

EL RO-5-2807 (DIAZEPAM-VALIUM) EN
ANESTESIOLOGÍA*

DR. J. A. SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

DURANTE el desarrollo de la anestesia en la práctica quirúrgica, numerosas drogas han sido descubiertas, largamente utilizadas, después progresivamente abandonadas o dejadas en la sombra en provecho de otras más eficaces o menos tóxicas. La anestesia general ha entrado desde hace varios años en esta fase activa de investigación tanto sobre el plano fisiopatológico, como en el de la farmacología.

De los numerosos trabajos consagrados a las teorías de la narcosis, resulta que los anestésicos potentes son en más o en menos, tóxicos celulares. Se sabe en efecto, que estas drogas son capaces de bloquear uno u otro de los eslabones de la cadena respiratoria intracelular. Hasta estos últimos años, se había buscado agentes cuyo efecto tóxico celular tuviera la reversibilidad más rápida posible.

Pero en realidad, lo que se ha convenido en llamar "anestesia general" representa un conjunto de signos clínicos, en donde la pérdida de la conciencia, la abolición del dolor y la atonía muscular son los tres puntos cardinales, a los cuales, la noción de enfermedad postoperatoria ha hecho agregar un cuarto punto: la protección neurovegetativa.

Es por esto, que las drogas que se investigan para su aplicación en anestesia, deben responder a los dos criterios siguientes: toxicidad débil y actividad selectiva.

La "neuroleptanalgesia" concebida según los notables trabajos de Laborit, Huguénard, Du Cailar, De Castro, Mundeleer, etc., responde actualmente a tales imperativos.

Es una técnica anestésica en la cual la protección neurovegetativa y la analgesia son los factores principales, a los que se agrega según las necesidades, la hipnosis y la relajación muscular.

En relación con estos métodos, se ha extendido cada vez más el empleo de las

* Trabajo de Sección (Anestesiología), leído por su autor en la sesión ordinaria del 18 de marzo de 1964.

drogas psicolépticas, que crean un estado de indiferencia psíquica y sobre todo emocional.

En el presente trabajo, al ensayar clínicamente el RO-5-2807 (Diazepam-Valium), hemos buscado el reemplazar en cierta medida el poder hipnótico de los barbitúricos fuertes y mejorar favorablemente la ansiedad preoperatoria y el dolor trans y postoperatorio. Este objetivo puede alcanzarse teóricamente porque el psicoléptico actuaría inhibiendo el sistema reticular alto del hipotálamo, zona de activación e integración de los influjos dolorosos y emocionales. Esta acción, permite probablemente una armonía y eficacia mayores a los hipnóticos y analgésicos puros cuyo punto de impacto se encuentra en zonas nerviosas vecinas.

FARMACOLOGÍA

El RO-5-2807 (Diazepam-Valium) fue sintetizado por Sternbach y Reeder. Es un nuevo agente sicoterapéutico de la clase 1,4 benzodiazepina, incoloro, cristalino e insoluble en agua, que tiene una acción cualitativa similar a la del Librium (Chlordiazepóxido) pero es mucho más potente, como lo demuestran la mayoría de las pruebas de laboratorio y los ensayos clínicos iniciales. El Diazepam es aproximadamente 5 veces más potente que el Librium^{1, 2} como tranquilizante y relajante muscular, 10 veces más fuerte como anticonvulsivante.

Y en cambio es 3 veces menos potente como hipnótico. El Diazepam ha sido tan bien tolerado como el Librium en los experimentos en animales y en los ensayos clínicos.³

El efecto del Diazepam sobre el sistema cardiovascular en el perro narcotizado a dosis hasta de 8 mg./kg. de peso provocó una disminución pasajera tanto de la presión arterial como de la frecuencia de los latidos cardíacos. No hubo alteración en el registro electrocardiográfico, ni en la frecuencia respiratoria.³

La eliminación del Diazepam por el riñón es muy reducida, por lo que se supone que es metabolizado en el hígado, sin que existan todavía trabajos que lo demuestren.³

