

F. Marsico
F.J. Tendillo
I.A. Gómez de Segura
A.B. Criado
R. Cediell

Un nuevo anestésico intravenoso: propofol. Evaluación clínica y experimental en el perro.

33

Facultad de Veterinaria de Madrid. U.C.M. Servicio Cirugía Experimental.
Hospital La Paz.

Correspondencia:
I.A. Gómez de Segura.
Servicio de Cirugía Experimental. Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28046 Madrid.

RESUMEN

El propofol es un anestésico intravenoso no relacionado químicamente con ningún otro anestésico conocido. La inducción anestésica con propofol es rápida y el mantenimiento puede realizarse, bien mediante infusión continua, bien con dosis de mantenimiento en «bolus», y no presenta efecto acumulativo como ocurre con el tiopental sódico, anestésico muy similar en cuanto a acción anestésica y que sirve de referencia. Puede complementarse con analgésicos opiáceos u óxido nítrico para proporcionar analgesia. Al ser la recuperación anestésica más rápida en comparación con otros agentes anestésicos intravenosos o intramusculares, se reduce la aparición de complicaciones.

PALABRAS CLAVE

Propofol; Anestesia intravenosa; Perro.

ABSTRACT

Propofol is a new intravenous anaesthetic agent chemically unrelated to any other anaesthetic. When propofol is used, anaesthetic induction is fast and maintenance can be achieved by continuous infusion or by incremental doses in «bolus», without the cumulative effect seen with thiopentone, a well known barbiturate with similar anaesthetic activity and used as a reference drug. Complementation with opioids or nitrous oxide can provide adequate analgesia. Compared to other intravenous or intramuscular anaesthetic agents, anaesthetic recovery is fast, reducing the complications associated with more prolonged recoveries.

KEY WORDS

Propofol; Intravenous anaesthesia; Dog.

INTRODUCCION

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un nuevo agente anestésico intravenoso sintetizado en 1975 en Inglaterra⁽¹⁴⁾. Los estudios preliminares realizados en animales (ratón, rata, conejo, gato, cerdo, mono)⁽¹³⁾ permitieron su uso experimental y posteriormente clínico en diversos centros de Inglaterra, Bélgica, Francia, Finlandia, Alemania e Irlanda, incluyendo además del perro o el gato especies como el caballo^(32, 33) o los rumiantes⁽⁴⁴⁾. Actualmente ya ha sido comercializado en varios países, incluido España, bajo el nombre comercial de Diprivan. En la clínica veterinaria tiene la gran ventaja de poder sustituir satisfactoriamente al tiopental sódico en muchos procedimientos diagnósticos y de cirugía menor, especialmente cuando éste último se utiliza erróneamente para el mantenimiento anestésico, como infusión continua o en bolus. Algunos autores consideran que no existe otro anestésico que ofrezca los mismos resultados con las mismas condiciones de seguridad⁽¹¹⁾. La anestesia se produce rápidamente y con una duración similar a la obtenida con el tiopental, aunque menor que con metoxihetal⁽⁴⁰⁾. En el ratón la recuperación es mucho más rápida que la obtenida con tiopental. En el cerdo produce un descenso de la presión arterial media similar al tiopental. Dosis muy elevadas de propofol (20 mg/kg) producen una marcada hipotensión en el gato, aunque no mortal⁽¹³⁾.

Propiedades físico-químicas

Químicamente es un compuesto fenólico de peso molecular 178, no relacionado con ningún otro anestésico conocido. Es muy poco soluble en agua, por lo que gran parte de las investigaciones iniciales se han enfocado hacia la determinación del agente solubilizante más idóneo (Tabla I). Su elevada liposolubilidad favorece su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Es un fármaco estable a temperatura ambiente y no debe ser sometido a temperaturas superiores a 25° C ni ser congelado. Sólo se recomienda su dilución en dextrosa al 5 %.

Propiedades farmacocinéticas

El propofol se distribuye rápidamente a partir

de la sangre con una vida media de distribución de 2-4 minutos. Los resultados farmacocinéticos indican que el propofol se distribuye ampliamente en el perro⁽³⁴⁾, probablemente en 2 compartimentos tisulares diferentes⁽⁴⁰⁾, uno muy perfundido y otro poco perfundido (tejido graso).

