

ACTUALIZACION POR TEMAS

Sección a cargo del
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez*

Algunos aspectos sobre farmacocinecia y mecanismos de acción de los tranquilizantes

Los medicamentos tranquilizantes se dividen en dos grandes grupos: mayores y menores. Los primeros son también llamados neurolépticos de acuerdo con sus atributos farmacológicos, o antipsicóticos con base en sus efectos clínicos; mientras que los segundos, también llamados ansiolíticos, se utilizan frecuentemente con fines hipnóticos o sedantes, e incluyen entre otros a los glicérols como el meprobamato, a algunos antihistamínicos como la hidroxicina y a las benzodiazepinas. En este artículo se revisarán algunos aspectos importantes, acaso novedosos, en la farmacología de las drogas antipsicóticas y las benzodiazepinas.

Mecanismos de acción de los antipsicóticos

Lo que hace no mucho tiempo se consideraba una pregunta relativamente simple: ¿cómo ejercen sus efectos terapéuticos los medicamentos antipsicóticos? se ha convertido en un problema cada vez más complejo. Si bien estos agentes producen un buen número de efectos farmacológicos, es generalmente aceptado que su eficiencia clínica depende fundamentalmente de su capacidad para interferir en la transmisión dopaminérgica. La hipótesis de que estos agentes actúan bloqueando en forma específica los receptores de dopamina en el sistema nervioso central, fue postulada por Carlsson y Lindquist hace aproximadamente 18 años (1), y es congruente con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, ya que estos pueden modificar en forma sustancial el curso de la enfermedad en un número importante de enfermos.

Estas hipótesis se basan fundamentalmente en observaciones clínicas: la capacidad de estos medicamentos de causar un síndrome extrapiramidal muy parecido a la enfermedad de Parkinson; su capacidad para inducir un síndrome neuroendócrino caracterizado por galactorrea, amenorrea y en ocasiones impotencia; y su capacidad para contrarrestar síntomas de tipo esquizofrénico inducidos por agonistas dopaminérgicos tales como las anfetaminas y el metilfenidato (2, 3). Sin embargo, desde el punto de vista del laboratorio, los datos son un poco más controvertidos, sobre todo los que se refieren a los mecanismos mediante los cuales los antipsicóticos interfieren con la transmisión dopaminérgica, así como en los referentes al establecimiento del efecto farmacológico que mejor se correlaciona con su eficiencia clínica.

Las discrepancias observadas en varios laboratorios en relación a la capacidad de las fenotiazinas y las butirofenonas de inhibir el sistema de la adenilciclase dependiente de los receptores dopaminérgicos, propició que hace dos o tres años, se centrara la atención de los investigadores en la neurona presináptica (4). Sin embargo al

poco tiempo, y gracias a las técnicas de "ligadura" (*binding*), mediante las cuales se pueden identificar directamente los receptores en el tejido cerebral, la hipótesis de sus mecanismos de acción a nivel postsináptico resurgió en forma mucho más sólida. De hecho, en el laboratorio de Snyder (5), se ha podido cuantificar la capacidad de los neurolépticos para desplazar al haloperidol marcado radioactivamente (previamente incubado en el tejido cerebral), de los receptores de membrana, determinando así la afinidad de muchos de ellos por los receptores dopaminérgicos. Sus datos establecen que existe una alta correlación entre la potencia clínica y farmacológica de estos medicamentos y su capacidad para desplazar al haloperidol radioactivo de los receptores postsinápticos de dopamina.

Van Praag y su grupo (6), han encontrado datos similares utilizando una estrategia menos directa. Han medido los niveles de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo mediante un proceso de acumulación utilizando probenecid, en un grupo de pacientes a los que se trató con varios antipsicóticos, y encontraron que existía una correlación directa entre los niveles del metabolito y los efectos terapéuticos del medicamento. Esta técnica es considerada como un índice valedero del proceso de síntesis-liberación (*turnover*) de la dopamina en el sistema nervioso central, el cual se supone que aumenta en forma compensatoria si se bloquean los receptores postsinápticos de dopamina.

