

Propanidido en México: mitos y realidades

Dr. Vicente Barraza-Espinoza*

* Médico Anestesiólogo. Secretaría de Salud de Michoacán.

INTRODUCCIÓN

«... El creciente interés de las técnicas anestésicas intravenosas ha resultado de la disponibilidad de mejores fármacos intravenosos asociado a la toxicidad de los tradicionales agentes inhalados, así como la preocupación de la contaminación de gas en quirófano...»

Paul White. 1989⁽¹⁾

La búsqueda de drogas anestésicas que reúnan las condiciones ideales de rapidez de acción, baja toxicidad y pronta eliminación, hacen que constantemente se esté investigando en el campo de la bioquímica y la farmacología⁽²⁾.

Aún no contamos con el agente hipnótico ideal, que según la Sociedad Americana de Medicina Crítica es aquel el cual posee las siguientes características; rápido inicio y vida media corta, mínima depresión respiratoria, ningún efecto sobre la función cardiovascular, metabolitos inactivos o carentes de ellos, metabolismo y eliminación plasmática, ninguna interacción con otras drogas, no producir dolor a la inyección, no producir tolerancia o síndrome de abstinencia, debe producir amnesia, debe ser económico⁽³⁾.

Ningún fármaco actualmente cumple con todas las características, exigentes de esta definición; sin embargo, el propanidido posee varias de ellas⁽³⁾.

En la anestesiología contemporánea el profundo conocimiento de la farmacología es fundamental, aunado al gran avance tecnológico en el campo de la monitorización cerebral, nos permite aplicar métodos y fármacos que suprimen el dolor, inducen hipnosis, generan amnesia, relajación muscular y protección neurovegetativa, manejando en forma integral la anestesia de los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento terapéutico diagnóstico y/o quirúrgico. El acto anestésico debe cumplir con ciertas características entre las

que se incluyen: control de la vía aérea evitando depresión respiratoria, hipnosis de rápido inicio de acción con una recuperación de la conciencia en el menor tiempo posible y con mínimos efectos sedativos residuales, es fundamental brindar una analgesia intensa para un mantenimiento estable de los signos vitales para ofrecer un campo quirúrgico adecuado para el cirujano evitando movimientos defensivos durante el procedimiento, menor tiempo de estancia hospitalaria, brindando una adecuada relación costo-beneficio, seguridad para conseguir y lograr una alta satisfacción para todos los pacientes que se sometan a cualquier procedimiento anestésico ambulatorio bajo anestesia general endovenosa, y/o con técnicas de anestesia combinada; para ello el hipnótico es la piedra angular del manejo anestésico en conjunto con analgésicos opioides y en algunos casos los relajantes musculares, el propanidido fármaco utilizado cumple con cualidades especiales para llevar un estado anestésico ideal⁽³⁾.

En la mayoría de los centros hospitalarios en México, no se cuenta rutinariamente con equipo de monitoreo cerebral que nos indique y cuantifique objetivamente el efecto hipnótico obtenido; además de poca accesibilidad a los perfusores endovenosos los cuales nos titulan una adecuada y estable concentración de los fármacos y nos permite dosificar en forma óptima a cada paciente, evitando estados parciales de inconsciencia o excesivos⁽⁴⁾.

La manera más sencilla y clásica de realizar una perfusión intravenosa continua para tal fin, es con el empleo de microgoteros y/o buretas de volumen que permiten primero ajustar diferentes diluciones de medicamentos empleados, posteriormente, titular gota a gota una tasa de perfusión regular que depende de la gravedad. Esta práctica cotidiana del médico anestesiólogo, ha tenido un gran impacto en lugares donde el acceso a los modernos dispositivos de perfusión intravenosa continua son difíciles de conseguir por diferen-

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

tes causas; esto ha generado la imperiosa necesidad de que médicos anestesiólogos hayan implementado y publicado experiencias, basadas en evidencias clínicas con diferentes alternativas para titular agentes anestésicos intravenosos de manera continua; sin olvidar que los avances recientes de la biología molecular, relacionados con los sitios de acción de los agentes anestésicos, modifican la neuroplasticidad del SNC y son responsables de diferentes respuestas asociadas a pérdida y recuperación de la conciencia, antinocicepción, respuesta hemodinámica, profundidad anestésica, efectos adversos, efectos neurotóxicos, etc.; que han mostrado la importancia que implica el manejo de anestesia multimodal como objetivo prioritario para el manejo integral del paciente sometido a diversos procedimientos terapéuticos, diagnósticos y quirúrgicos⁽⁴⁾.

Con base en los conceptos anteriores, el presente artículo relata la experiencia obtenida en un lapso de 12 años usando propanidido en diferentes escenarios clínicos en anestesiología. Usando técnicas de perfusión manual con microgoteros y después en perfusores, acompañado de monitoreo BIS.

Hipnóticos endovenosos

En anestesia se emplean agentes intravenosos para inducir o mantener la anestesia: barbitúricos como el tiopental; benzodiacepinas, como el midazolam, ketamina, propofol, etomidato, entre otros⁽³⁾.

Propanidido

Los eugenoles, así llamados porque derivan del aceite de clavo (*Eugenia caryophyllata*), fueron los primeros fármacos que presentaron una seria competencia a los barbitúricos como anestésicos intravenosos. Tres de ellos se usaron clínicamente y uno, el propanidido, tiene uso en la actualidad^(5,6).



Figura. Árbol de clavo.



Figura. Clavero o clavo.

Antecedentes históricos

Éste fue introducido a la clínica por Hiltmann en el año de 1963-1965; este fármaco fue utilizado como anestésico para procedimientos quirúrgicos menores y dentales. El principal efecto benéfico observado fue su acción ultracorta⁽⁵⁻⁷⁾.

Su uso fue suspendido debido a los severos efectos hemodinámicos causados por el solvente Cremophor El y no por el propanidido mismo⁽⁵⁻⁷⁾.

Su primer nombre fue FBA 1420⁽²⁾. Este fármaco es un ácido derivado del feniloxiacético, resaltando su rápido inicio de acción y rápido despertar comparado con tiopental⁽⁶⁾.

Características físicas y químicas

Químicamente esta droga es un aceite pálido, de color paja con un punto de ebullición 210-212 °C; se presentaba en ampollitas de 10 mL como una solución al 5% en agua destilada con la ayuda de un disolvente llamado Cremophor El⁽⁸⁾.

