

Inducción anestésica con propacepam

DR. ABEL FLORES CORROY *
DR. RICARDO SÁNCHEZ *
DR. RENÉ RENTERÍA GARCÍA *

EN la práctica anestesiológica de nuestro medio, se inició *a priori*, el uso de la mezcla Propanidid-Diacepam, atribuyéndosele ventajas en la inducción anestésica, que el usarlos separadamente; lo que fue sustentado por la hipótesis dada, de que ambos fármacos se caracterizan por deprimir el sistema nervioso central aunque varían en grado, sitio y modo de acción favoreciéndose disminuir las dosis y prolongar sus efectos, mediante una acción sinérgica^{1,2}.

Análogas combinaciones entre agentes tales como analgésicos (fentanyl, pentazocina, meperidina, etc.); tranquilizantes (droperidol, hidroxicina, etc.); y agentes anestésicos (ketamina, pentotal, gamma-hidroxibutirato, etc.) se han popularizado en los últimos veinte años, y han recibido una variedad de denominaciones tales como: ganglioplégicos³, neuroleptoanalgesia⁴, pentacepam⁵, etc.

Atendiendo a tales experiencias, hemos designado con el nombre arbitrario de Propacepam, a la presente combinación de fármacos, objeto de este estudio llevado a cabo, para valorar clínicamente y mediante la de-

terminación de gases en sangre, cuantificados bajo un análisis estadístico permitirnos concluir sobre sus ventajas e inconvenientes.

MATERIAL, Y MÉTODO

Se realizó el estudio en un total de 35 pacientes, seleccionándose 22 de ellos con un estado físico grado I, según la clasificación del Committee of the American Society of Anesthesiologists⁶, y con las características tabuladas en la tabla I.

TABLA I

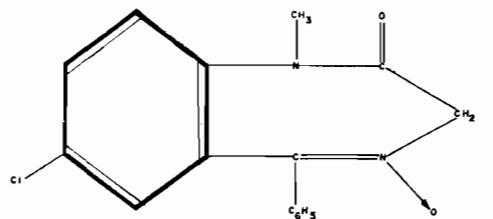
Nº de casos	OPERACION	SEXO	
		F	M
2	Resección ganglio palatino	2	
3	Angiografías carotídeas	1	2
5	Mastoidectomías	2	3
4	Laringoscopías directas	1	3
2	Rinoseptoplastías	2	
2	Timpanoplastías	2	
2	Tiroidectomías	2	
1	Frontoetmoidectomías		1
1	Caldwell Luck.		1
Totales: 22		12	10
Talla	x: 1.62 ± 0.12 mts.		
Peso	x: 60 ± 15 kg.		
Edad	19 --- 60 años.		

* Hospital General del C.M.N. del I.M.S.S., México 7, D. F.

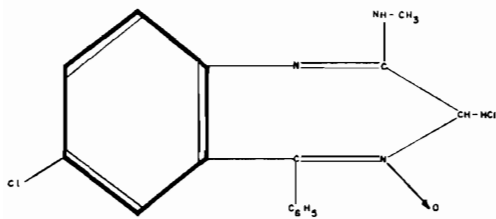
Todos los pacientes recibieron diacepam 10 mg y atropina 0.5 mg vía intramuscular, como medicación preanestésica, una hora antes de su intervención quirúrgica.

El propacepam, fue preparado al momento de su aplicación, adicionando una ampollita de 10 ml de propanidid al 5% (500 mg), con una ampollita de 2 ml de diacepam en solución al 0.5% (10 mg); siendo mezclados en una jeringa, cuya capacidad de 20 ml se completó con solución glucosada al 5%, para finalmente contar con una concentración del agente anestésico intravenoso al 2.5%; y del tranquilizante con una solución al 0.050%.

El propanidid, en los casos valorados, se perfundió en una solución al 2.5% (500 mg).