No obstante, la importancia de los receptores presinápticos no ha perdido vigencia. Varios autores (7, 8) han reportado que paradójicamente, algunos enfermos esquizofrénicos mejoran con la administración de medicamentos agonistas de la dopamina. Estos hallazgos se explican como resultado de una estimulación de los receptores de dopamina presinápticos, también llamados autoreceptores, que al ser estimulados disminuyen la frecuencia del disparo, la síntesis y la liberación de la dopamina con una consecuente disminución en la estimulación de los receptores postsinápticos. Es conveniente recordar que tanto los agonistas como los antagonistas de la dopamina tienen también un efecto sobre la actividad noradrenérgica y que si bien ésta no ha sido involucrada directamente en la fisiopatología de la esquizofrenia, no es posible por el momento excluirla totalmente.

Prácticamente ningún medicamento produce un efecto único. La incidencia variable de efectos colaterales de estos medicamentos, indica que existen otros mecanismos de acción, si bien no necesariamente terapéuticos. La producción de síntomas extrapiramidales, por ejemplo, parece ser inversamente proporcional a su afinidad por los receptores muscarínicos centrales (10); aquéllos que tienen efectos anticolinérgicos más marcados tales como la tiordazina, producen síntomas parkinsonianos con menor frecuencia. Sin embargo, su potencia antimus-

*Instituto Nacional de la Nutrición, México, D.F.

carínica no parece estar relacionada ni a sus efectos terapéuticos ni a los neuroendócrinos: la cuantificación de prolactina ha permitido identificar a la tioridazina como un bloqueador efectivo del sistema dopaminérgico tubero-infundibular (11). Este sistema, así como el mesolímbico, en donde se supone que se localiza el *locus* de la esquizofrenia, en contraste con el sistema nigro-estriado, parece tener una influencia colinérgica mínima. Si bien los efectos farmacológicos de estos medicamentos a nivel de otros receptores (H_1 , H_2 , alfa-adrenérgicos, etc.) pueden proporcionar potencialmente información valiosa, es poco probable que aporten datos novedosos en relación a sus efectos terapéuticos.

Recientemente, se ha sugerido que un aumento en la síntesis de opioides endógenos, puede estar en relación con la acción terapéutica de estas drogas. Costa y su grupo (12) han estudiado los efectos de los bloqueadores dopaminérgicos sobre el contenido de encefalinas en varias estructuras cerebrales, y han encontrado que existe un aumento de met-enkefalina y leu-enkefalina en el núcleo caudado, globo pálido y núcleo *accumbens* de ratas tratadas con haloperidol; el cual, además, guarda una relación directa con la dosis utilizada. Estos datos, así como otros similares (13), sugieren la posibilidad de que algunos opioides endógenos jueguen, en efecto, un papel importante en la esquizofrenia y/o en los mecanismos de acción terapéutica de los antipsicóticos. Sin embargo, los datos son aún muy preliminares para establecer conclusiones.

Farmacocinecia

Dentro del grupo de las fenotiazinas, la clorpromazina y la butaperazina han sido las más estudiadas en lo que se refiere a sus mecanismos cinéticos. La primera, probablemente porque ha sido el medicamento prototípico durante muchos años, y la segunda, porque su metabolismo es más simple que el de las demás, lo cual representa una ventaja significativa desde un punto de vista estrictamente técnico. Son muchos los factores que hacen que la interpretación de datos, con gran frecuencia contradictorios, en relación a las propiedades cinéticas de estos medicamentos, no permita establecer conclusiones uniformes. El diseño de los estudios, las técnicas utilizadas y las variaciones individuales son los factores más determinantes de estas contradicciones (14).

La clorpromazina, por ejemplo, se absorbe en forma errática e incompleta cuando se administra por vía oral; tiene un primer paso importante en el hígado y posiblemente en el intestino; la cantidad de fármaco que llega a la sangre es aproximadamente del 25% (15), el 98% de éste está unido a proteínas (16). Se ha postulado que tiene aproximadamente 160 metabolitos pero sólo se han identificado unos cuantos y muy pocos se han sometido a pruebas de actividad farmacológica; su desaparición del plasma es bimodal, con una vida media de distribución de aproximadamente dos horas y una vida media de eliminación que oscila entre 16 y 30 horas (17); además, el medicamento puede ser metabolizado en forma rápida o lenta, lo cual parece estar genéticamente determinado, y es capaz de inducir tolerancia metabólica mediante la inducción de enzimas que lo metabolizan más rápidamente después de algunas semanas (18). Con estas características cinéticas, es fácil entender lo difícil de estos estudios y los fracasos en los intentos por establecer correlaciones clínicas con los niveles de concentración en plasma. Algunos autores han encontrado correlaciones clínico-farmacológicas con niveles plasmáticos que oscilan entre los 150 y los 300ng/ml (19), sin embargo esto no