Cada mL de la solución contiene 50 mg de propanidido y tiene la siguiente fórmula estructural (Figura 1)^(2,6):

Esta molécula posee las siguientes propiedades:

- Rápido inicio de acción.
- Propiedades analgésicas.
- Rápida recuperación de la conciencia.
- Sin irritación venosa al administrarse.

Los usos iniciales de este compuesto fueron en consultorios dentales, utilizado en Europa por los propios dentistas; su uso fue tan popular y su despertar tan rápido, que lo utilizaba personal con poca preparación en el manejo de la vía aérea, capaz de manejar alguna eventualidad adversa de los fármacos hipnóticos^(5,6).

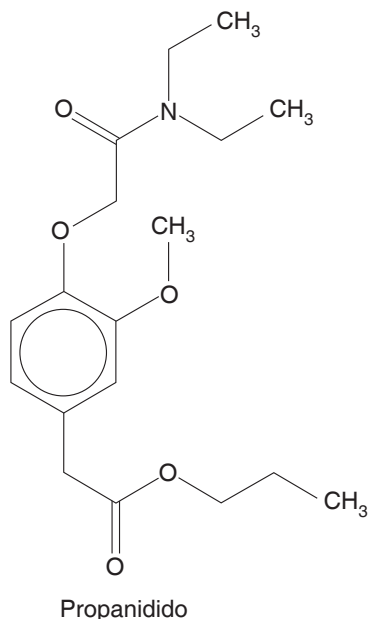


Figura 1. Propil 4-(NN dietil carbamoil metoxi)-3-metoxi-fenilacetato.

Al igual que los barbitúricos, estos fármacos tienen ciertas características de grupo.

1. Insolubles en agua.
2. De acción rápida.
3. Acción estimulante respiratoria inicial.
4. Prolongan la acción de los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina).
5. Efectos secundarios en relación con la dosificación y ritmo de inyección.
6. Recuperación rápida por desintoxicación^(5,6).

Mecanismo de acción

Inhibidor alostérico del GABAA; actúa a nivel mesencefálico y bulbar, puesto que neutraliza la acción de los neurolépticos centrales en estos sitios^(5,6).

Farmacocinética y farmacodinamia

La característica que distingue a los eugenoles de todos los demás anestésicos intravenosos disponibles es la rapidez de la recuperación completa. Aunque todo fármaco que se da por vía intravenosa se redistribuirá en el cuerpo, la velocidad de la recuperación en este caso se debe a su rápida destrucción por la colinesterasa del plasma en un metabolito ácido sin propiedades anestésicas. El efecto del



Figura.

propanidido sobre la intensidad de su propio metabolismo es un fenómeno interesante; los niveles sanguíneos descienden de forma más aguda después de una inyección rápida (y por tanto un pico alto en la concentración) que después de una inyección lenta, debido a la mayor concentración de sustrato alcanzada para la hidrólisis enzimática. Tiene gran estabilidad cardiocirculatoria, aunado a su actual preparación, que le proporciona baja liberación de histamina, tiene una vida media de acción de siete a 10 minutos, con una recuperación aceptable entre 20 y 25 minutos. Tales características fueron evaluadas comparándolo con el propofol^(5,6).

La rapidez de la recuperación después de dosis únicas o infusiones del fármaco se debe a su conversión por la enzima plasmática pseudocolinesterasa a metabolitos ácidos carentes de actividad anestésica. Por lo tanto no se acumula y su velocidad de degradación es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La dosis letal media LD50 es de aproximadamente 80 mg/kg. No se han observado cambios patológicos en exámenes macroscópicos o microscópicos de muestras de hígado, bazo, riñones, corazón, pulmones, tiroides, suprarrenales, páncreas, cerebro, intestino, ganglios linfáticos, testículos y ovarios^(5,6).

Metabolismo

Inactivado por medio de la pseudocolinesterasa plasmática que produce una hidrólisis enzimática⁽⁶⁾.

Distribución y excreción

Fueron estudiadas por Putter; es inactivado rápidamente por las esterasas del plasma y hepáticas, y los metabolitos inactivos se eliminan rápidamente por la orina. Hay ruptura enzimática de la ligadura del éster⁽⁶⁾.

Sistema nervioso central

El fármaco es un agente de acción notablemente rápida. Produce inconsciencia. Por lo regular los reflejos pupilar, corneal, y laríngeo permanecen activos, pero falta el reflejo faríngeo y hay relajación de los músculos maseteros en la mayor parte del período anestésico. La duración media de la anestesia, con 5 a 7 mg/kg es aproximadamente de 8-10 minutos. Después de 10 a 12 minutos hay recuperación de la conciencia, el paciente está orientado adecuadamente sus sensaciones son normales y puede abandonar el quirófano por su propio pie con mínima somnolencia⁽⁶⁾.

Aparato respiratorio

Durante su circulación después de la inyección de 7 mg/kg aumenta el volumen respiratorio aproximadamente 300% y la frecuencia respiratoria al igual un 20%. Esta hiperventilación persiste en promedio 40 segundos, seguida de hipoventilación que dura dos a cinco segundos. Después de ésta el volumen respiratorio por minuto, vuelve prácticamente en forma súbita a los niveles testigo. Dosis menores tienen efectos semejantes pero menos intensos en la respiración. En lo que dura el período anestésico, la saturación de oxígeno permanece a un nivel normal o aumentado un poco y por ello cabría pensar que el efecto global del medicamento en la respiración es beneficioso e inocuo⁽⁶⁾.

Aparato cardiovascular

En forma simultánea con el inicio de la estimulación respiratoria disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia del pulso. La T/A sistólica disminuye un 10% y la diastólica un 15%, en tanto que el pulso aumenta en promedio a un 15% volviendo a la normalidad en dos minutos. Los efectos hemodinámicos son muy semejantes a los conocidos del propofol⁽⁵⁾.

Hígado

No se han observado efectos hepatotóxicos importantes con las pruebas de transaminasa sérica y fosfatasa alcalina⁽⁵⁾.

Reacciones adversas

Puede presentarse durante la inducción, hipotensión, taquicardia, tos, hipo; durante la fase de recuperación se pueden pre-

sentar náusea, vómito y cefalea, sólo en un porcentaje bajo de pacientes. Flebitis cuando se administra en forma extravascular. Rash o reacción alérgica cuando contenía Cremophor EL⁽⁵⁻⁷⁾.