DIAZEPAM (VALIUM)



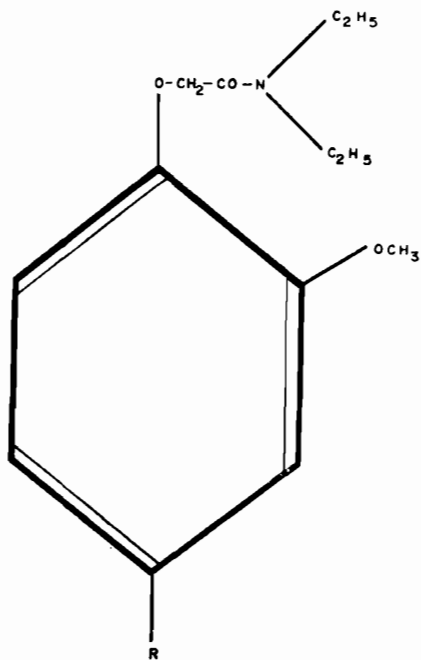
CLORDIAZEPOXIDO

Figura 1

En todos los casos, se utilizó la vía intravenosa, y la inyección fue lenta, y detenida al observarse aumento de la frecuencia respiratoria y pérdida del reflejo palpebral.

Se cuantificó el tiempo de latencia, el pulso, la tensión sanguínea, la frecuencia respiratoria y la toma de muestra de sangre arterial durante la fase preanestésica y a través del procedimiento.

FORMULAS DE LOS TRES ANESTESICOS.



G 29, 505
PROPINAL
FBA 1420

R
CH₂-CH-CH₂
CH₂-CH₂-CH₃
CH₂-COO-C₃H₇

Figura 2

RESULTADOS

En los parámetros valorados tenemos:

A) *Tiempo de latencia.* Con el propacepam, el promedio valorado fue de 60 ± 15

segundos; en relación al propanidid, osciló en 90 ± 20 segundos.

B) *Dosis*. Para el propanidid fue de 450 ± 50 mg; en cambio, en la mezcla usada fue de 375 ± 25 mg. El diacepam, administrado fue de 7.5 ± 0.5 mg.

C) *Frecuencia respiratoria, pulso y tensión arterial*. Con el propanidid, la F. R. aumentó un 50%, con persistencia en promedio de 40 segundos; al mismo tiempo la F. C. aumentó aproximadamente un 35%, y la T. A. desciende, la sistólica en promedio un 35% y la diastólica un 25%.

El propacepam, incrementó la F. R. un 35%, persistiendo en promedio 50 segundos, caracterizándose por mayor profundidad y lentitud, en oposición al propanidid, con el cual, la respiración es más rápida y superficial. El incremento de la frecuencia cardiaca, es de un 25%, mientras que la tensión arterial desciende en promedio un 2% más que las cifras señaladas en el uso del Propanidid.

D) *Gases en sangre*. En la valoración estadística realizada, no se encontraron cambios significativos, como se demuestra en la tabla II y figs. 3 y 4 respectivamente.

COMENTARIO

1. *Antecedentes*.

a) *Diacepam*. Este fármaco ya ha sido valorado como agente en la inducción⁷, lento en su acción, inconsistente en sus efectos, y en tener un tiempo prolongado de recuperación; así como de poseer propiedades bloqueadoras analgésicas, por lo que Beaulieu y colaboradores⁸ sugieren el uso concomitante de un agente anestésico.

Se trata de un tranquilizante benzodiazepínico, químicamente relacionado al clordiazepóxido. Este fármaco es un compuesto de color cristalino, insoluble en agua y disponible comercialmente en ampollitas conteniendo 5 mg/ml, en un vehículo acuoso conteniendo solventes orgánicos consistiendo principalmente de propilen glicol, alcohol etílico, y benzoato de sodio en ácido benzoico⁹. El pH está en el rango de 6.4-6.9. Cuando el diacepam es mezclado con agua o solución salina transitoriamente ocurre un cambio de color blanquecino, de aspecto lechoso, que sin embargo, no parece afectar su potencia¹⁰.