ha sido reproducido congruentemente. Si bien es halagador saber que aparentemente existe una buena correlación entre la concentración de clorpromazina en plasma y su concentración en líquido cefalorraquídeo, no lo es tanto pensar en la posibilidad de que alguno de sus metabolitos activos, tales como el derivado 7-hidroxilado, que no guarda relación alguna con la concentración del compuesto original, pueda tener efectos centrales importantes. El problema principal con la clorpromazina es que la amplitud de su posible "ventana terapéutica" se desconoce, y aunque parece haber una relación de tipo "U invertida" entre los niveles plasmáticos y la respuesta clínica, los límites, tanto superior como inferior de tal "ventana", aún no han quedado establecidos.

El grupo de Davis (20) ha estudiado los correlatos de respuesta farmacoclinica en enfermos tratados con butaperazina, un antipsicótico poco usado pero que técnicamente tiene varias ventajas. Mediante estudios bien diseñados en enfermos esquizofrénicos agudos, sometidos a un régimen de dosis constantes de este medicamento, se ha establecido la existencia de una curva de dosis-respuesta de tipo "U invertida". Los niveles intraeritrocíticos del medicamento parecen correlacionarse mejor con la respuesta clínica que los niveles plasmáticos. Esto es lógico si se considera que para que cualquiera de estos medicamentos alcance el sitio del receptor en el cerebro, tiene que cruzar la barrera hematoencefálica, y que la distribución del medicamento a través de la membrana celular del eritrocito puede reflejar de alguna manera su distribución a través de la barrera hematoencefálica. El mismo grupo tiene datos preliminares que sugieren la posibilidad de predecir la cantidad de medicamento necesaria para lograr una buena respuesta clínica de manera análoga a la predicción de las dosis necesarias de carbonato de litio en enfermos maniaco-depresivos.

Los estudios relacionados con el haloperidol (21, 22), muestran que esta droga tiene una fase de distribución rápida y una vida media de eliminación que oscila entre 12 y 22 horas. Veinte minutos después de su administración intramuscular, se han observado niveles altos en sangre, pero se desconoce con exactitud la cantidad de medicamento que llega al torrente sanguíneo. Su metabolismo parece ser más sencillo que el de las fenotiazinas, y sus metabolitos inactivos. Es posible que este medicamento cruce la barrera placentaria (23). Su poca afinidad con los receptores muscarínicos y alfa-adrenérgicos los convierten en un medicamento de gran utilidad para administrarlo por vía parenteral en pacientes agitados de edad avanzada (24). Recientemente, mediante el uso de ensayos de radioreceptores, se han podido establecer algunas correlaciones farmacoclinicas con haloperidol, pero éstos también son datos muy preliminares (25).

La necesidad de contar con niveles plasmáticos confiables de estos medicamentos es inobjetable, tanto para poder individualizar los tratamientos con base en las variables metabólicas de cada individuo, como para vigilar la adherencia al tratamiento que es uno de los problemas más comunes en enfermos esquizofrénicos. Pero, sobre todo, es posible que la cuantificación plasmática de estos medicamentos pueda aportar al clínico información valiosa en relación a la toxicidad a largo plazo clínicamente silenciosa, y que constituye en la actualidad el problema más serio del uso prolongado de estos medicamentos: la disquinesia tardía, muchas veces irreversible.

Mecanismos de acción de las benzodiazepinas

A pesar de los múltiples sitios y mecanismos de acción propuestos para estos medicamentos, los datos dispo-

nibles continúan siendo contradictorios y en el mejor de los casos, inconclusos. Es poco probable, sin embargo, que un mecanismo neural único pueda explicar todos los efectos clínicos de estas drogas.

Los esfuerzos por elucidar los mecanismos cerebrales asociados a los efectos terapéuticos de las benzodiazepinas, se han centrado en los neurotransmisores. Aunque hay cierta evidencia que sugiere que estos agentes pueden afectar los procesos de síntesis-liberación tanto de dopamina como de norepinefrina y serotonina (26), recientemente se ha concentrado la atención sobre todo a nivel de las acciones sinápticas del ácido gama-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio por excelencia (27).