El propofol se metaboliza rápidamente, el 88 % de la dosis administrada se excreta por orina como conjugado (40 %), como 4-hidroxi-propofol (60 %) y una mínima cantidad sin modificar (<0,3 %)⁽²⁶⁾.

Propiedades anestésicas

Su acción es similar al tiopental sódico, presentando una inducción rápida, así como un tiempo anestésico corto y dosis dependiente. La aparición de efectos secundarios y complicaciones es también similar, produciendo depresión cardiorespiratoria transitoria dosis-dependiente que puede terminar en apnea e incluso asistolia. A diferencia de los barbitúricos se ha observado en el hombre menores efectos residuales (efecto resaca) y afectación sicomotora postoperatoria. Además, la incidencia de efectos colaterales postoperatorios (p. ej. sopor, náuseas y vómitos) es extremadamente baja⁽⁴⁶⁾.

Inducción anestésica

Cuando se administra el propofol en bolus, la velocidad de inducción anestésica depende de la dosis y de la velocidad a la que se administra la inyección. En cualquier caso la administración previa de un tranquilizante disminuye la dosis necesaria en perros y gatos entre un 25 y un 30 %^(31, 45).

La dosis de inducción es variable, y como en el caso de otros anestésicos inyectables, se deben evaluar las condiciones del animal a anestesiarse. En la bibliografía existente se establecen dosis sin premedicación en perros de 5 mg/kg⁽²²⁾, 5,95 mg/kg⁽⁴⁵⁾, 6,55 mg/kg⁽³¹⁾, 7 mg/kg⁽²²⁾, 6-8 mg/kg⁽¹¹⁾ y en gatos de 8,03 mg/kg⁽³¹⁾. Las dosis con premedica-

Propofol	2 g
Aceite de soja purificado	10 g
Fosfato de huevo purificado	1,20 g
Glicerina	2,25 g
Hidróxido de sodio purificado	6 <pH>8,5
Agua bidestilada	100 ml

Tabla I. Composición del propofol.

ción son de 3 mg/kg⁽⁶⁾ y 4,5 mg/kg en perros⁽³¹⁾ y de 5,97 mg/kg⁽³¹⁾ y 6,8 mg/kg⁽¹⁾ en gatos.

Mantenimiento anestésico

En animales no premedicados y con una única dosis de 5,95 mg/kg el tiempo de anestesia fue de 18 min. La premedicación no parece prolongar el tiempo de anestesia⁽⁴⁵⁾, aunque otros autores indican un alargamiento de este período⁽¹¹⁾. Otros autores han descrito tiempos de recuperación, denominando como tal el tiempo que el animal tarda en adoptar una actitud de alerta y mantenerse de pie, de 23 a 40 minutos en perros y 27 a 38 minutos en gatos⁽³¹⁾.

Una de las grandes ventajas que presenta el propofol con respecto a otros anestésicos como los barbitúricos es la práctica ausencia de efecto acumulativo que permite mantener la anestesia mediante inyecciones repetidas de propofol, o mediante una infusión continua del mismo en un suero, o bien con una bomba de infusión⁽⁴⁾. Hall ha descrito que una dosis de 0,4 mg/kg/min es capaz de mantener una anestesia quirúrgica siendo ésta segura, aunque menos satisfactoria que otra realizada mediante anestesia inhalatoria con la mezcla halotano/óxido nítrico⁽²⁰⁾. Recientemente se han realizado estudios clínicos en pequeños animales en procedimientos quirúrgicos de superficie (350 µg/kg/min), endoscopias (400 µg/kg/min), y radioterapia (200 µg/kg/min). Este estudio se realizó tras la administración de acetilpromacina y una dosis de inducción de 3 mg/kg de propofol, observando que las necesidades de propofol aumentaban en animales jóvenes y eran menores en pacientes geriátricos. La aparición de apnea sólo se produjo en un caso tras la inducción anestésica⁽¹⁰⁾. El mantenimiento anestésico con propofol ha sido descrito como la técnica anestésica de elección en tratamientos de radioterapia tumoral en el gato⁽³⁸⁾.