Pequeñas dosis de diacepam deprimen el sistema límbico en gatos sin causar una

TABLA II
PRUEBA "t"

(1)	PH	PCO ₂	EB	BB	BS	BA	CO ₂	SAT.O ₂	PO ₂
	1.312	-1.554	0.458	-0.441	-0.711	-0.367	-0.372	1.230	0.435
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
(2)	PH	PCO ₂	EB	BB	BS	BA	CO ₂	SAT.O ₂	PO ₂
	0.328	-0.948	0.086	-0.402	-0.720	-0.880	-0.750	1.434	1.550
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
(3)	PH	PCO ₂	EB	BB	BS	BA	CO ₂	SAT.O ₂	PO ₂
	-0.363	0.376	-0.350	0.029	0.068	0.341	0.472	0.077	0.867
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

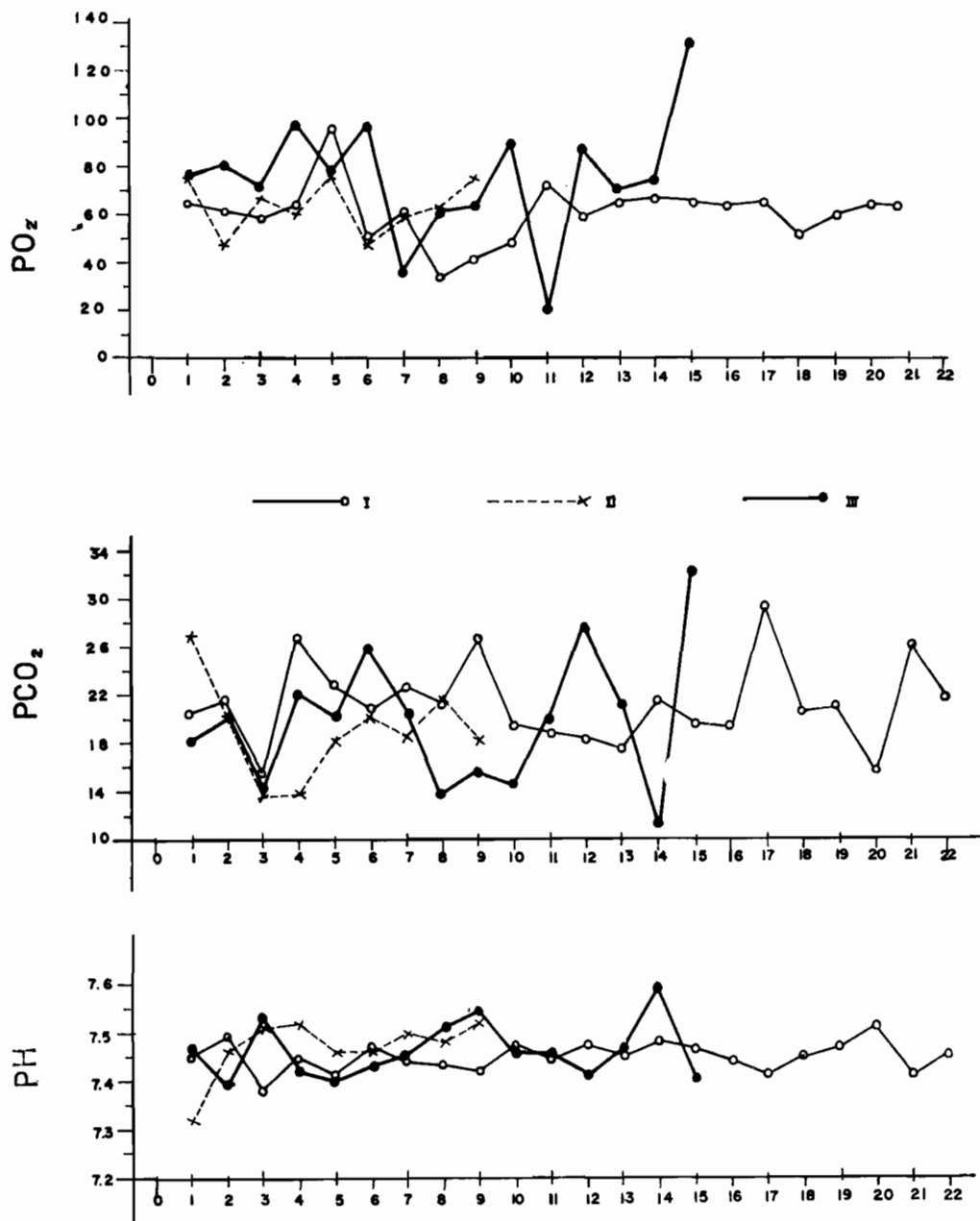


Figura 3

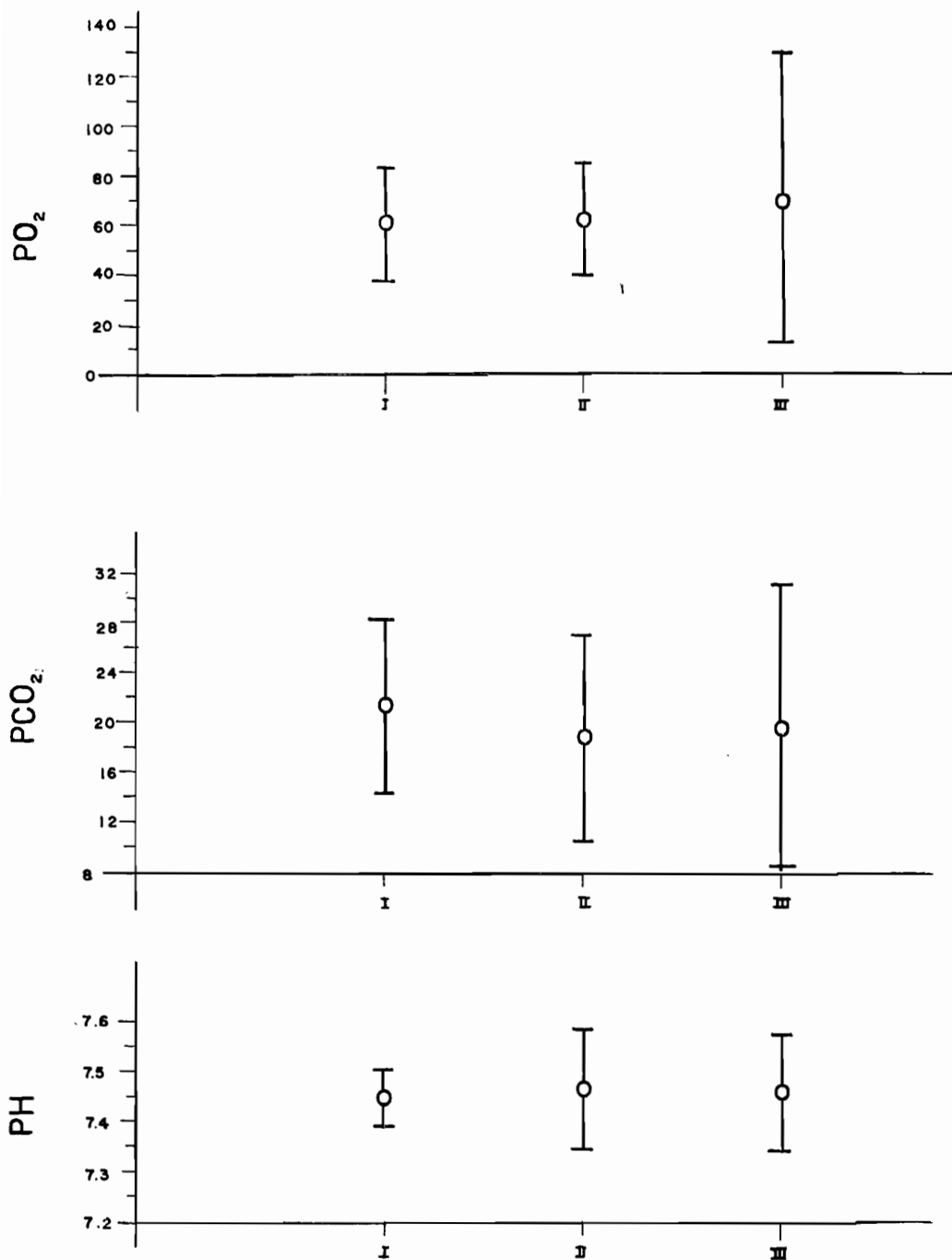


Figura 4

depresión cortical, los animales permanecen en calma y alertas. También reduce el miedo y la ansiedad en ratas, sin marcada sedación¹¹.

En el ser humano pequeñas dosis de diacepam inducen un estado de tranquilidad posiblemente debido a una acción específica sobre la amígdala, esa parte del sistema límbico la cual es una área relacionada a la expresión de la emoción¹².