Los estudios en membranas sinápticas han mostrado que existen sitios de ligadura (*binding*) o unión de alta afinidad tanto para las benzodiazepinas como para el GABA (28, 29). Más aún, la potencia de las benzodiazepinas como relajantes musculares, parece ser paralela a su afinidad por estos receptores. Aunque aparentemente los receptores de GABA y los de benzodiazepina son diferentes, existe una interacción importante entre ambos. Tanto el GABA como algunos de sus agonistas, son capaces de aumentar la afinidad de los sitios de unión de las benzodiazepinas en la membrana, y este efecto puede bloquearse con antagonistas gabaérgicos, los cuales disminuyen la afinidad de estos sitios receptores de benzodiazepinas. Tales interacciones son interesantes sobre todo en vista de que recientemente se ha purificado una proteína capaz de inhibir la afinidad del GABA en la membrana cerebral de las ratas. Este inhibidor endógeno de los receptores de GABA es también capaz de inhibir la unión de las benzodiazepinas con sus sitios receptores. Asimismo, las benzodiazepinas parecen ser capaces de desplazar a la proteína inhibidora endógena y convertir nuevamente a los receptores de GABA en la membrana, a un estado de alta afinidad (30).

Todo lo anterior sugiere que las benzodiazepinas son capaces de aumentar el efecto del GABA a nivel de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas que reciben información gabaérgica; sin embargo, no se han establecido correlaciones entre estos mecanismos y los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas. Otro hecho que necesita aclararse, es que los receptores cerebrales de GABA y de benzodiazepinas no parecen tener una distribución paralela. Entonces ¿cómo es que existe una interacción entre estos receptores si están distribuidos anatómicamente en regiones diferentes?

La existencia de sitios de recepción para benzodiazepinas, en la membrana de tejido cerebral ha hecho pensar en la posibilidad de que exista un ligando endógeno, análogo a las endorfinas, que pudiera explicar más claramente los mecanismos de acción de estas drogas, así como el sustrato fisiopatológico de los estados de ansiedad. Sin embargo, no existe hasta el momento ninguna evidencia sólida de que tal ligando exista.

En conclusión, se sabe que los receptores de GABA y benzodiazepina son diferentes; que el GABA y sus agonistas pueden aumentar la afinidad de las benzodiazepinas por sus receptores; que existe una proteína endógena capaz de disminuir la afinidad de los receptores de estas dos sustancias; que las benzodiazepinas pueden desplazarla, recuperando para el GABA la afinidad perdida de sus receptores y que ciertos cuadros convulsivos, inducidos por inhibidores gabaérgicos del tipo de la isoniacida, responden a la administración de benzodiazepinas. Pero nada de esto explica cabalmente los mecanismos de

acción de los medicamentos que más se usan en el mundo moderno.

Farmacocinecia

Existe una gran variabilidad individual en los diversos parámetros cinéticos de estos medicamentos que han sido estudiados. El diazepam y el clordiazepóxido, por ejemplo, comparten algunas de estas propiedades: ambos forman metabolitos activos; por lo menos uno de ellos, el N-desmetil diazepam, tiene una vida media más larga que los compuestos originales; ambos se absorben bien cuando se administran por vía oral, muy erráticamente si se administran por vía intramuscular, y los dos están altamente unidos a proteínas en plasma (31).

El clordiazepóxido alcanza niveles máximos en plasma entre una y 4 horas después de administrarse en dosis única (32). Tiene una vida media de eliminación que varía entre 8 y 28 horas, pero cuenta con metabolitos de acción más prolongada que se acumulan y tienden a prolongar su vida media biológica (33). Después de la administración por vía oral, se ha observado que los niveles plasmáticos del clordiazepóxido son muy variables y no se ha podido establecer ninguna correlación entre éstos y la respuesta clínica.

El diazepam es altamente liposoluble y después de una absorción rápida, se redistribuye hacia un compartimiento lipídico (31). El estado estable se alcanza aproximadamente a la semana de haber iniciado su administración, y su vida media de eliminación, que depende de la edad del sujeto, se ha estimado en aproximadamente 52 horas, en contraste con las 92 horas calculadas para su metabolito activo, el N-desmetil diazepam (34). Debido a que los niveles plasmáticos del diazepam disminuyen después de su administración crónica y su conversión a N-desmetil diazepam aumenta, se ha propuesto que este medicamento es capaz de inducir su propio metabolismo (35). Esto explicaría también por qué los correlatos entre niveles plasmáticos y efectos clínicos que sí se han observado a corto plazo, tienden a disminuir con su uso prolongado.