Recuperación anestésica

Aunque la recuperación anestésica con propofol es rápida, se produce cierto grado de desequilibrio sicomotor en el período postoperatorio inmediato. En cualquier caso la recuperación de las funciones sicomotoras es, al menos, tan rápida como con la utilización de anestésicos como el iso-

flurano, anestésico halogenado inhalatorio caracterizado por una recuperación muy rápida⁽²⁶⁾. En el hombre la recuperación anestésica produce un menor grado de ansiedad, fatiga, confusión y depresión cuando se compara con tiopental sódico⁽²⁹⁾. Otra ventaja de la utilización de este anestésico frente a un barbitúrico tan difundido como el tiopental sódico deriva del efecto antianalgésico postoperatorio descrito para esta droga⁽⁷⁾, inexistente con la utilización de propofol.

Efectos hemodinámicos

Estudios hemodinámicos realizados en perros determinaron que una dosis de 2,5 mg/kg redujo la presión arterial media y el gasto cardíaco, sin afectar la frecuencia cardíaca⁽²⁾. Esta falta de respuesta compensadora del corazón en forma de aumento de la frecuencia cardíaca se diferencia del efecto de la mayoría de los agentes inductores como los barbitúricos y traduciéndose en una reducción del gasto cardíaco. Otros estudios realizados en el cerdo con una dosis de 3,75 mg/kg produjeron un aumento de la frecuencia cardíaca (60 %) y del gasto cardíaco (40 %), con disminución de la presión arterial media (16 %) y la resistencia vascular periférica (33 %) produciéndose el efecto máximo a los 2 minutos postadministración, recuperando los valores basales a los 15-20 minutos⁽¹⁵⁾.

McCollum y Dundee compararon el efecto hemodinámico del propofol (2 y 2,5 mg/kg) frente a una dosis doble de tiopental sódico en bolus (4 y 5 mg/kg), observando la mayor potencia de la primera droga y comprobando que, mientras la frecuencia cardíaca aumenta más con el tiopental sódico (6-9 % frente a 5 %), la presión arterial sistólica disminuyó en mayor grado con la administración de propofol (15-17 % frente a 6-10 %)⁽²⁸⁾. El volumen sistólico y el índice cardíaco también se ven disminuidos con la administración de propofol. El mecanismo no es claro, aunque pueden intervenir un efecto inotrópico negativo y vasodilatador directo, debiendo administrarse con cautela en pacientes hipovolémicos o con insuficiencia ventricular izquierda⁽²⁶⁾. Un estudio reciente realizado en perros hipovolémicos indica que, aunque la presión arterial media disminuye, el índice cardíaco no varía, concluyendo que la perfusión

tisular se mantiene, siendo este fármaco una buena alternativa en estos casos⁽²³⁾.

Efectos respiratorios

La primera consecuencia desfavorable de la administración de propofol en bolus es una importante caída del volumen corriente, normalmente acompañado de taquipnea. Puede desembocar en apnea, siempre por períodos cortos de tiempo (menores de 45-60 s)⁽²⁶⁾, aunque se han observado períodos de hasta 3 minutos. En la aparición de esta complicación intervienen factores tales como la premedicación, la velocidad de administración, la dosis, hiperventilación o hiperoxia (por administración de 100 % O₂)⁽¹⁶⁾. Los efectos respiratorios de la administración en infusión continua de propofol son menores aunque igualmente dosis dependientes⁽¹⁶⁾.

Comparativamente con el tiopental sódico los efectos respiratorios son muy similares aunque quizás con una mayor disminución de la capacidad residual funcional observada con el propofol⁽¹⁸⁾. En el gato se ha observado una disminución significativa de la frecuencia respiratoria⁽¹⁾.

Indicaciones quirúrgicas

El propofol parece ser una buena alternativa a otros agentes intravenosos como inductor anestésico previo al mantenimiento con anestesia inhalatoria con halotano o isoflurano, observándose incluso recuperaciones más rápidas que con aquéllos⁽²¹⁾.

