frontales en donde está representado el sistema límbico, con respecto a la frecuencia, en el lado izquierdo (Fp₁C₃) en ambos grupos en la etapa basal tuvo un promedio de 17.4 cps en el Grupo I y en el II de 18.4 cps, descendiendo con el diazepam a 15.4 cps y 12.9 cps en el Grupo II, sin significancia estadística.

Al aplicar la aminofilina, se eleva significativamente con predominio en grupo del diazepam en promedio de 20.5 cps y en el de flunitrazepam también se incrementa pero sin llegar a la basal X 17.3 cps. En el Canal III, quien corresponde al lado derecho con $p >$ de 0.1 en las tres etapas, se nota un descenso alrededor de cuatro cps en la etapa de sedación con respecto a la basal y una recuperación al aplicar la aminofilina quedando discretamente por abajo de la basal, (Cuadros VIII y IX, figuras 5 y 6).

CUADRO VIII.

FP ₁ C ₃ IZQUIERDO	C_A_N_A_L_...I ELECTROENCEFALOGRAMA (CPS)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 17.4 $\pm$ 4.22	$\bar{x}$ 15.4 $\pm$ 3.97	$\bar{x}$ 20.5 $\pm$ 4.19
GRUPO II	$\bar{x}$ 18.4 $\pm$ 4.31	$\bar{x}$ 12.9 $\pm$ 3.6	$\bar{x}$ 17.3 $\pm$ 4.26
P	< .1	< .1	< .05

CUADRO IX.

FP ₂ C ₄ DERECHO	C_A_N_A_L_...I...I ELECTROENCEFALOGRAMA (CPS)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 17.1 $\pm$ 4.19	$\bar{x}$ 13.5 $\pm$ 3.6	$\bar{x}$ 16.4 $\pm$ 4.09
GRUPO II	$\bar{x}$ 16 $\pm$ 4	$\bar{x}$ 12.4 $\pm$ 3.54	$\bar{x}$ 15.6 $\pm$ 3.93
P	> .1	> .1	> .1

Canal I (Fp1-C2 izquierdo)

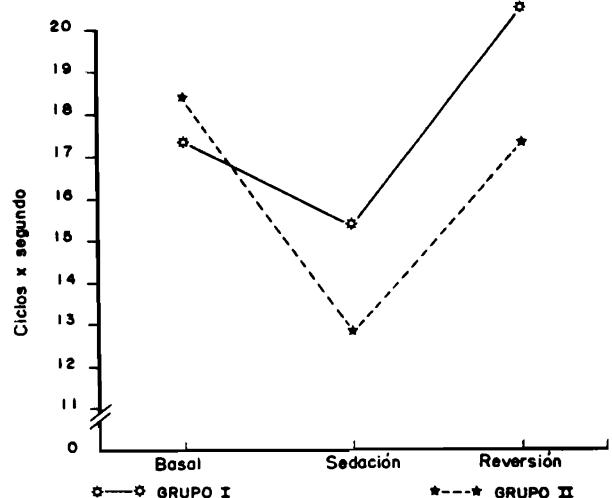


Figura 5. Frecuencia E.E.G.

Canal III (Fp2-C4 derecho)

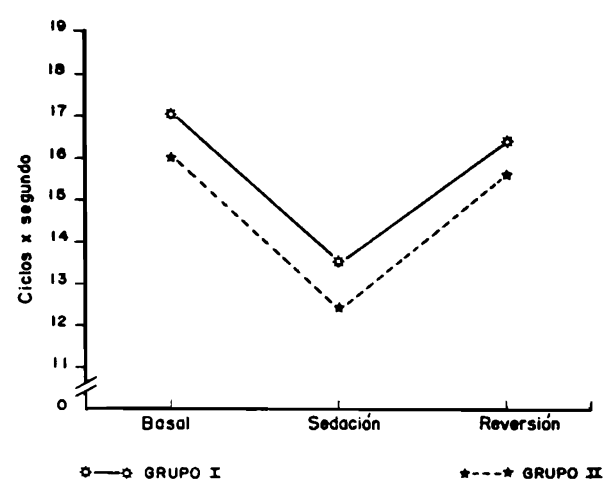


Figura 6. Frecuencia E.E.G.