El desmetil diazepam, que es el compuesto activo del clorazepato, existe como medicamento separado y, como se ha mencionado, su vida media de eliminación es mucho más larga que la del diazepam y el clordiazepóxido; sin embargo, para que este compuesto alcance su forma activa en el organismo, es necesaria su exposición a la acidez gástrica (31).

El oxazepam, un metabolito hidroxilado del diazepam, también se encuentra en el mercado como un medicamento separado. El oxazepam y el lorazepam son dos benzodiazepinas de acción corta y su mayor ruta de eliminación es por conjugación. No tienen, por tanto, metabolitos activos y una de sus principales ventajas es que las funciones de conjugación del hígado se preservan a pesar de que exista algún daño estructural severo, lo cual hace que estos medicamentos se conviertan en los tranquilizantes de elección en estos casos (36). Se ha estimado que la vida media del oxazepam varía entre 12 y 19.5 horas (37), mientras que la del lorazepam es aproximadamente de 12 horas (38). Una desventaja de esta rápida eliminación es que las reacciones de abstinencia pueden ser más severas y frecuentes. También existen datos que sugieren que la adicción a este tipo de benzodiazepinas puede ser más común que a aquellas cuya acción es más prolongada (39). Aunque existen otras benzodiazepinas en el mercado, algunas con propiedades interesantes tales como el clobazam, hay pocos estudios en relación a

sus propiedades farmacocinéticas, fuera de los realizados por las compañías que los manufacturan.

A pesar de que existen diferencias farmacocinéticas importantes entre algunos de estos medicamentos, y que

su conocimiento le puede permitir al clínico valorar con mayores elementos de juicio la elección de cada uno de ellos, dependiendo de las condiciones individuales del paciente, no hay datos que sugieran que la eficacia de unos sea mayor que la de otros.