Aunque no existe suficiente información, el propofol parece ser adecuado en procedimientos quirúrgicos tales como neurocirugía⁽³⁷⁾, al no elevar la presión intracraneal y haberse observado efectos protectores sobre el cerebro⁽⁸⁾, o cirugía oftálmica, dado que antagoniza el aumento de la presión intraocular que se produce tras la intubación o la administración de relajantes musculares⁽¹⁹⁾. El propofol parece ser más eficaz que los barbitúricos a la hora de abolir las alteraciones hemodinámicas derivadas de la intubación.

Por tanto, el propofol no presenta desventajas cuando se compara con otros anestésicos intravenosos o inhalatorios en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, y produce una recuperación más rápida en la mayor parte de los casos, acom-

pañada, según algunos autores, y referido principalmente al hombre, de una buena «calidad» de la recuperación⁽²⁷⁾.

Una de las indicaciones más apropiadas del propofol es la cirugía menor, y en general cualquier procedimiento quirúrgico de corta duración^(31, 45), en los que una rápida y buena recuperación, reducen la incidencia de complicaciones en el postoperatorio y, desde el punto de vista práctico, favorecen la devolución del animal a su propietario. Incluso, comparado con un anestésico caracterizado por una recuperación muy rápida como el isoflurano, se produce una mejor recuperación sicomoratoria tras una anestesia con propofol⁽³⁰⁾.

Cuando se administra como único anestésico (anestesia intravenosa total) en cirugía mayor se obtiene una «adecuada» o «buena» anestesia en un porcentaje muy elevado de casos, incluso en períodos quirúrgicos de hasta 3 horas⁽¹⁷⁾, pero debe tenerse en cuenta que la analgesia producida por el propofol es prácticamente nula, así como la relajación muscular, recomendándose en intervenciones poco dolorosas en el caso de ser el único agente anestésico utilizado. El mantenimiento anestésico mediante infusión continua ha sido descrita tanto en el hombre⁽³⁵⁾ como en el perro⁽²⁰⁾ y en el gato⁽³⁸⁾ en la práctica clínica.

La asociación de propofol con un analgésico potente de tipo opiáceo parece ser una adecuada alternativa a otras técnicas de anestesia equilibrada⁽³⁶⁾, todas ellas basadas en la administración de fármacos de acción específica, un hipnótico (barbitúrico, propofol, etc.), un analgésico (opiáceos de corta duración) y, en caso de disponer de un equipo de ventilación controlada, de paralizantes musculares (succinilcolina, vecuronio, pancuronio, etc.). En cualquier caso estas técnicas sólo se han desarrollado clínicamente en el hombre⁽²⁴⁾ y no existe información similar en el perro o en el gato a excepción de estudios experimentales^(5, 9).

Efectos secundarios o adversos

Uno de los primeros efectos adversos observados fue la aparición de dolor en el punto de administración, aunque la incidencia de flebitis, tromboflebitis o necrosis es mínima⁽⁴²⁾.

Otros efectos secundarios producidos tras la inducción con propofol son de tipo excitatorio (mo-

vimientos, mioclonias, etc.) y respiratorio (depresión y apnea).

Dentro del sistema cardiovascular, ya hemos indicado los efectos depresores de propofol, similares al tiopental sódico, siendo la hipotensión y la bradicardia los efectos más marcados. Raramente aparecen casos de bradicardia asociados con estimulación vagal, aunque sí se ha descrito una elevada potenciación de este efecto en el perro tras la administración de analgésicos opiáceos como el alfentanilo, pero que pueden ser contrarrestados en todos los casos con la adición de atropina⁽⁹⁾. Otros estudios clínicos y experimentales indican la aparición de taquicardia inmediatamente después de la administración de propofol^(6, 10).