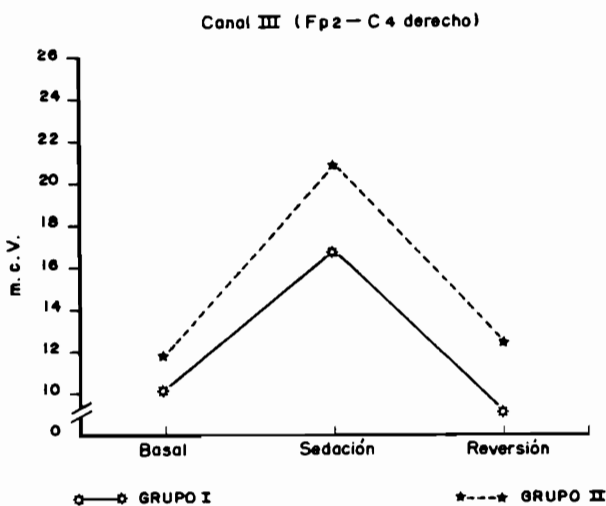
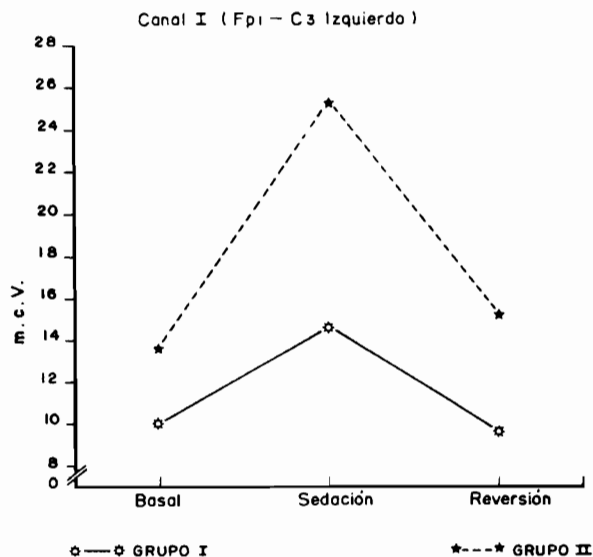
En relación al voltaje en el Canal I se presentó un incremento altamente significativo ($p < 0.001$) en la etapa de aplicación de las benzodiazepinas, de 10 mcV a 14.6 mcV en el Grupo I y de 13.99 mcV a 25.34 mcV con flunitrazepam, recuperando su valor basal al ser revertidos, con mayor relevancia del Grupo II. En el Canal III los cambios fueron similares a los descritos anteriormente, pero sin predominio del Grupo II, (Cuadro X y XI, figuras 7 y 8).

CUADRO X.

FP ₁ C ₃ IZQUIERDO	C_A_N_A_L_...I ELECTROENCEFALOGRAMA (mcV)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 10.05 $\pm$ 3.2	$\bar{x}$ 14.6 $\pm$ 3.89	$\bar{x}$ 9.9 $\pm$ 3.21
GRUPO II	$\bar{x}$ 13.99 $\pm$ 3.8	$\bar{x}$ 25.34 $\pm$ 5.2	$\bar{x}$ 15.29 $\pm$ 4.06
P	> .1	< .001	< .001

CUADRO XI.

FP ₂ C ₄ DERECHO	C_A_N_A_L_...I...I ELECTROENCEFALOGRAMA (mcV)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 10.05 $\pm$ 3.25	$\bar{x}$ 17.41 $\pm$ 4.36	$\bar{x}$ 9.57 $\pm$ 3.1
GRUPO II	$\bar{x}$ 11.95 $\pm$ 3.66	$\bar{x}$ 20.9 $\pm$ 4.63	$\bar{x}$ 12.62 $\pm$ 3.6
P	> .05	< .05	< .05

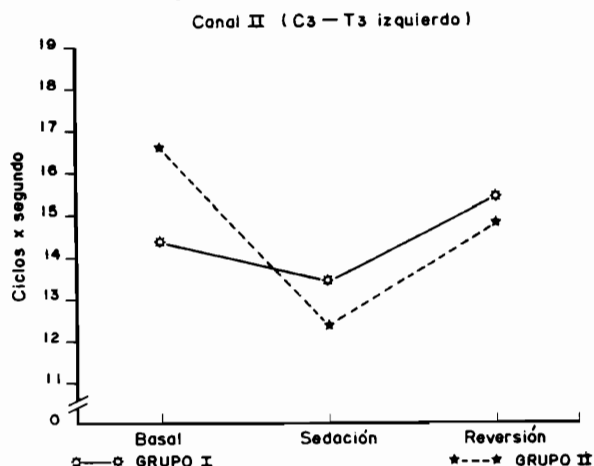


Los registros temporoparietales, la frecuencia en el Canal II izquierdo con diazepam desciende levemente, es mayor con flunitrazepam, al aplicar la metilxantina asciende a su valor de base, aunque los cambios no tuvieron significancia $p > 0.01$ (Cuadro XII,

CUADRO XII.