REFERENCIAS

- CARLSSON A, LINDQVIST M: Effects of Chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20:140-144, 1963.
- SYNDER S H, BANERJEE S P, YAMAMURA H I Y COLS.: Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 184:1243-1253, 1974.
- DICKERMAN S, KLEDZIK G, GELATO M Y COLS.: Effects of haloperidol on serum and pituitary prolactin, LH and FSH and hypothalamic PIF and PRF. *Neuroendocrinology* 15:10-20, 1974.
- SEEMAN P, LEE T: Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188:1217-1219, 1975.
- CREESE I, BURT D R, SNYDER S H: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192:481-483, 1976.
- VAN PRAAG H M, KORF J: Importance of dopamine metabolism for clinical effects and side effects of neuroleptics. *Am. J. Psychiatry* 133:1171-1177, 1976.
- ANGRIST B, THOMPSON H, SHOPSIN B: Clinical studies with dopamine-receptor stimulants. *Psychopharmacology* 44:273-280, 1975.
- TAMMINGA C A, SCHAFFER M H, SMITH R C Y COLS.: Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 300:567-568, 1978.
- CARLSSON A: Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 135:64-173, 1978.
- RICHELSON E, DIVINETZ-ROMERO S: Blockade of psychotropic drugs of the muscarinic acetylcholine receptor in cultured nerve cells. *Biol. Psychiat.* 12:771-775, 1977.
- GRUEN P H: The prolactin response in clinical psychiatry. *Med. Clin. North Am.* 62:409-424, 1978.
- COSTA E, FRATTA H, HONG J S Y COLS.: Interactions between enkephalinergic and other neuronal systems. *Endorphins, Advances in Biochemical Psychopharmacology* (Costa E y Cols., eds.) Nueva York, Raven Press, 217-226, 1978.
- COSTA E: Involvement of endorphins in the actions of antipsychotic drugs. 242-244. En: Bunney W E (moderador), Basic and clinical studies of endorphins, *Ann. Inter. Med.* 91: 239-250, 1979.
- DE LA FUENTE J R: Niveles plasmáticos de drogas psicotrópicas. *Rev. Salud Mental* 2(2):30-33, 1979.
- HOLLISTER L E, CURRY S H Y COLS.: Studies of delayed action medication. V. Plasma levels and urinary excretion of four different dosage forms of chlorpromazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:49-59, 1970.
- CURRY S H, DAVIS J M Y COLS.: Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 22:209-215, 1970.
- MAXWELL J D, CARRELLA M Y COLS.: Plasma disappearance and cerebral effects of chlorpromazine in cirrhosis. *Clin. Sci.* 43:143-151, 1972.
- SAKALIS G, CURRY S H Y COLS.: Physiologic and clinical effects of chlorpromazine and their relationship to plasma levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13:931-946, 1972.
- RIVERA-CALIMLIN L, NASRALLAH H Y COLS.: Clinical response and plasma levels: Effects of dose, dosage schedules and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. *Am. J. Psychiatry* 133:646-652, 1976.
- DAVIS J M, JANOWSKI D S, SCHERKE H J Y COLS.: The pharmacokinetics of butaperazine in serum. En: *Advances in Biochemical Psychopharmacology of Phenothiazines and Related Drugs*. (Forrest I S y Cols., eds.) Raven Press, Nueva York, 9:433-443.
- FORSMAN A, MORTENSSON E Y COLS.: A gas chromatographic model for determining haloperidol. A sensitive procedure for studying serum concentration and pharmacokinetics of haloperidol in patients. *Arch. Pharmacol.* 286:113-124, 1974.
- CRESSMAN W A, BIANCHINE J R, SLOTNICK V B Y COLS.: Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7:99-103, 1974.
- KOPELMAN A E, McCULLAR F W Y COLS.: Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JA MA* 231:62-64, 1975.
- DE LA FUENTE J R, ROSENBAUM A H: Haloperidol in the General Hospital: Uses in medical and surgical patients. En: *Haloperidol Update: 1958-1980*. Ayd F J (ed) Baltimore 102-109, 1980.
- TUNE L E: Haloperidol Drug Level Monitoring. En: op. cit., 220-230.
- WISE C D, BERGER B B, STEIN L: Benzodiazepines: Anxiety reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science* 177:180-183, 1972.
- SNYDER S H, ENNA S J, YOUNG A B: Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines: Focus on neurotransmitters. *Am. J. Psychiatry* 134:662-665, 1977.
- ENNA S J, SNYDER S H: Properties of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. *Brain Res.* 100:81-97, 1975.
- MÖHLER H, OKADA T: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science* 198:849-851, 1977.
- SVERSEN L: GABA and benzodiazepine receptors. *Nature* 273:477, 1978.

31. HOLLISTER L E: Antianxiety drugs. En: *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*, Churchill Livingstone, Nueva York, 12-49, 1978.
32. GREENBALT D J, SHADER R I, KOCH-WESSER J: Pharmacokinetic determinants of the response to single doses of chlordiazepoxide. *Am. J. Psychiatry* 131:1395-1397, 1974.
33. DIXON R, BROOKS M A, POSTMA E Y COLS.: N-des-methyl diazepam: A new metabolite of chlordiazepoxide in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20:450-457, 1976.
34. HILLESTAD L, HANSEN T, MELSOM H: Diazepam metabolism in normal man. II. Serum concentration and clinical effect after oral administration and accumulation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16:485-489, 1974.
35. KANTO J, LISALO E, LEHTINEN V Y COLS.: The concentrations of diazepam and its metabolite in plasma after acute and chronic administration. *Psychopharmacology* 36:123-131, 1974.
36. SHULL H J, WILKINSON G R, JOHNSON R Y COLS.: Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. *Ann. Int. Med.* 84:420-425, 1976.
37. VESSMAN J, ALEXANDERSON B, SJOQVIST F Y COLS.: Comparative pharmacokinetics of oxazepam and nortriptyline after single doses in man. En: *The Benzodiazepines*. (Garrattini, S, y Cols. eds.) Raven Press, Nueva York, 165-173, 1973.
38. GREENBALT D J, SCHILLINGS R T, KYRIAKOPOULOS A A Y COLS.: Clinical pharmacokinetics of lorazepam. I. Absorption and disposition of oral 14-C-lorazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20:329-341, 1976.
39. DE LA FUENTE J R, ROSENBAUM A H, MARTIN H R Y COLS.: Lorazepam related withdrawal seizures. *Mayo Clin. Proc.* 55:190-192, 1980.