El diacepam es un hipnótico oral eficaz en el adulto, a las dosis de 20 a 30 mg, que produce un sueño ligero. Cuando se aplica por vía intravenosa, hay un lapso de tiempo de 1 a 2 minutos antes de su acción depresora máxima; pero uno observa una gran variación individual en respuesta al diacepam, esto ha sido demostrado por el estudio de Brown y Dundee¹³ donde establecen que la inducción de la anestesia puede en ocasión resultar de la administración de dosis de 0.2 mg/kg en pacientes premedicados con un opiáceo, y de dosis de 0.45 mg/kg siguiente a la premedicación con atropina sola; pero una dosis mínima de 0.8 mg/kg es requerido para tener la certeza de una inducción anestésica independientemente de la medicación preanestésica dada. Los opiáceos y los barbitúricos aumentan la acción hipnótica del diacepam.

Otra acción importante de este fármaco se encuentra relacionada a su habilidad de producir amnesia; no posee efectos analgésicos, aunque inicialmente se le había atribuido una ligera y transitoria analgesia, se trata realmente de que esta acción es debida al incremento del sueño que induce, más que a una verdadera acción analgésica.

Randall y colaboradores¹¹, encontraron una ligera y transitoria hipotensión con dosis mayores de 8 mg/kg en perros. Dosis