Contraindicaciones

Pacientes alérgicos a las especies, chile, o clavo, así como precaución en pacientes asmáticos y/o atópicos.

Dosis inducción

Adulto: 5 a 7 mg/kg por vía intravenosa con una latencia de 30 segundos.

ASA 1-2. Adultos jóvenes.

ASA 2-4 de 3 a 5 mg/kg. Pacientes seniles o debilitados.

Niños: 10 mg/kg inducción⁽⁶⁾.

Mantenimiento

Dosis de impregnación: 10 mg/kg durante tres minutos.

Mantenimiento: 37 mg/kg/h^(8,26).

Uso en embarazadas: existen reportes de su uso para inducir y mantener anestesia para atención de trabajo de parto, en infusión continua, esto a una concentración del 1%; en la ciudad de Mantua, Italia, en un período de cuatro años, se atendieron 5,272 partos a los que se les administró propanidido como técnica analgésica en el trabajo de parto⁽²⁶⁾.

Nuevo propanidido

Presentación: ampollita de 10 mL contiene 500 mg de propanidido.

Concentración: 50 mg/mL⁽⁵⁾.

Se recomienda su dilución con soluciones isotónicas de preferencia glucosada al 5%. Lo recomendable es hacer una dilución de su dosis al 50%, es decir a 25 mg/mL.

Reformulación a Macrogol HS 15 (PEG-660-12-hidroxiestearato)

En el año 2000 se logró estabilizar propanidido en una base de microemulsiones como lo es el Macrogol HS 15, con el cual se mantienen las mismas propiedades benéficas del propanidido y sin efectos alérgicos^(5,6,9).

Recientemente esta microemulsión llamada Macrogol HS 15 (PEG-660-12-hidroxiestearato) ha surgido como una alternativa al Cremophor EL. Tiene mucho mejor tolerancia en la administración parenteral que Cremophor EL. Este compuesto está siendo utilizado en ciertos productos parenterales tales como propanidido (solución, Cryopharma, México, Strickley, 2004). Existen algunos informes sobre la formación de microemulsiones con la ayuda de Macrogol HS

15 (Zhao et al., 2005; Rhee et al., 2007). Se ha demostrado que los portadores coloidales basados en Macrogol HS 15 pueden soportar ciclos de congelación-descongelación muy eficaces que sería una ventaja adicional a otros compuestos (Jumaa y Mueller, 2002b)⁽⁹⁾.

Macrogol 15, es un potente agente solubilizante y emulsificante no iónico, con baja toxicidad. Ayuda a abordar incluso los desafíos de mezclas difíciles. Se utiliza para la fabricación de preparaciones parenterales acuosas como las vitaminas A, D, E y K, además de drogas tales como propanidido, miconazol, alfadolona, alfaxolona, nifedipino y piroxicam^(9,10).

Macrogol HS15 es soluble en agua, contiene etanol y 2-propanol y se puede diluir con soluciones glucosadas al 5% de preferencia. Es particularmente adecuado para formas de dosificación parenteral y oral, y se presta bien a formulaciones humanas y del ámbito veterinario, sus características principales son una alta capacidad de solubilización, baja liberación de histamina lo cual reduce efectos adversos. Macrogol HS 15 es una pasta blanca amarillenta que se vuelve líquida aproximadamente a 30 °C. Su composición química consiste en mono- y di-ésteres de poliglicol de ácido 12-hidroxiesteárico (= parte lipofílica) y de aproximadamente 30% de polietilenglicol libre (= parte hidrófila). El polietilenglicol libre se puede determinar por HPLC (cromatografía de alta eficacia)^(9,10).

Objetivo de la revisión

- Demostrar la seguridad y eficacia en el uso clínico actual en la práctica anestesiológica de propanidido con su actual preparación solutol HS 15.
- Identificar las dosis de inducción y mantenimiento en infusión continua en procedimientos cortos.
- Evaluación de efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en internet sobre artículos médicos con la palabra clave «*propanidid*» para obtener artículos relevantes y recientes sobre el uso de propanidido en diferentes partes del mundo, encontrando la gran mayoría de artículos en Europa, predominando su uso en países como Inglaterra, Francia, Suecia, Bélgica, Alemania, Rumania, República Checa entre otros; en países de Asia sólo Japón y China se tienen reportes de su uso; cabe mencionar que en Estados Unidos de Norteamérica este fármaco nunca ha sido autorizado por la FDA, y la gran mayoría de las publicaciones datan de un período comprendido desde 1964 a 1989; autores como Dundee, Clarke, Doenick, Deschodt, Bertrand, Ball, Porsius, Patschke, Korttila, Ennis, Christmas, Kirkness, Pesando, Tschakaloff entre otros; estos autores consideraron al propanidido de aquella época como un fármaco de verdadera acción ultracor-

ta, su nombre comercial era Epontol y contenía Cremophor EL como vehículo, éste fue responsable de su desaparición del mercado debido a las reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes⁽¹¹⁻²⁰⁾.

RESULTADOS

Fueron alrededor de 968 artículos en la página de PubMed relacionados con la palabra «*propanidid*» desde el año 1964-2015, en donde destacan estudios comparativos con los fármacos existentes en esa época, como el tiopental, methoxiethal, althesin, alfaxolona, y propofol, etc. En donde en la mayoría hacen mención en su acción ultracorta, metabolismo por estereras plasmáticas, efecto analgésico, sobre su estimulación respiratoria y las reacciones alérgicas presentadas. La dosis para inducción de 7 a 10 mg/kg. Las dosis para mantenimiento en infusión continua se encontraron muy pocas referencias en este contexto de 968 existentes^(8,15,26).

Resultados en México

Se revisaron publicaciones en la página de la Revista Mexicana de Anestesiología, encontrándose muy poca evidencia de estudios al respecto, se encontraron tres artículos entre los años 1980 y 1984, en donde realizaron estudios con propanidido en los hospitales de México, como Ferrocarriles de México, IMSS «La Raza», ISSSTE 1º de Octubre, y Hospital «Lic. Adolfo López Mateos» concluyendo que el fármaco es útil para procedimientos quirúrgicos menores, y es de acción ultracorta⁽²¹⁻²³⁾.