Por pruebas hechas en animales sobre la influencia del Diazepam en el apetito se demostró: que el aumento del apetito es mayor en relación con el Librium, y además, mientras mayor es la dosis administrada mayor es el aumento.³

Los resultados del ensayo de tolerancia en ratas y en perros demostraron que el Diazepam posee en estos animales, después de una administración prolongada, una toxicidad muy baja. Dosis de 10 a 100 mg.-kg. fueron bien toleradas.³

Hernández Peón R., en un estudio clínico electromiográfico y electroencefalográfico sobre el Diazepam, concluye que su acción relajante muscular es de origen central.⁴

Existen numerosas referencias sobre el uso clínico del Diazepam en neuropsiquiatría. No hemos encontrado datos sobre su empleo en anestesiología.

MÉTODO EMPLEADO

Se empleó el presente método en 170 casos, cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 7 y los 72 años.

Las operaciones practicadas fueron las siguientes:

Histerectomía total abdominal	25
Histerectomía vaginal	14
Operación Wertheim Taussig	8
Miomectomía	5
Plastía tubaria	7
Operación de Strassman	1
Ligamentopexia uterosacros y redondos	5
Cesárea	12
Plastía pared abdominal	5
Hernioplastía	6
Apendicectomía	14
Colecistectomía	6
Gastrectomía	2
Colpoperineoplastía	6
Operación de Shirodkar	6
Operación de Manchester	6
Legrados	10
Hemorroidectomía	5
Extirpación nódulo mamario	7
Mastectomía radical	5
Corrección de estrabismo	5
Injerto de córnea	7
Timpanoplastía	3
TOTAL	170

Utilizamos el Diazepam en la medicación preanestésica, durante la inducción y durante el mantenimiento de la anestesia.

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

En la medicación previa, administramos el Diazepam por vía oral o intramuscular.

En 5 casos, se administró el Diazepam durante 4 a 5 días antes de la intervención a la dosis de 6 mgs. por día. La víspera, se emplearon 10 mg. por la noche y 10 mg. una hora y media antes de la operación.

En 7 cesáreas, se usó el Diazepam a la dosis de 60 a 70 mg. en venoclisis en 500 ml. de suero glucosado al 5%, varias horas antes de la intervención.

En 12 casos, se utilizó el Diazepam a la dosis de 10 mg. una hora y media antes de la operación, asociado con 0.10 g. de Secobarbital sódico (Seconal).

En 146 casos, no se utilizó el Diazepam en la medicación previa, sino que la víspera se administró Amobarbital Sódico (Amytal) 0.20 g., y una hora y media antes de la operación 0.10 de Seconal.

INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO

La inducción de la anestesia se llevó a cabo con penthiobarbital endovenoso hasta la pérdida de la conciencia, seguida por la administración del Diazepam, por vía endovenosa.

En varios casos no fue necesario el empleo del barbitúrico para la inducción, sino que ésta se llevó a cabo directamente con Diazepam, 20 mg. en 20 ml. de agua destilada.

Durante el mantenimiento, el Diazepam se administró por vía endovenosa, a la dosis total de 1 mg. por kilo de peso corporal, en el joven y en el adulto y de 0.5 mg. en el niño y en el anciano. La forma de administración fue fraccionada, de acuerdo con los tiempos operatorios y las manifestaciones clínicas del paciente.

Durante el transoperatorio, la mayoría de los casos se sometieron a la ventilación mecánica en circuito abierto, con el ventilador de Takaoka. Con este aparato, se proporcionó presión positiva y negativa, insuflando oxígeno al cien por ciento, a presión y volumen conocidos para obtener la inspiración; y efectuándose progresivamente la espiración, haciéndose al final de la misma, una presión negativa.

Para el funcionamiento del aparato se requiere que los músculos del paciente responsables de la mecánica respiratoria estén paralizados. Como relajante muscular se utilizó la succinilcolina al 0.1% en venoclisis.