acumuladas de 15 mg/kg, dadas en tres horas producen una caída en la presión media de solamente 2-4 mm Hg; no se observaron cambios electrocardiográficos y la tensión arterial respondió a la epinefrina, acetilcolina, serotonina, oclusión carotídea, o a la estimulación vagal central sin alteración. A la dosis de 0.6 a 0.8 mg/kg no produce una caída en la tensión sistólica en un exceso de 20 mm Hg, mientras que la incidencia en comparación fue del 24% con 4 mg/kg de tiopental y del 8% después de 1.6 mg/kg de metohexital en una serie estricta de casos comparados. Rollason¹⁴, sin embargo comunicó un colapso cardiovascular siguiente al diacepam a una dosis de 20 mg vía intravenosa; hipotensión, bradicardia, sudoración, cianosis, y vómito ocurrieron; respondiendo al oxígeno, a la atropina intravenosa y a cambios de postura.

A nivel pulmonar, el diacepam causa un ligero grado de depresión respiratoria. Si el fármaco, es dado durante la anestesia o con un opiáceo, puede ocasionar apnea¹⁵. Esta acción parece ser debida a hipotonía de músculos más que a una depresión del centro respiratorio, aunque las dosis intramuscular de 10 mg o dosis intravenosas de 0.66 mg/kg, no afectan la respuesta respiratoria a el bióxido de carbono¹⁶.