Continuando con la revisión bibliografía en revistas de México, se encontró que en el año 2003 en la Revista del Anestesiólogo Moderno, ZZZ... Órgano Oficial de la Federación Mexicana de Anestesiología, A.C., salieron dos publicaciones sobre propanidido con nueva formulación, estos trabajos desarrollados en la ciudad de Guadalajara, al frente de la Dra. Bernardette Casillas de G, Dra. Isela Ayala Mendoza y Dr. Miguel Sánchez Orozco, fue realizado en procedimientos ginecoobstétricos de corta estancia. En ese mismo suplemento el Dr. Rolando Meraz Suárez, Dra. Sylvia Gómez Fuentes y Dr. Bernardo Soto River, realizaron en el Hospital 1º de Octubre del ISSSTE un estudio comparativo con propanidido y propofol para endoscopías, en donde concluyeron que el propanidido es útil para procedimientos cortos ambulatorios, como único efecto secundario fueron náuseas en algunos pacientes, pero no reacciones alérgicas ni de otra índole⁽⁶⁻²¹⁾.

Concluyendo que existe poca evidencia científica reciente sobre el empleo de este fármaco en anestesia total endovenosa (TIVA); esto debido a que en la actualidad no existe modelo farmacológico descrito de propanidido con su actual vehículo, sin embargo, apoyándonos con la tecnología de monitoreo cerebral BIS y SEDLine, hemos desarrollado modelo de infusión en microgotero para así administrar en

infusión continua propanidido con su actual formulación, se tomó como referencia la dosis utilizada por Deschodt J, et al, en el año 1988, en donde administraron propanidido a razón de 10.6 mg/kg durante tres minutos, y posteriormente se continuó con 37 mg/kg/h para mantenimiento anestésico en pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos, esto comparado con propofol⁽⁸⁾.

Experiencia de propanidido 2005 a 2007 en el Hospital Civil «Dr. Miguel Silva», Morelia, Michoacán

Posterior a estas dos publicaciones del propanidido con su nuevo vehículo en el año 2005 se solicitó al laboratorio fabricante la donación de fármaco y la adquisición de un monitor BIS XP con sensor multifuncional para 100 usos; se realizaron cuatro estudios de tesis avalados por el Programa Único de Especialidades Médicas y publicadas en la biblioteca virtual de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); el primer estudio realizado en 2005 titulado «Comparación de la profundidad hipnótica y su duración mediante índice bispectral inducida con propanidido vs. propofol durante la aspiración manual endouterina»⁽²⁷⁾, este estudio se presentó y fue aceptado como cartel electrónico al Congreso Mundial de Anestesiología celebrado en el 2012 en Buenos Aires, Argentina, publicado en la Revista BJA de ese año, concluyendo que propanidido a razón de 7 mg/kg es superior a 2 mg/kg de propofol, haciéndolo ideal para realización de legrados uterinos por aspiración⁽⁵⁾.

Siendo este estudio el primero de que se tenga reporte en donde se realiza monitoreo cerebral BIS con el producto reformulado propanidido en comparación con propofol.

En el año 2006 se realizó otra tesis titulada «Respuesta hemodinámica y profundidad hipnótica (BIS) durante la inducción e intubación endotraqueal con diferentes dosis de propanidido»⁽²⁸⁾, el mismo año otro estudio de tesis titulado «Dosis mínima de inducción y mantenimiento de propanidido guiado por BIS para la sedación durante la panendoscopia digestiva diagnóstica»⁽²⁹⁾ y en el año 2007 un último estudio que se llevó a cabo en el Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos» titulado «Comparación de la duración y profundidad hipnótica de propanidido vs. sevoflurano, inducidas para la aplicación intratecal de quimioterapia en pacientes pediátricos»⁽³⁰⁾.

En el universo de pacientes estudiados 200 pacientes aproximadamente no reportaron reacciones adversas graves como lo es el choque anafiláctico, se presentó baja incidencia de NVPO. Cabe señalar que al propanidido no se le conocen propiedades antieméticas. Sin embargo, la premedicación con difenidol endovenoso mitiga importantemente este efecto indeseable.

Estos estudios clínicos autorizados por el comité de ética del propio hospital y avalados por el PUEM (UNAM) nos han dado la confianza para postular que el propanidido con su actual formulación es seguro, no causa reacciones ad-

versas graves como lo son el choque anafiláctico, tanto en adultos como niños, y que muestra características superiores hipnóticas al propofol y sevoflurano, con relación al tiempo de latencia y emersión.

En el Instituto Nacional de Neurología de la Ciudad de México, se realizó un estudio comparativo en el año 2003 con una muestra de 59 pacientes de ambos sexos en donde se les administró propanidido y tiopental sódico endovenoso; se evaluaron los cambios de la oximetría regional cerebral en pacientes con diferentes tipos de enfermedades neuropsiquiátricas, que fueron sometidos a tratamiento electroconvulsivo (TEC), siendo el propanidido superior al tiopental sódico⁽³¹⁾.

Uso de propanidido en la actualidad

Gracias al monitoreo cerebral (BIS) y las técnicas de perfusión endovenosa manual usando los sistemas de gravedad nos ha permitido retomar el uso de propanidido en diferentes escenarios anestésicos dentro y fuera de quirófano, así como en anestesia total endovenosa, anestesia combinada. Existen pocas publicaciones sobre el uso de propanidido en México.

En la actualidad no existe un modelo farmacológico del propanidido con el nuevo solvente, para infusión continua, lo que sí está descrito es en bolo: tras la aplicación de un bolo de 7 mg/kg que es la dosis recomendada para inducción, cuando se administra en forma rápida ejemplo cinco segundos se produce una concentración media en el suero de 14.9 µg/mL durante un minuto, decayendo a concentración cero a los 15 minutos. Si esa misma dosis se aplica durante 20 segundos la concentración media que se alcanza en un minuto es de 13.6 µg/mL, decae a concentración cero después de 25 min. Tiene una vida media de siete a 10 minutos y tiene un comportamiento de degradación muy similar al remifentanyl dependiente de la butilcolinesterasa plasmática^(14,25,26,32).

El presente artículo de revisión sobre el nuevo propanidido aún vigente en México y autorizado por la autoridad sanitaria para su administración, combina el arte contemporáneo y antepasado en la práctica de la anestesia endovenosa, con bases farmacológicas de la anestesia endovenosa practicada a mediados del siglo XX y los nuevos descubrimientos de fármacos con sus respectivos modelos farmacológicos de los hipnóticos endovenosos utilizados en la actualidad, esto aunado al apoyo tecnológico electroencefalográfico que nos permite cuantificar de forma objetiva el estado hipnótico de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, diagnósticos, y terapéuticos, tanto dentro como fuera de quirófano.