C ₃ - T ₃ [IZQUIERDO]	C_A_N_A_L_I_I ELECTROENCEFALOGRAMA (CPS)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x} 14.4 \pm 4.12$	$\bar{x} 13.4 \pm 3.6$	$\bar{x} 15.4 \pm 4$
GRUPO II	$\bar{x} 16.6 \pm 4.11$	$\bar{x} 12.4 \pm 3.54$	$\bar{x} 14.8 \pm 3.95$
P	> .1	> .1	> .1

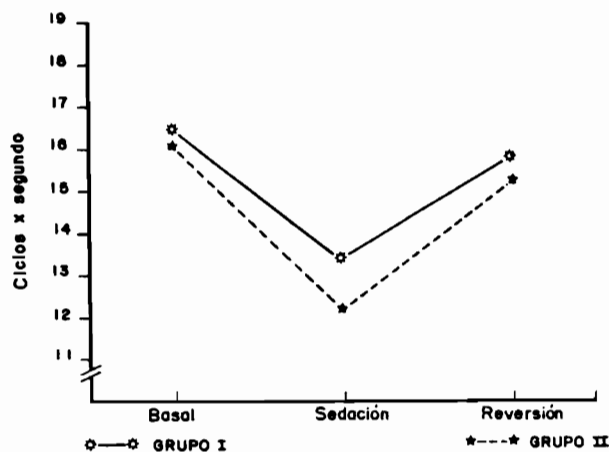
figura 9). En el Canal IV las variaciones fueron similares con resultados semejantes en los dos grupos (Cuadro XIII). El voltaje fue significativo en el Canal II, elevándose de 8.61 a 12.59 en el Grupo I y de 11.2 a 16.82 mcV en el grupo de flunitrazepam y retorno a su valor de base al aplicar aminofilina en los dos grupos con $p < 0.05$ (Cuadro XIV, figura 11). Con el Canal IV sucede lo mismo, con $p > 0.10$ en las tres etapas (Cuadro XV, figura 12).



CUADRO XIII.

C ₄ - T ₄ DERECHO	C_A_N_A_L_I_V ELECTROENCEFALOGRAMA (CPS)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x} 16.4 \pm 4.23$	$\bar{x} 13.4 \pm 3.67$	$\bar{x} 15.8 \pm 4$
GRUPO II	$\bar{x} 16.1 \pm 4.02$	$\bar{x} 12.2 \pm 3.51$	$\bar{x} 15.2 \pm 3.9$
P	> .1	> .1	> .1

Canal IV (C4 - T4 derecho)



CUADRO XIV

C ₃ - T ₃ IZQUIERDO	C.A.N.A.L. I ELECTROENCEFALOGRAMA (mV)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 8.61 $\pm$ 3	$\bar{x}$ 12.59 $\pm$ 3.71	$\bar{x}$ 8.9 $\pm$ 3
GRUPO II	$\bar{x}$ 11.2 $\pm$ 3.5	$\bar{x}$ 16.82 $\pm$ 4	$\bar{x}$ 11.6 $\pm$ 3.4
P	> .05	< .05	< .05

Canal II (C₃-T₃ izquierdo)

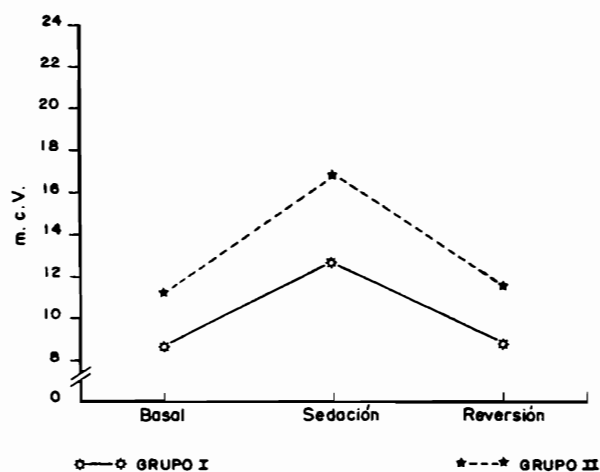


Figura 11. Voltaje E.E.G.