Existen reportes de que las benzodiazepinas tienen propiedades de relajación muscular y son clínicamente efectivas en el tratamiento de varias formas de espasmo muscular.

b) *Propanidid*. Pertenece a el grupo de los eugenoles, que son la base constituyente del aceite de clavo. Se han utilizado en la inducción anestésica, por su corta duración de acción, difiere de los barbituratos en: 1. Los eugenoles son relativamente insol-

bles en el agua. 2. Estimulan más que deprimen la respiración. 3. No son antanalgésicos. 4. Son rápidamente metabolizados a nivel sanguíneo.

El propanidid es un aceite amarillento, sólo ligeramente soluble en el agua. Puede ser disuelto en una solución acuosa al 5% mediante el uso del 20% de cremofor EL. De hecho la solución de propanidid corrientemente disponible, contiene el 16% del solubilizador hidrofóbico cremofor EL, en una mezcla de ácidos grasos. El producto en estas condiciones es moderadamente viscoso, miscible en agua y con la mayoría de los coadyuvantes anestésicos, pero cualquier mezcla debe ser recientemente preparada. Existe una relación crítica entre la concentración del propanidid y del cremofor EL con relación al tiempo de estabilidad, y en el 5% de la solución (el cual contiene el 0.9% de cloruro de sodio para mantener la tonicidad), permanece estable cuando menos dos años a la temperatura ambiente. El pH de la solución standard al 5% es de 5.15.

En trabajos experimentales, se ha demostrado que el propanidid produce una inducción anestésica de menor duración de acción que la debida al tiopental¹⁷.

La colinesterasa sérica, es la enzima responsable principal de metabolizar este fármaco, a nivel sanguíneo y es el resultado de remover el grupo C_3H_7 en la forma del ácido correspondiente; lo que se ha confirmado en estudios con C_{14} en ratas y conejos, de que ésta es la principal vía de desdoblamiento y de que el producto resultante es inactivo anestésicamente¹⁸. El uso de anticolinesterásicos o bajos niveles séricos de esta enzima ocasiona que el desdoblamiento del propanidid se prolongue; además

este fármaco se une a la proteína plasmática, lo que ocasiona que a bajos niveles proteínicos, como puede ocurrir en pacientes con mala nutrición, se ocasione un incremento de la concentración eficaz en sangre y por lo tanto la sensibilidad del paciente a la droga. La excreción de los productos metabólicos, el 90% parece en la orina y el 6% en las heces dentro de las dos horas siguientes a su aplicación.

En la inducción anestésica se usa a las dosis de 4 mg por kg; a estas dosis la frecuencia de movimientos musculares involuntarios y de acceso de tos, es similar al tiopental en un 7%. Induce un período de hiperventilación a la que sigue una fase de hipoventilación y ocasiona una baja incidencia hipotensora. Posee un efecto depresor del miocardio, disminuyendo el volumen sistólico y el gasto cardíaco significativamente.

De sus efectos tóxicos, aplicado intraarterialmente es similar a la acción del tiopental; y a nivel venoso se puede favorecer tromboflebitis. *In vitro*, se ha encontrado que a una concentración de 2 a 3% induce hemólisis en un 0.2% de glóbulos rojos en suspensión. Favorece una hiperglucemia, siendo un factor principal en esta respuesta, los niveles elevados de cortisona; no han sido detectadas elevaciones de catecolaminas en el nivel venoso.

Respecto a su interacción con los relajantes musculares del tipo despolarizante, incrementa su tiempo de acción, en forma indirecta a través de depletar los niveles séricos de colinesterasa^{18,19}.

c) *Propacepam*. Nombre arbitrario, con que se ha denominado a la combinación del agente anestésico general intravenoso: propanidid con el tranquilizante diacepam. Util-

lizada en una proporción de 50:1 respectivamente, da una efectividad del 99.9% en los casos empleada.