Para algunos colegas el nombre de propanidido les será muy familiar, pero a la mayoría, sobre todo las nuevas generaciones de anestesiólogos, incluso residentes de anestesia desconocen el fármaco, que bien se ha probado durante estos últimos 15 años su eficacia, seguridad y buena tolerabilidad en pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúr-

gicos y terapéuticos en distintos hospitales de la República Mexicana, aún queda mucho que estudiar al enigmático y controversial propanidido.

¿Cómo hacer TIVA manual con propanidido mediante bomba de infusión y/o microgotero con sistema de gravedad?

Basado en lo encontrado en la literatura médica y apoyados con el monitoreo BIS hemos desarrollado suficiente experiencia en la titulación de propanidido con los diferentes métodos de infusión, como por ejemplo TIVA manual apoyado con bombas de infusión convencionales, buretas y microgoteros, para la inducción y mantenimiento de la anestesia; acompañado de fentanyl en pacientes pediátricos, adultos, mujeres embarazadas, adultos mayores, incluyendo pacientes obesos y pacientes críticamente enfermos. En esta ocasión nos enfocaremos a la titulación de dosis en pacientes adultos, estas técnicas son eficaces cuando se utilizan adecuadamente y brindan una titulación adecuada dosis dependiente, una de las grandes ventajas de la actual presentación de propanidido es que se puede diluir con soluciones parenterales de preferencia isotónicas, ejemplo solución glucosada al 5%, evitando las hipertónicas como la solución salina 0.9% y/o Hartman, ya que el pH de esta misma no favorece la estabilidad del propanidido; no se ha presentado ningún caso de precipitación o alteración en la solución cuando se diluye, así como efectos de tromboflebitis. Algunos autores recomiendan no diluirlo e infundirlo en perfusores de jeringa a concentración de 50 mg/mL.

El opioide más utilizado para TIVA manual mediante sistema de gravedad es el fentanyl, aunque también se tiene experiencia con sufentanilo y remifentanyl, sin embargo, en esta ocasión nos enfocaremos a fentanyl como opioide, utilizando el siguiente método y dilución:

Preparar la solución de fentanyl a una concentración de 10 µg/mL (fentanyl 500 µg aforados a 50 cm³ de solución salina 0.9%)^(4,54).

Teniendo en cuenta los valores farmacocinéticos de fentanyl (Cuadro I)^(4,54).

Cuadro I. Valores farmacocinéticos de fentanyl. Rangos de concentraciones plasmáticas y valores farmacocinéticos usados para calcular dosis de carga y tasa de infusión de mantenimiento⁽⁴⁾.

Droga	Cp (µg/mL-1)	Vd (L/kg-1)	Cl (mL/kg-1/min-1)
Fentanyl ⁽⁵⁴⁾	0.002-0.035	600	13
Propanidido ⁽⁵³⁾	14.9	1,960	29

Iniciaremos la administración intravenosa de la dosis de carga según la fórmula:

$$LD (\mu\text{g/kg-1}) = Cp (\mu\text{g/mL-1}) \times Vd (\text{mL/kg-1})$$

De tal manera que en un paciente de 70 kg:

Fentanyl:

$$LD (\mu\text{g/kg}) = 0.002 (\mu\text{g/mL}) \times 600 (\text{mL/kg})$$

$$LD = 1.2 \mu\text{g} \times \text{kg}$$

$$LD = 1.2 \mu\text{g} \times 70 \text{ kg}$$

$$LD = 84 \mu\text{g}$$

Modelo de infusión de propanidido guiados por BIS en microgotero por sistema de gravedad

Preparación de solución:

5 ampulas de propanidido 500 mg x 5 = 2.5 gramos, volumen 50 mL.

Aforados con 50 mL de solución glucosada 5%, volumen total = 100 mL.

Concentración del fármaco 25 mg/mL diluidos con solución glucosada 5%.

Fórmula: paciente de 70 kilos de peso, requiere TIVA con propanidido para alcanzar valores BIS de 60, con fentanyl como opioide.

$$\text{Dosis de fármaco } (\mu\text{g/kg-1}) = x \text{ kg de peso} \times 60 \text{ min/CF.}$$

$$\text{Ejemplo: } 500 \mu\text{g/kg/min} \times 70 \text{ kilos} = 35,000 \mu\text{g/kg/min.}$$

$$35,000 \times 60 \text{ min} = 2, 100,000/25,000 = 84 \text{ mL/h.}$$

Nuevo desarrollo farmacológico de drogas anestésicas

Sneyd en 2004⁽³⁴⁾ presentó una investigación sobre avances recientes de fármacos endovenosos y mencionan a un compuesto llamado THR-918661, este nuevo compuesto se estudió en roedores y cerdos; considerado un agente hipnótico y está siendo desarrollado en San Francisco, CA, EUA. Aún su fórmula se mantiene en secreto comercial. Llamado THR-918661 es considerado un modulador alostérico GABAA que es hidrolizado por las esterasas plasmáticas produciendo metabolitos inactivos. Se realizaron estudios *in vitro* en la rata y el cobayo en donde se evaluaron los resultados en sangre tras la administración endovenosa y se demostró que se hidroliza rápidamente (t 1/2 0.4 y 0.1 min respectivamente). Después de tres horas de infusión continua, al interrumpir la infusión i.v. en ratas el compuesto fue detectable sólo durante 5 min⁽³⁵⁾. Cuando el compuesto se administró en cerdos por infusión intravenosa continua, la recuperación fue más rápida que con propofol⁽³⁶⁾. La recuperación ultrarrápida de la anestesia con el fármaco

THR-918661 si se confirma en el humano este agente debe tener un perfil clínico distinto de otros hipnóticos⁽³⁴⁾.

En 2009 Talmage D. Egan, médico anestesiólogo, del Departamento de Anestesiología de la Universidad de Utah, en Salt Lake City, publica un trabajo titulado «¿La anestesiología se vuelve suave?». Relacionado con las tendencias en la fragilidad farmacológica de las drogas anestésicas. La

«droga blanda» se refiere a una estrategia en la que nuevos compuestos activos están específicamente diseñados para ser vulnerables a la biotransformación rápida en metabolitos inactivos, esto se ha empleado para desarrollar fármacos que satisfagan las demandas de la práctica de la anestesia⁽³⁷⁾. Aunque esta terminología de droga suave es relativamente nueva, el éxito de los medicamentos blandos en la historia

Cuadro II. Perfusión para fentanyl. Perfusión en microgotas por minuto o cm³/hora para fentanyl según la concentración plasmática requerida en un paciente de 75 kg^(4,54).