C ₄ - T ₄ DERECHO	C.A.N.A.L. IV ELECTROENCEFALOGRAMA (mV)		
	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA
GRUPO I	$\bar{x}$ 9.06 $\pm$ 3.11	$\bar{x}$ 12.8 $\pm$ 3.6	$\bar{x}$ 8.7 $\pm$ 2.92
GRUPO II	$\bar{x}$ 10.35 $\pm$ 3.13	$\bar{x}$ 14.4 $\pm$ 3.78	$\bar{x}$ 10.3 $\pm$ 3.55
P	> .1	> .1	> .1

La evaluación de recuperación fue con la escala de Aldrete con un promedio de 8.9 en los dos grupos (Cuadro XVI).

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que existe antagonismo de los efectos del Diazepam al aplicar aminofili-

Canal IV (C₄-T₄ derecho)

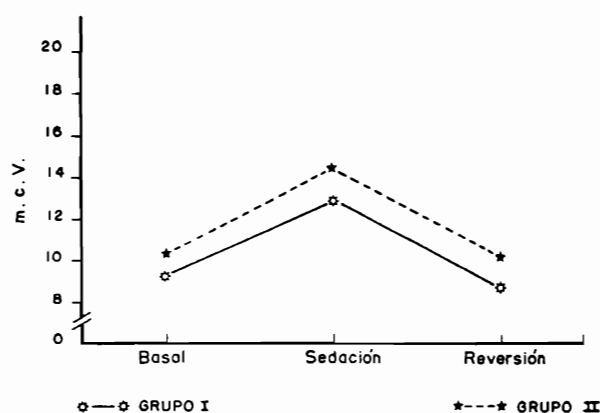


Figura 12. Voltaje E.E.G.

CUADRO XVI. ALDRETE

	A.L.D.R.E.T.E	
	R A N G O	$\bar{X}$
GRUPO I	8 - 10	8.9 $\pm$ 2.98
GRUPO II	8 - 10	8.9 $\pm$ 2.98
P	-	> .1

na y que éste se extiende a otro benzodiazepínico de mayor potencia como es el flunitrazepam, en donde la dosis de aminofilina se incrementa a 3 mg/kg de peso para obtener su efecto de reversión sin llegar a la dosis terapéutica de 5.6 mg/kg en la cual los niveles séricos de teofilina se encuentran en 10-20 mcg/l. y si excede este límite, pueden presentarse datos de toxicidad.^{17, 18}

Desde el trabajo de Stirt en 1981, surge la inquietud por conocer el mecanismo de acción de este antagonismo.^{15, 16} Los receptores benzodiazepínicos se encuentran en el cerebro, sistema límbico, cerebelo y ganglios basales, tienen gran afinidad por la estructura benzodiazepínica, su distribución es paralela a los receptores del GABA.^{19, 23} El ácido gamma aminobutírico (GABA) fue identificado como constituyente del sistema nervioso central en 1950. Elliott lo identificó como inhibidor de la neurotransmisión en 1961. La glicina es un alfa aminoácido, que tiene la misma acción del GABA a nivel medular.¹⁹ Recientes investigaciones encontraron que en presencia de GABA hay cambio en la permeabilidad del ion cloro lo que sugiere que el receptor se une al cloro formando un ionóforo que da hiperpolarización a la membrana. Si se ocupa sólo los receptores de benzodiazepínicos no exis-

ten cambios. Pero sí se ocupan ambos receptores, el transporte de iones con carga negativa se facilita, con una hiperpolarización muy marcada y mayor inhibición de la neurotransmisión,^{1, 20, 21, 24} que se refleja por amnesia, pérdida de la conciencia, somnolencia y control de convulsiones, a nivel medular se facilita igualmente la acción de la glicina, además de reducir la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular que proporciona miorelajación. Existe una acción depresora directa del centro respiratorio con acumulación de CO₂. El Flunitrazepam desciende la frecuencia cardíaca y tensión arterial a un diez por ciento de su basal y las resistencias periféricas en un diecisiete por ciento,⁴ lo que fue compatible en nuestra investigación, en los dos grupos, con la sedación, disminuyó la frecuencia cardíaca en un cinco por ciento del valor basal. La tensión arterial de un promedio de 130/80 bajó a un nivel de 118/78 (diez por ciento), que pudiera asociarse también con la aplicación del bloqueo regional. Sin embargo, no hubo depresión respiratoria, ya que los valores basales permanecieron estables con la sedación, incluso con el uso de Flunitrazepam. (Cuadro VII).