La anestesia se mantuvo exclusivamente por la vía endovenosa, empleando como analgésicos la petidina y la lidocaína. En todos los casos, de cirugía con estímulos dolorosos importantes, se administró como neuroléptico potente la levomepromazina. En los casos de menor estímulo doloroso operatorio, se combinó el Diazepam con la petidina.

RESULTADOS

En la preanestesia: El Diazepam, administrado varios días antes de la intervención tranquilizó extraordinariamente a los pacientes que se encontraban ansiosos, con miedo, con fuerte tensión emocional.

El manejo de la inducción anestésica en estos casos, fue sencillo y fácil, sin la resistencia y nerviosidad propia de este tipo de personas.

El Diazepam solo utilizado en la medicación preanestésica, produjo un estado de somnolencia, que cuando fue favorecido por el silencio y la semioscuridad, se transformó en sueño superficial, encontrándose el paciente particularmente sensible a las sugerencias sicoterápicas.

El Diazepam asociado a un barbitúrico produjo un sueño más profundo; sin embargo el paciente despertó con los estímulos del traslado a la sala de operaciones, pero conservando somnolencia y amnesia completa durante este período.

En la inducción: La inducción directamente con Diazepam endovenoso, tiene un periodo de latencia de 2 a 3 minutos, el paciente cierra los ojos, y la respuesta a las incitaciones orales se alarga considerablemente, hasta que cae en sueño profundo, sin depresión respiratoria importante.

Para realizar la intubación endotraqueal fue necesario el empleo de relajantes musculares y para iniciar la operación, el uso previo de analgésicos y en intervenciones traumáticas, de neuroplégicos potentes.

Fue evidente, la disminución aproximada del 50% de las dosis habituales de barbitúricos. Y en los casos, en que se suprimió totalmente, la inducción fue igualmente agradable para el paciente.

En el mantenimiento: Se observó una disminución del 25% en las dosis habituales de la succinilcolina, debida seguramente a la acción relajante central de la droga.

Durante el transoperatorio, con el empleo de la ventilación mecánica en circuito abierto, la *analgesia*, y la *protección neurovegetativa* son muy satisfactorias con el empleo de la petidina, la lidocaína y la levomepromazina, manifestándose una gran estabilidad de las cifras de tensión arterial y de pulso, a pesar de los estímulos del campo operatorio. Sin embargo, se presentaron algunos casos, en que el paciente fue capaz de oír todo lo que se decía en la sala de operaciones, encontrándose consciente sin poder manifestarlo.

Desde que se empleó el Diazepam no se volvió a presentar un caso semejante. Esta droga, produjo hipnosis y amnesia de rápida instalación, dos a tres minutos, y de corta duración, treinta a cuarenta y cinco minutos, por lo que las dosis se repitieron de acuerdo con la duración de la operación.

Cuando no se asoció el Diazepam con barbitúricos, la recuperación de reflejos y semiconciencia fue rápida, permaneciendo el paciente en un estado de sedación y sueño del que fácilmente salió al estimularlo.

En los días siguientes del postoperatorio pudo observarse una mejoría importante del apetito en relación con otros casos en los que no se empleó esta droga.

CONCLUSIONES

1. Administrado varios días antes de la intervención, el Diazepam produce un efecto tranquilizante muy importante.
2. En la medicación preanestésica su efecto de tranquilidad y somnolencia, hace al paciente particularmente sensible a las sugerencias psicoterápicas.
3. Asociado a un barbitúrico produce sueño profundo.
4. En la inducción anestésica puede reemplazar con ventaja a los barbitúricos.
5. En el transoperatorio con ventilación mecánica en circuito abierto, da una hipnosis y amnesia muy satisfactoria.
6. Con su empleo, se redujeron las dosis habituales de barbitúricos y relajantes musculares.
7. En el postoperatorio, la recuperación de reflejos fue más rápida, y el sueño profundo más breve que con el empleo de los barbitúricos. El aumento de apetito fue notable.