Perfusión para fentanyl						
Cp	Cl	Peso	Min	CF	mL/h	μ/gotas
0.001 X	13 X	75 X	60 /	10	5.8 mL/h	Microgotas/min
0.002 X	13 X	75 X	60 /	10	11.6 mL/h	Microgotas/min
0.003 X	13 X	75 X	60 /	10	17.4 mL/h	Microgotas/min
0.004 X	13 X	75 X	60 /	10	23.2 mL/h	Microgotas/min
0.005 X	13 X	75 X	60 /	10	29.0 mL/h	Microgotas/min
0.006 X	13 X	75 X	60 /	10	34.8 mL/h	Microgotas/min
0.007 X	13 X	75 X	60 /	10	40.6 mL/h	Microgotas/min
0.008 X	13 X	75 X	60 /	10	46.4 mL/h	Microgotas/min
0.009 X	13 X	75 X	60 /	10	52.2 mL/h	Microgotas/min
0.010 X	13 X	75 X	60 /	10	58 mL/h	Microgotas/min
0.011 X	13 X	75 X	60 /	10	63.8 mL/h	Microgotas/min
0.012 X	13 X	75 X	60 /	10	69.6 mL/h	Microgotas/min
0.013 X	13 X	75 X	60 /	10	75.4 mL/h	Microgotas/min
0.014 X	13 X	75 X	60 /	10	81.2 mL/h	Microgotas/min
0.015 X	13 X	75 X	60 /	10	87.0 mL/h	Microgotas/min
0.016 X	13 X	75 X	60 /	10	92.8 mL/h	Microgotas/min
0.017 X	13 X	75 X	60 /	10	98.6 mL/h	Microgotas/min
0.018 X	13 X	75 X	60 /	10	104.4 mL/h	Microgotas/min
0.019 X	13 X	75 X	60 /	10	110.2 mL/h	Microgotas/min
0.020 X	13 X	75 X	60 /	10	116.0 mL/h	Microgotas/min
0.025 X	13 X	75 X	60 /	10	146.2 mL/h	Microgotas/min
0.030 X	13 X	75 X	60 /	10	175.5 mL/h	Microgotas/min
0.035 X	13 X	75 X	60 /	10	204.7 mL/h	Microgotas/min

Cp = concentración plasmática (μg/kg), Cl = aclaramiento (mL/kg/min), peso: kg, CF = concentración del fármaco (μg/mL).

BIS	90-80			80-60		60-40		
Dosis* μg/kg/min	100	200	300	400	500	600	700	800
Peso (kg)								
10	2.4	4.8	7.2	9.6	12	14.4	16.8	19.2
20	4.8	9.6	14.4	19.2	24	28.8	33.6	38.4
30	7.2	14.4	21.6	28.8	36	43.2	50.4	57.6
40	9.6	19.2	28.8	38.4	48	57.6	67.2	76.8
50	12	24	36	48	60	72	84	96
60	14.4	28.8	43.2	57.6	72	86.4	100.8	115.2
70	16.8	33.6	50.4	67.2	84	100.8	117.6	134.4

*Dosis de mantenimiento mL/h o microgotas/min.

de la anestesiología se remonta a muchos años atrás. Quizá el prototipo moderno es el opioide de acción ultracorta llamado remifentanilo^(38,39). Otro fármaco recientemente desarrollado en este programa de fragilidad farmacológica es el THRX-918661, un pariente del propanidido que se considera de verdadera acción ultracorta, que cuenta con su metabolismo por medio de las esterases plasmáticas⁽³⁴⁾.

En 2010 la línea de investigación de Sneyd and Rigby-Jones publicaron un interesante artículo titulado «Nuevos fármacos y tecnología»⁽⁴⁰⁾. *La anestesia endovenosa está en movimiento nuevamente...*⁽⁴⁰⁾. Tanto el propofol y el midazolam tienen limitaciones en la práctica médica anestesiológica. Nuevos hipnóticos con diferente farmacocinética y farmacodinamia han demostrado ser potencialmente superiores, sin embargo, aún se encuentran bajo desarrollo. Éstos incluyen los agonistas del receptor de benzodiazepinas CNS7056 y JM-1232 (-), el etomidato basado metoxicarbonil-etomidato y carboetomidato, las estructuras relacionadas con propofol PF0713 y fospropofol y THRX-918661/AZD3043. La farmacología básica y los primeros estudios clínicos para cada uno de estos agentes mencionados aún están siendo revisados. Varios de los agentes (CNS7056, THRX-918661/AZD3043 y fospropofol) han llegado a la fase de ensayos clínicos. Para tener éxito, estos nuevos compuestos deben establecer claras ventajas clínicas sobre los agentes existentes y, cuando sea posible, desarrollar la técnica y modelos de infusión automatizados como el TCI⁽⁴⁰⁾. En la práctica clínica actual para conseguir anestesia y sedación intravenosa se centra alrededor de dos compuestos, el midazolam y propofol. Ambos son ampliamente utilizados y están disponibles incluso en forma genérica, por lo tanto, son bien conocidos y ha resultado barato su uso. ¿Por qué entonces buscar nuevos compuestos? La respuesta es que ambos tienen limitaciones, como por ejemplo: el propofol causa dolor durante la inyección que pueden ser atenuados con la administración conjunta con lidocaína al 1%⁽⁴¹⁾; asimismo este dolor se debe también a sus cadenas cortas y largas de triglicéridos contenidas en su vehículo⁽⁴²⁾. El propofol también apoya el crecimiento bacteriano⁽⁴³⁾ y provoca depresión hemodinámica y depresión respiratoria que puede ser problemático para pacientes inmunocomprometidos si la dosificación es inapropiada⁽⁴⁴⁾. La acumulación de lípidos durante la infusión se ha asociado con síndromes graves tanto en la práctica pediátrica y adulta⁽⁴⁵⁾. Además, el propofol ocasionalmente provoca excitación⁽⁴⁶⁾.