La aminofilina es la etilendiamina de la teofilina, pertenece al grupo de las metilxantinas, al unirse la etilendiamida a la teofilina aumenta veinte veces su solubilidad. Su mecanismo de acción se presenta al inhibir la fosfodiesterasa con lo que se aumentan los niveles de AMP cíclico, que actúa como segundo mensajero en las funciones celulares de varias hormonas y drogas. Además de aumentar las concentraciones de catecolaminas al activar la tiroxina hixilasa de donde se inicia la síntesis de catecolaminas. Estimula el centro respiratorio, aumentando la respuesta ventilatoria y broncodilatación. A nivel cardíaco es inotrópico y cronotrópico positivo y disminuye la resistencia vascular y por ende la tensión arterial. Estimula el sistema nervioso central. Estimula la unión neuromuscular por aumento del AMP cíclico en la preunión y causa liberación del neurotransmisor.¹⁷ Lo que se corroboró también en este trabajo, la frecuencia respiratoria aumentó en un cinco por ciento con predominio en el Grupo II donde se aplicó la aminofilina a dosis mayor (figura 4). La tensión arterial continuó en descenso al aplicar la mentilxantina y se prolongó hasta el final de la cirugía. Con respecto a la frecuencia cardíaca se incrementó en un cinco por ciento, retornando a la basal en el Grupo II y en el I continuó en ascenso hasta el final de la operación ($p < 0.001$).

Sin embargo, esto no explica completamente la interacción de las benzodiazepinas y aminofilina. La presencia de gran afinidad estereoespecífica y sitios de unión saturables para benzodiazepinas sugiere que ligaduras endógenas interactúan con estos receptores en condiciones fisiológicas. Las purinas pueden ser ligaduras endógenas del receptor benzodiazepínico. Se logró con luz ultravioleta inhibir el efecto de las benzodiazepinas y este mismo efecto en las purinas, suponiendo que son moduladores del receptor. Son un común precursor de la adenosina que eleva la despolarización eléctrica o química del cerebro. Los derivados de las purinas, incluyendo las metilxantinas tienen una inhibición competitiva de las ligaduras del diazepam, por ejemplo la acción de la cafeína es bien conocida como estimulante.²⁵ En el modelo experimental de Phillips se demostró que la teofilina aumenta la liberación de acetilcolina y la frecuencia de disparo de las neuronas previamente deprimidas.²⁶ Este punto de confluencia pudiera ser aceptado como el verdadero mecanismo del antagonismo. En esta investigación el registro electroencefalográfico basal mostró cambios significativos al aplicar los benzodiazepínicos en los cuatro canales con predominio del lado izquierdo y regiones frontales, que concuerda con la proyección de los receptores en el sistema límbico y corteza cerebral, disminuyó la frecuencia en cps en ambos grupos con predominio en el que se administró Flunitrazepam (Figuras 5, 6, 9 y 10), pero el cambio más patente fue con respecto al voltaje, con alta significancia estadística y de mayor relevancia en los canales frontales (I y III). Al aplicar aminofilina clínicamente, se detectó la reversión de benzodiazepínico, al despertar espontáneamente el paciente, previa corroboración de su estado de sedación y sin que tuviese tiempo de su metabolismo hepático y más al recordar el farmacocinética en el anciano. En el electroencefalograma, el ritmo recuperó su trazo basal con incremento de la frecuencia y disminución del voltaje en los cuatro canales. Con Diazepam retorna a la basal y con Flunitrazepam queda muy discretamente por debajo de la misma, quizá por su mayor potencia, a pesar de aumentar la dosis de aminofilina.

La recuperación al final de la cirugía se evaluó mediante la escala de Aldrete, siendo satisfactoria con $p > .10$, sin persistencia de sedación.