A través del presente estudio, realizado en forma comparativa entre esta mezcla y el uso exclusivo del propanidid, para la inducción anestésica, se corroboran las observaciones realizadas en la práctica anestesiológica, y conforme a los estudios informados en la bibliografía existente consultada^{20,21,22}.

El aspecto fundamental de las ventajas del propacepam, se correlaciona a la prolongación de la inducción anestésica, en más de 5 a 6 minutos; lo cual se basa, en el efecto farmacodinámico de ambas drogas sobre el sistema nervioso central, el diacepam mediante su acción específica sobre la amígdala, esa parte del sistema límbico, relacionada a la expresión de la emoción; potencializa la depresión a nivel del S.R.A. inducida por el propanidid.

El estado anestésico observado, se caracteriza por una ventilación aumentada en frecuencia pero de mayor profundidad, siendo esta hiperventilación moderada en comparación a la ocasionada por el propanidid; desaparece el reflejo corneal, persistiendo el fotomotor, y se presenta una discreta taquicardia e hipotensión arterial.

Sus indicaciones más importantes son: 1. Inducción anestésica. 2. Usado en estudios de gabinete (angiografías carótidas, etc.). 3. En traumatología y ortopedia, para la extracción de material de osteosíntesis (tornillos, clavos, etc.). 4. En legrados uterinos. 5. En el trabajo de parto. Con buenos resultados, en el período de la inducción a la extracción del feto^{23,24,25}.

CONCLUSIONES

Las ventajas del uso de la mezcla: propanidid-diacepam denominada propacepam, concluyentes del presente estudio son: a) Prolongación del tiempo de inducción anestésica. b) Disminución de la dosis perfundida del propanidid. c) Cambios discretos del pulso, tensión arterial y en la frecuencia respiratoria. d) Producción de una mayor relajación muscular, favoreciéndose el uso de menores dosis de succinilcolina, en la realización de la intubación endotraqueal. Asimismo, evita o decrece las fasciculaciones musculares características en el uso de este relajante; previniéndose las mialgias postoperatorias. e) Promueve la amnesia postoperatoria. f) No se observaron cambios significativos, en la determinación de gases en sangre realizadas.

Desventajas: a) En casos de hipersensibilidad y reacción alérgica, será difícil establecer, cuál de las drogas sea la desencadenante. b) Se han citado algunos casos aislados, de discrasias sanguíneas e ictericia.

RESUMEN

Se realizó un estudio comparativo entre el agente anestésico general intravenoso propanidid, usado solo; y aunado al tranquilizante diacepam, a dicha mezcla en proporción de 50:1 se le denominó PROPACEPAM. Se valoraron en la inducción anestésica, de 22 pacientes seleccionados con un estado físico grado I, de acuerdo a la Clasificación del Committee of the American Society of Anesthesiologists. Los parámetros cuantificados fueron el tiempo de latencia, signos vitales (pulso, tensión arterial y frecuencia respiratoria), y la determinación de gases

en sangre; preoperatoriamente y a través del procedimiento. Es concluyente, una marcada ventaja del propacepam sobre el uso único del propanidid, en la inducción anestésica.

RESUMEN

A comparative study of propanidid, IV, alone, and in combination with a tranquilizer, diacepam in a 50:1 ratio; the mixture was called propacepam. Anesthetic induction was evaluated in 22 patients as to latency period, pulse, blood pressure and respiratory frequency, and blood gases determination, pre and transoperatively. Propacepam showed better effects in induction as compared with propanidid.