Geriatría - Neonatología - Pediatría

Se ha observado que la sensibilidad al propofol está aumentada en pacientes geriátricos⁽¹⁰⁾, posiblemente debido a la reducción del flujo sanguíneo hepático que se produce con el aumento de la edad⁽¹²⁾. No se han observado diferencias en las características cinéticas de propofol en pediatría a excepción de un estudio clínico realizado recientemente en el perro⁽¹⁰⁾ que indica una menor sensibilidad de los animales jóvenes al propofol.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal sólo reduce levemente el aclaramiento renal. La insuficiencia hepática tampoco produce alteraciones farmacocinéticas significativas comparadas con un animal sano, sugiriendo un metabolismo extrahepático que compensa la deficiencia hepática⁽⁴¹⁾ y que se ha estimado en un 56 % del aclaramiento sistémico total a la primera hora de la administración de la dosis intravenosa en el hombre⁽²⁵⁾. En la oveja se han observado resultados similares⁽³⁹⁾.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio se establecieron dos estudios, uno experimental de evaluación preliminar del fármaco y otro clínico de aplicación en la clínica quirúrgica de la Facultad de Veterinaria de Madrid.

Estudio experimental

Se administró una única dosis a un grupo de perros (n=5) no premedicados, determinando, mediante técnicas no invasivas, los parámetros de frecuencias cardíaca y respiratoria a los 0, 5 y 10 minutos, así como el tiempo de apertura del ojo y de incorporación. No se realizó ningún procedimiento quirúrgico ni diagnóstico en este grupo de estudio.

Estudio clínico

Se establecieron aleatoriamente dos grupos de animales de ambos sexos, sometidos a cirugía general con anestesia inhalatoria con isoflurano o halotano mediante un circuito semicerrado o Bain. El tipo de cirugía elegido no incluyó traumatología ni cirugía torácica, y sí fundamentalmente cirugía de la cavidad abdominal, en especial procedimientos ginecológicos. Los criterios de selección del circuito se basaron en el peso del animal, recomendándose el circuito semicerrado en animales de más de 15 kg de peso. Al primer grupo de estudio se le administró propofol i.v. como agente inductor. En el segundo grupo, considerado como control, se administró tiopental sódico i.v. como agente de inducción. Posteriormente se procedió a la intubación del animal conectándose al circuito anestésico. Se realizó el mantenimiento rutinario con anestésicos inhalatorios. Todos los animales fueron premedicados con propionilpromacina (combelen) a dosis de 0,15-0,3 mg/kg i.m. Se estableció una relación entre las dosis del inductor anestésico y el tranquilizante, desechando aquellas relaciones que se alejaron de la media. La administración de atropina sólo se realizó en 5 casos a dosis de 0,05 mg/kg, excluyéndose los datos obtenidos de frecuencia cardíaca del estudio. En todos los casos se realizaron monitorizaciones rutinarias de frecuencia cardíaca y respiratoria, utilizando un fonendoscopio esofágico durante el peroperatorio, así como la calidad del pulso arterial. Las dosis calculadas inicialmente fueron de 5 mg/kg en el grupo de Propofol y de 10 mg/kg en el grupo de Tiopental sódico. La dosis necesaria del agente inductor se realizó basándose en la respuesta del animal de forma que el 50 %-60 % de la dosis calculada se administró en «bolus» y el resto a demanda, estableciendo diferentes do-

38

sis de inducción en cada caso. Los criterios de dosificación se basaron en la respuesta del animal de relajación de mandíbula y facilidad de intubación (ausencia de tos o de reflejo deglutorio). El mantenimiento anestésico mínimo fue de $1 \times \text{CAM}$ (Concentración Alveolar Mínima) aumentándose según las necesidades de cada caso.

En todos los casos se establecieron los tiempos de anestesia y de extubación. Cuando se consideró oportuno se administró dipirone magnésica como analgésico postoperatorio. En ningún caso fue necesaria la administración de analgésicos opiáceos pre, per o postoperatoriamente.