En conclusión, la presente investigación apoya el antagonismo de los efectos de las benzodiazepinas al aplicar Aminofilina.

REFERENCIAS

1. Study R E: *Cellular Mechanisms of Benzodiazepine action*. JAMA 1982; 247:2147-2151.
2. KANTO J, DLOTZ V: *Intravenous Benzodiazepines as Anaesthetic Agents: Pharmacokinetics and Clinical Consequences*. Acta Anaesthetica Scandinavia 1982; 46:554-569.
3. Ritcher J J: *Current theories about the Mechanisms of Benzodiazepines and Neuroleptic Drugs*. Anesthesiology 1981; 54:66-72.
4. NALDA F M A: *Nuevos fármacos y sus posibilidades*. En NALDA F M A: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Edit. Salvat, México, D.F. Segunda Edición 1980, Pág. 165-252.
5. OCHS, HERMANN R: *Diazepam Kinetics in Relation to Age and Sex*. Pharmacology 1981; 23:24-30.
6. DIVOLL M: *Absolute Bioavailability of Oral and Intramuscular Diazepam*. Effects of Age and Sex. Anesth Analg 1983; 62:1-8.
7. Macklon A F: *The Effect of Age on the Pharmacokinetics of Diazepam*. Clinical Science 1980; 59:479-483.

8. KANTO J: *Effect of Age on the Pharmacokinetics of Diazepam Given in Conjunction with Spinal Anaesthesia*. Anesthesiology 1979; 51:154-159.
9. HOVI H: *Flunitrazepam as an Induction Agent in Elderly Poor Risk Patients*. Acta Anaesth Scand 1982; 26:507-510.
10. KORTTILA K: *Effect of Age on Amnesia and Sedation Induced by Flunitrazepam during Local Anaesthesia for Bronchoscopy*. Br J Anaesth 1978; 50:1211-1218.
11. JOHNSON L C: *Effect of a Short Acting Benzodiazepine on Brain Electrical Activity during Sleep*. Electroencefalografia and Clinical Neurophysiology 1981; 51:89-97.
12. JORDAN C: *Respiratory Depression Following Diazepam Reversal with High Dose Naloxone*. Anesthesiology 1980; 53:293-298.
13. BIDWAI V: *Reversal of Diazepam induced Postanesthetic Somnolence with Physostigmine*. Anesthesiology 1979; 52:256-259.
14. GARBER G: *Physostigmine Atropine Solution Fails to Reverse Diazepam Sedation*. Anesth Analg 1980; 59:58-60.
13. STIRT A J: *Aminophylline is a Diazepam Antagonist*. Anesth Anal 1981; 60:767-768.
16. ADVIDSSON S B: *Aminophylline Antagonises Diazepam Sedation*. Lancet 1982; 8313; 1467-1471.
17. Stirt A J: *Aminophylline*. Anesth Analg 1981; 60:587-602.
18. VAN DELLEN G R: *Intravenous Aminophylline*. Chest 1979; 1: 2-3.
19. MOSHE G: *Benzodiazepine Recognition Sites on GABA Receptors*. Nature 1980; 287:651-652.
20. GELLER M H: *Electrophysiological Actions of Benzodiazepines*. Federation Proceedings 1980; 39:3016-3023.
21. SEPINWALL J, COOK L: *Mechanism of Action of the Benzodiazepines Behavioral Aspect*. Federation Proceedings. 1980; 39: 3024-3031.
22. SPETH C R I: *The Benzodiazepine Receptor of Mammalian Brain*. Federation Proceedings. 1980; 39:3032-3038.
23. GUIDOTTI A: *Benzodiazepines: A Tool to explore the Biochemical and Neurophysiological Basis of Anxiety*. Federation Proceedings 1980; 39:3039-3042.
24. GALLGER W D: *GABA Benzodiazepine Interactions. Physiological, Pharmacological and Developmental Aspects*. Federation Proceedings. 1980; 39:3043-3048.
25. SKOLNICK P: *Purines as Endogenous Ligands of the Benzodiazepine Receptor*. Federation Proceedings 1980; 39:3050-3055.
26. PHILLIS J W: *Effects of Diazepam on Adenosine and Acetylcholine Release from Rat Cerebral Cortex further Evidence for a Purinergic Mechanism in Action of Diazepam*. Br Pharmacol 1980; 70:341-348.