REFERENCIAS

1. Randal, L. O.: *Pharmacology of Methaminodiazepoxide*. Dis. Nerv. System, 21: 7, 1960.
2. Randal, L. O., Schallek, W., Heise, G. A., Keith, E. F., y Bagdon, R. E.: *The Psychosedative Properties of Methaminodiazepoxide*. J. Pharmacol. Expl. Therap. 129: 1960.
3. Randal, L. O., G. A. Heise, W. Schallek, R. E. Bagdon, R. Bazinger, A. Boris, R. A. Moe y W. Abrams: *Pharmacological and Clinical Studies on Valium (TM.) a New Psychotherapeutic Agent of the Benzodiazepine Class*. Dep. of Pharmacology and Clinical Pharmacology. Hoffmann-La Roche Inc. Nutley 10, New Jersey.
4. Hernández Peon, R. et coll.: *Estudio clínico, electromiográfico y electroencefalográfico sobre las acciones relajante y anticonvulsiva del RO-5-2807. Conferencia tenue au "Congresos Nacional de Ciencias Neurológicas y Psiquiátricas y Latinoamericano de Psiquiatría"*. México, 9-17, noviembre, 1962.

COMENTARIO AL TRABAJO
"EL RO-5-2807 (DIAZEPAM-VALIUM) EN
ANESTESIOLOGIA"*

DR. ENRIQUE GUTIÉRREZ MURILLO

CUANDO SE comenta un trabajo científico y hay paralelismo tanto en el desarrollo como en las conclusiones de quien lo escribe y de quien lo glosa, puede quedar en el ánimo de quien lo escucha la sospecha de que se asistió cuando menos, a la exposición verbal de un acuerdo mutuo. Este riesgo llevo al referirme al trabajo del Dr. Sánchez Hernández.

En efecto, estoy de acuerdo con él en que la anestesia moderna ha dejado de ser la parte de la medicina más empírica y rudimentaria, en donde, por huir de la polifarmacia, se pretendía resolver la compleja reacción orgánica a la agresión quirúrgica con el menor número de sustancias y que ahora ha entrado de lleno en la "fase activa de investigación tanto en el plano de la fisiopatología como en el de la farmacología".

Los anestesiólogos antiguos temen, en el post-operatorio inmediato, el sueño tranquilo y la quietud de los operados, dan la impresión de que les urge que el enfermo se mueva y grite, aunque sufra, tal vez para comprobar el aserto de Leriche, de que el dolor más tolerable es el ajeno.

La evolución postoperatoria que proporciona al operado la anestesia moderna, es otra: sueño tranquilo, ausencia de dolor, prácticamente ausencia de vómitos, todo esto consecuencia de la protección neurovegetativa y del uso atinado de drogas de escasa toxicidad y de actividad selectiva.

Pensamos como el autor, que el RO-5-2807 ó Valium, es una sustancia de indudable utilidad, porque posee por una parte, escasa toxicidad y por otra efecto tranquilizante muy importante aún a dosis bajas. Tiene marcada acción amnésica cuando se administra a dosis de 500 mcg/min.; acción hipnótica ligera desde la dosis de 250 mcg/min. y que va aumentando a medida que la dosis crece.

* Leído por su autor en la sesión ordinaria del 18 de marzo de 1964.

Por último posee acción relajante muscular importante si se administra a dosis masiva y ligera desde las dosis de 250 mcg/min., como hemos podido comprobar por estudios experimentales hechos durante el trabajo de parto.

Nos ha parecido, y en esto quisiéramos contar con la opinión del Dr. Sánchez Hernández, que el Valium eleva el umbral del dolor, al necesitar administrar al paciente, menor cantidad de analgésico y que el Diazepam, a diferencia de su pariente químico el metamino diazepóxido o Librium, se elimina rápidamente, lo que es una ventaja más, pues permite la recuperación de la conciencia poco tiempo después de la operación, manteniendo al enfermo en un estado de indiferencia al medio externo.

Por último queremos recalcar la importancia del uso del Diazepam tanto en el pre-operatorio mediato como en el pre-parto, pues la administración por vía oral en los días anteriores hace que los enfermos lleguen tranquilos al acto quirúrgico, lo que ayuda a obtener una evolución post-operatoria más favorable.