El estudio estadístico de los datos se realizó mediante el programa «Statgraphics» vs 2.0 estableciendo la prueba de la «T» de Student de comparación de medias, considerando significativa la diferencia cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Estudio experimental

Los perros utilizados (peso: $9 \pm 1,4$ kg) fueron anestesiados con una dosis media de $9,4 \pm 3,1$ mg/kg. El tiempo transcurrido desde la administración intravenosa del fármaco hasta la apertura del ojo fue de $16,5 \pm 0,6$ minutos y el tiempo transcurrido hasta la incorporación de los mismos fue de $26 \pm 1,8$ minutos. En la Tabla II aparecen los valores medios de frecuencia cardíaca y respiratoria obtenidos en el momento de la administración del anestésico (minuto 0) y a los 5 y 10 minutos. No

*	Min. 0 (Administración)	Min. 5	Min. 10
Frecuencia cardíaca	$96,5 \pm 16,4$	$128,5 \pm 4,4$	$108,5 \pm 4,2$
Frecuencia respiratoria	$16,3 \pm 2,6$	$8,2 \pm 2,6$	13 ± 2

* Se compararon todos los valores basales (min. 0) con los valores obtenidos en el minuto 5 y en el minuto 10, determinándose diferencias significativas entre todos ellos a excepción de la frecuencia cardíaca entre el minuto 0 y el minuto 10.

Tabla II. Frecuencias cardíaca y respiratoria tras la administración de propofol en bolus.

se tomaron valores posteriores al inicio de la recuperación del animal.

Estudio clínico

Los animales estudiados tienen un peso comprendido entre los 6,5 kg y los 45,5 kg, siendo el peso medio en el grupo de Propofol ($n = 23$) de $17,9 \pm 10,3$ kg (edad media $7,7 \pm 3,4$ años) y en el grupo de Tiopental sódico ($n = 21$) de $24,1 \pm 10,8$ kg (edad media $5,9 \pm 4,5$ años). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el peso ni en la edad de los animales, estableciéndose la homogeneidad de la muestra estudiada. La duración media del procedimiento quirúrgico del grupo de propofol fue superior a la del grupo de Tiopental sódico ($95,3 \pm 39,5$ frente a $66,6 \pm 23,5$) ($p < 0,05$). Tampoco se observaron diferencias significativas en las dosis de propionilpromacina administradas, siendo de $0,25 \pm 0,056$ y $0,26 \pm 0,064$ mg/kg en los grupos de propofol y Tiopental sódico, respectivamente.

La relación media entre las dosis de inducción y premedicación fue similar, $13,8 \pm 4,6$ en el grupo de propofol frente a $30,8 \pm 9,8$ del grupo de tiopental, teniendo en cuenta que la dosis de propofol es aproximadamente la mitad de la de Tiopental sódico.

Propofol: La dosis media de inducción fue de $3,44 \pm 0,85$ mg/kg (rango: 2,22-4,71 mg/kg). La intubación endotraqueal no presentó complicaciones. Se presentaron 2 casos de apnea temporal (< 60 s), siendo la dosis media superior a la media del estudio (3,9 mg/kg). Una vez suspendida la administración del anestésico halogenado, la extubación se produjo a los $5,8 \pm 1,9$ minutos.

La frecuencia cardíaca descendió desde el valor preanestésico (133 ± 22 puls/min), siendo en el minuto 0 de 121 ± 23 puls/min y en el minuto 15 postinducción de 111 ± 23 puls/min. La frecuencia respiratoria descendió de forma similar, siendo superior la frecuencia preinducción (23 ± 10 resp/min) y la menor la determinada a los 15 minutos (18 ± 9 resp/min). La frecuencia respiratoria en el minuto 0 fue de 22 ± 8 resp/min.

Tiopental sódico: La dosis media de inducción fue de $8,2 \pm 2,7$ mg/kg (4,7-13,3 mg/kg). La compli-

cación más frecuente fue la apnea temporal (<60 s) en 5 casos. Una vez suspendida la administración del anestésico halogenado, la extubación se produjo a los 16,2±8,9 minutos.

De forma similar a los valores observados en el grupo de propofol, la frecuencia cardíaca descendió desde el valor preanestésico (136±24 puls/min) y en el minuto 0 de 119±19 puls/min y en el minuto 15 postinducción de 105±23 puls/min. La frecuencia respiratoria también descendió, siendo superior la frecuencia preinducción (24±10 resp/min) y la menor la determinada a los 15 minutos (18±7 resp/min). La frecuencia respiratoria en el minuto 0 fue de 18±5 resp/min. Estableciendo comparaciones entre los mismos tiempos, no se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las frecuencias, cardíaca y respiratoria, de un grupo y otro.