El midazolam tiene un inicio de acción lento, y los pacientes necesitan ser dosificados por titulación durante varios minutos. Además, puede llevar más rápido a una sobredosis accidental; el midazolam tiene un metabolito activo, la α 1-hidroximidazolam⁽⁴⁷⁾. Tanto el propofol y el midazolam tienen relativamente curvas altas de dosis-respuesta, lo que significa que dosis para otra cosa que no sea el efecto máximo requiere una cuidadosa valoración⁽⁴⁸⁾.

Otro ejemplo de drogas suaves son: el propanidido, succinilcolina, sugammadex, esmolol, remimazolam, fospropofol, AZD3043 y el carboxietomidato^(37,38,40).

El advenimiento de las drogas blandas ha hecho cada vez más posible cumplir la fantasía de un interruptor mágico. Aunque hay límites y esto puede lograrse mediante la estrategia de las drogas blandas, el concepto ciertamente hace más precisa la titulación del efecto anestésico deseable; con el fármaco blando la tendencia es claramente establecida, se puede decir que la anestesia se va suave, y es un buen concepto⁽³⁷⁾.

El compuesto AZD3043, que es un modulador positivo alostérico del GABAA, ha sido desarrollado en animales (ratas, conejos y ratones)⁽⁵⁰⁾ y posteriormente en humanos se desarrollaron tres estudios sobre la molécula similar a propanidido, donde se tiene como principal acción el inicio de corta y breve duración; los primeros estudios en humanos realizados en bolo e infusión han sido bien tolerados y con efectos secundarios leves, en los que destacan cefalea, dolor torácico, disnea, náusea y vómito, ningún caso de reacción anafiláctica; al igual que el propanidido no causa dolor a la inyección y mantiene similar estabilidad cardiocirculatoria que propofol, excepto por su cronotropismo positivo del 15% posterior a la aplicación con una duración breve de dos minutos^(6,51-53).

Los fármacos blandos son moléculas diseñadas para ser metabolizadas rápidamente (metabólicamente lábiles). En anestesia, los fármacos blandos son útiles porque permiten una titulación precisa y una rápida recuperación, lo que permite una recuperación de la conciencia y por ende un egreso del paciente a su domicilio, reduciendo los tiempos de alta de la Unidad de Cuidados Postanestésicos. El propofol puede causar retraso en el despertar en infusiones prolongadas. La propanidida y AZD3043 tienen una vía metabólica diferente en comparación con el propofol, y cuentan con un perfil clínico de acción ultracorta. El anillo con flúor que contienen estos hipnóticos, imparten una gran variedad de propiedades, incluyendo una absorción y un transporte mejorado a través de la barrera hematoencefálica. La hipótesis de que la introducción de flúor en la estructura de propanidida y AZD3043 aceleraría aún más el rápido y completo estado de la conciencia. Para probar esta hipótesis, se desarrollaron una serie de compuestos con flúor y derivados de acetato de fenilo.

Se sintetizaron derivados de acetato de fenilo y se probaron en bolos e infusiones continuar en ratones, ratas y conejos⁽⁵⁵⁾.

CONCLUSIÓN

El propanidido es un agente de acción ultracorta, útil en anestesia para inducción y mantenimiento de la misma, ha demostrado su seguridad, eficacia y versatilidad en procedimientos cortos, logrando un despertar más rápido que propofol.