REFERENCIAS

- Clarke, R. S. J., Dundee, J. W., Barron, D. W. y Mc Ardle, L.: Clinical Studies of induction agents XXVI: The relative potencies of thiopentone, methohexitone and propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 40:593, 1968.
- Randall, D., Heise, G. A., Shallek, W., Bagdon, R. E., Banziger, R. Boris, A., Moe R. A. y Abrams W. B.: Pharmacological and clinical studies on valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr. Ther. Res.* 3:405, 1961.
- Laborit, H.: Stress and cellular function. Philadelphia, J. B. Lippincott company, 1959, p. 159.
- De Castro, J. y Mundelee, P.: Anesthésie sans barbituriques. Ia neuroleptanalgesic. *Acta Chir. Belg.* 58:689-693, 1959.
- Aldrete, A. J., Clapp, H. W. y Fishman, J.: Pentacepam: A supplementary agent. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 50(4):498, 1971.
- Committee on Records, Amer Soc. Anesthesiology. Newsletter, 27:4, 1963.
- McClish, A. Diacepam as an intravenous induction agent for general anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 13:562-575, 1966.
- Beaulieu, D., Goyette, M., Keeri-Szanto, M.: Anaesthetic time/dose curves: VI experiences with diacepam. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 14: 326-331, 1967.
- Prensky, A. L., Raff, M. C., Moore, M. J. y Ana Schwab, R. S.: Intravenous diacepam in the treatment of prolonged seizure activity. *New Eng. J. Med.* 276:779, 1967.
- Morris, H. F., Nelson, A. A. y Calvery, H. O.: Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycolmono-ethyl-ether. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 74:266, 1942.
- Svenson, S. E. y Gordon, L. E.: Diacepam, a progress report. *Curr. Ther. Res.* 7:367, 1965.
- Towler, M. L.: The clinical use of diazepam in anxiety states and depression. *J. Neurol. Psychiat.* 3:568, 1962.
- Brown, S. S., y Dundee, J. W.: Clinical studies of induction agents. XXV: Diazepam. *Brit. J. Anaesth.* 40:108, 1968.
- Rollason, W. N.: Diazepam: as an intravenous induction agent for general anaesthesia. In Knight, P. F., and Burgess, C. G. (Eds.) Diazepam in anaesthesia. Bristol: Wright, 1968, p. 70.
- Hunter, A. R.: Diazepam (Valium) as a muscle relaxant during general anaesthesia: A pilot study. *Brit. J. Anaesth.* 39:633, 1967.
- Steen, S. N., Weitzner, S. W., Amaha, K. y Martínez, L. R.: The effect of diazepam on the respiratory response to carbon dioxide. *Can Anaesth. Soc. J.* 13:374, 1966.
- Wyant, G. M., y Zoerb, A. L.: Propanidid a new nonbarbiturate intravenous anaesthetic. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 12:569, 1965.
- Doenicke, A., Krumei, I., Kugler, J. y Klempa, J.: Experimental studies of the breakdown of epontol: determination of propanidid in human serum. *Brit. J. Anaesth.* 40:415, 1968.
- Clarke, R. S. J., Dundee, J. W., y Hamilton, R. C.: Interaction between induction agents and muscle relaxants: Clinical observations. *Anaesthesia*, 22:235, 1967.
- Parada, J., Propanidid and diazepam induction in anesthesia with halogen. *Rev. Bras. Anestesiol.* 19:659-61, 1969.
- Nicolai, A.: Combination of propanidid and diazepam in the same syringe, for induction and maintenance of anesthesia in orthopedic and traumatic surgery. *Acta Anesthesiology (Padova)* 22:599-602, 1971.
- Gemignani, G.: Propanidid plus diazepam combination in the same syringe for induction and maintenance of anesthesia. *Acta Anesthesiol. (Padova)* 22:209-212, 1971.
- Laungnini, A.: Labor analgesia with propanidid and the diazepam-propanidid sequence clinical contribution. *M. Anesthesiol.* 36:298-302, 1970.
- Albuquerque, A. de: Propanidid-diazepam combination in anesthesia for cesarea section. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 20:306-314, 1970.
- Giovanelli, L. Changes in the blood magnesium levels during labor under diazepam-propanidid anesthesia. *Rev. Ital. Ginecol.* 53:541-548, 1969.