REFERENCIAS

- Muñoz-Cuevas JH. TIVA: Papel en la anestesia moderna. *Rev Mex Anest.* 2006;29:S141-S147.
- Rodríguez de la Fuente-Mora F, Mora-Arévalo S. Empleo del nuevo anestésico endovenoso éster n-propílico del ácido 3-metoxi-4-n-n-diethyl-carbamido-metoxi-fenilácetico Bayer 1420. Reporte preliminar. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). 1980 H.G.O. No. 2 C.M.N. pág. 167-1978.
- Yáñez-Cortés E. Hipnosedantes. *Rev Mex Anest.* 2004;27:S93-S94.
- Criollo-Muñoz FH, Muñoz-Cuevas JH. Perfusiones intravenosas en modo manual: una estrategia simplificada mediante sistemas de gravedad. *Rev Mex Anest.* 2014;37:S299-S304.
- Barraza-Espinoza V. Paper No: 1258.0: Hypnotic depth and duration measured by bispectral index with propanidid versus propofol during the curettage in abortions. *Br J Anaesth.* 2012;108:ii34-ii35.
- Casillas de G B, Ayala-Mendoza EI, Sánchez-Orozco M. Uso de propanidido en procedimientos ginecoobstétricos de corta estancia. *Revista del Anestesiólogo Moderno.* 2003;34-40.
- Christmas D. Immune reaction to propanidid. *Anaesthesia.* 1984;39:470-473.
- Deschodt J, Lubrano JF, Peschard JL, Eledjam JJ, du Cailar J. Comparison of propofol and propanidid administered at a constant rate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1988;7:459-463.
- Date AA, Nagarsenker MS. Parenteral microemulsions: an overview. *Int J Pharm.* 2008;355:19-30.
- BASF. Excipiente para formulación de drogas. Kolliphor HS 15. 2012. Disponible en: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kolliphor-HS-15.html>.
- Dundee JW. Anestésicos intravenosos. Mallorca, Barcelona: Salvat Editores, S.A.; 1982. pp. 1-2, 17-23.
- Ball C, Westhorpe R. Intravenous induction agents-propanidid. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:261.
- Toque Y, Fortaine MR, Delloue M, Lephay A, Khoury A, Ossart M. Intravenous anesthesia for cesarean section. Comparison of propanidid and methohexital. *Agressologie.* 1991;32:246-249.
- Deschodt J, Lubrano JF, Peschard JL, Eledjam JJ, du Cailar J. Comparison of propofol and propanidid administered at a constant rate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1988;7:459-463.
- Bertrand D, Taron F, Manel J, Laxenaire MC. Propofol versus propanidid for the conduction of suspension laryngoscopy. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1987;6:289-292.
- Gastelain PY, Piriou A. Contact dermatitis due to propanidid in an anesthetist. *Contact Dermatitis.* 1980;6:360.
- Wisborg K, Saphthavichakul S, Skovsted P. The effects of propanidid on arterial pressure, pulse rate, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes in the cat. *Can Anaesth Soc J.* 1977;24:505-513.
- Mahomedy MC, Downing JW, Jeal DE, Coleman AJ. Propanidid for anaesthetic induction at Caesarean section. *S Afr Med J.* 1975;49:1358-1360.
- Kirkness EF, Turner AJ. The gamma-aminobutyrate/benzodiazepine receptor from pig brain. Enhancement of gamma-aminobutyrate-receptor binding by the anaesthetic propanidid. *Biochem J.* 1986;233:259-264.
- Sweetman AJ, Lovett GS, Markham A, Cameron I. Effect of the general anaesthetic propanidid on oxidative phosphorylation and calcium transport in rt liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 1981;30:1921-1924.
- Meraz-Suárez R, Gómez-Fuentes S, Soto-River V. Estudio comparativo con propanidido y propofol en endoscopías. *Revista del Anestesiólogo Moderno.* 2003;47-54.
- Aguilar-Gutiérrez A. Propanidida, anestésico para el paciente ambulatorio. Torreón, Coahuila: IMSS.
- Armando-Rivera O. Consideraciones sobre el empleo del epontol (propanidida) en la operación cesárea. Análisis clínico de 100 casos. *Rev Med Hondur.* 263-273.
- Collins VJ. *Anestesiología.* 2ª edición. México, D.F.: Editorial Interamericana; 1980. pp. 191-199.
- Piccinelli G, Angiolillo M. Intravenous narkose mit propanidid. Propanidid-infusion for anaesthesia of long duration in obstetrics. In: Zindler M, Yamamura H, Wirth W. *Anaesthesiology and resuscitation epontol-symposium Vol. 10.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1971 pp. 275-278.
- Barraza-Espinoza V. Comparación de la profundidad hipnótica y su duración mediante índice bispectral inducida con propanidido vs propofol durante la aspiración manual endouterina [Tesis Digital]. Morelia, Michoacán: UNAM; 2006. Disponible en: <http://132.248.9.195/pd2007/0614086/Index.html>
- Arceo-Venegas M. Respuesta hemodinámica y profundidad hipnótica (BIS) durante la inducción e intubación endotraqueal con diferentes dosis de propanidido [Tesis Digital]. Morelia, Michoacán: UNAM; 2007. Disponible en: <http://132.248.9.195/pd2008/0623103/Index.html>
- Figueroa-Rojas S. Dosis mínima de inducción y mantenimiento de propanidido guiado por BIS para la sedación durante la panendoscopia digestiva diagnostica [Tesis Digital]. Morelia, Michoacán: UNAM; 2008. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2008/octubre/0635400/Index.html>
- Valdez-Ponce A. Comparación de la duración y profundidad hipnótica de propanidido vs sevoflurano, inducidas para la aplicación intratecal de quimioterapia en pacientes pediátricos [Tesis Digital]. Morelia, Michoacán: UNAM; 2008. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2008/octubre/0635420/Index.html>
- Obregón-Corona A. Cambios en la oximetría regional cerebral en paciente que reciben propanidido versus tiopental sódico durante la terapia electroconvulsiva [Tesis Digital]. México, D.F.: UNAM; 2003. Disponible en: <http://132.248.9.195/ppt2002/0324550/Index.html>
- Aveling W, Bradshaw AD, Crankshaw DP. The effect of speed of injection on the potency of anaesthetic induction agents. *Anaesth Intensive Care.* 1978;6:116-119.
- Carrillo-García F. Diferencias en los cambios hemodinámicos, durante la inducción anestésica propanidid vs propofol [Tesis Digital]. Hermosillo, Sonora: UNAM; 2005. Disponible en: <http://132.248.9.195/pdtestdf/0352076/Index.html>
- Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004;93:725-736.
- Jenkins T, Beattie D, Jaw-Tsai S, Amagasa S, Halladay J, Vanapalli S, et al. THRX-918661, a novel, pharmacokinetically responsive sedative/hypnotic agent. *Anaesthesia.* 2004;59:100.
- Egan TD, Shafer SL, Jenkins TE, Beattie DT, Jaw-Tsai SS. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of THRX-918661, a novel sedative/hypnotic agent. *Anesthesiology.* 2003;99:A-516.
- Egan TD. Is anesthesiology going soft?: trends in fragile pharmacology. *Anesthesiology.* 2009;111:229-230.
- Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort-acting opioid analgetics. *J Med Chem.* 1991;34:2202-2208.
- Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1993;79:881-892.
- Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Br J Anaesth.* 2010;105:246-254.
- Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia.* 1988;43:492-494.
- Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U. Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg.* 2001;93:382-384, 3rd contents page.
- Thomas DV. Propofol supports bacterial growth. *Br J Anaesth.* 1991;66:274.

44. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*. 2001;357:117-118.
45. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998;8:491-499.
46. Sneyd JR. Excitatory events associated with propofol anaesthesia: a review. *J R Soc Med*. 1992;85:288-291.
47. Tuk B, van Oostenbruggen MF, Herben VM, Mandema JW, Danhof M. Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite *in vivo*: midazolam and alpha-OH-midazolam. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:1067-1074.
48. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Drug development in anaesthesia: industrial perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:385-389.
49. Ball C, Westhorpe R. Intravenous induction agents-propanidid. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:261.
50. Egan TD, Obara S, Jenkins TE, Jaw-Tsai SS, Amagasu S, Cook DR, et al. AZD-3043: a novel, metabolically labile sedative-hypnotic agent with rapid and predictable emergence from hypnosis. *Anesthesiology*. 2012;116:1267-1277.
51. Kalman S, Koch P, Ahlén K, Kanes SJ, Barassin S, Björnsson MA, et al. First human study of the investigational sedative and anesthetic drug AZD3043: a dose-escalation trial to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a 30-minute infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg*. 2015;121:885-893.
52. Norberg Å, Koch P, Kanes SJ, Björnsson MA, Barassin S, Ahlén K, et al. A bolus and bolus followed by infusion study of AZD3043, an investigational intravenous drug for sedation and anesthesia: safety and pharmacodynamics in healthy male and female volunteers. *Anesth Analg*. 2015;121:894-903.
53. Björnsson MA, Norberg Å, Kalman S, Simonsson US. A Recirculatory Model for pharmacokinetics and the effects on bispectral index after intravenous infusion of the sedative and anesthetic AZD3043 in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2015;121:904-913.
54. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg*. 1989;68:161-171.
55. Zhang H, Xu X, Chen Y, Qiu Y, Liu X, Liu BF, et al. Synthesis and evaluation of fluorine-substituted phenyl acetate derivatives as ultra-short recovery sedative/hypnotic agents. *PLoS One*. 2014;9:e96518.