DISCUSION

La utilización de un hipnótico como agente inductor de la anestesia es una de las técnicas más difundidas y seguras, tanto en cirugía humana como veterinaria. En un porcentaje muy elevado de casos los barbitúricos son los agentes inductores de elección, siendo una de las principales líneas de investigación farmacológica el desarrollo de nuevos inductores anestésicos con menores efectos secundarios y mayor seguridad de empleo, es decir, el anestésico idóneo.

Las principales ventajas que posee el propofol frente a barbitúricos de acción ultracorta ampliamente difundidos como el tiopental sódico en Europa o el tiamilal sódico en Estados Unidos, radican fundamentalmente en su bajo efecto acumulativo. Otras ventajas antes indicadas incluyen su baja acción irritante y su mayor estabilidad en solución. En cualquier caso los efectos depresores sobre el sistema cardiovascular y respiratorio son similares.

El Tiopental sódico puede considerarse el fármaco de referencia a la hora de evaluar las características, no sólo del propofol, sino de cualquier nuevo inductor anestésico de acción ultracorta. En el hombre y en los países sajones también se han establecido comparaciones con el barbitúrico metohexal y el etomidato⁽³⁾. En España el estudio

clínico en el hombre de este fármaco ha sido publicado recientemente por la Revista Española de Anestesia y Reanimación (vol. 38 (3) - Mayo-Junio 1991) estableciendo un estudio multicéntrico en diferentes centros hospitalarios del país.

La administración de propofol sin premedicación resulta muy adecuada en procedimientos diagnósticos como radiología o exámenes ginecológicos, así como procedimientos quirúrgicos menores (punción de abscesos...), en los cuales es preferible una recuperación rápida del animal, reduciendo las complicaciones y costes asociados a recuperaciones prolongadas⁽¹¹⁾. En estos casos dosis de 6-10 mg/kg en el perro resultan satisfactorias, obteniendo un período anestésico de 10-20 minutos de duración. Quizás la mayor ventaja provenga de su bajo efecto acumulativo, de forma que el alargamiento del procedimiento diagnóstico o quirúrgico mediante dosis repetidas de propofol no implica un alargamiento, o este es mínimo, de la recuperación. La serie experimental realizada en este trabajo puede considerarse adecuada para este tipo de procedimientos en los que no se exige una analgesia de gran potencia y basados en otros trabajos experimentales y clínicos, la administración posterior bien en forma de bolus o en infusión continua no presenta las complicaciones observadas con otros barbitúricos. Para el mantenimiento anestésico con propofol en forma de bolus y en el hombre, se ha recomendado la administración de 1/4 de la dosis de inducción a los 2 minutos postinducción y el resto a demanda⁽³⁾.

La dosis de inducción del propofol previa tranquilización del animal se reduce en un 30-50 % dependiendo del tranquilizante y dosis del mismo utilizado. La dosis media observada por nosotros en el perro es menor que la encontrada en la mayoría de los estudios clínicos publicados⁽³¹⁾, aunque no difiere significativamente y depende en gran medida del estado previo del animal y probablemente de la dosis de tranquilizante utilizada (0,25 mg/kg), pero que consideramos más adecuada en la práctica clínica y en animales sanos y sin compromiso cardiovascular.

Desde el punto de vista clínico y en procedimientos quirúrgicos mayores en los que normalmente se administra un agente inductor seguido de un mantenimiento a base de agentes halogenados por vía inhalatoria la ventaja más notable

observada es la reducción de los tiempos de extubación e incorporación del animal independientemente del agente halogenado, aunque debido a las características físico-químicas de estos compuestos, la recuperación tras la administración de halotano fue más prolongada que con isoflurano. La duración del período quirúrgico también influye en los tiempos de recuperación proporcionalmente, de forma que los resultados obtenidos en este trabajo pueden verse modificados, en gran medida, en función de estos dos parámetros. Resultados similares también han sido evidenciados en el hombre⁽²⁷⁾.

Desde el punto de vista del sistema cardiovascular, no se ha podido observar un efecto bradicardizante significativo del propofol, aunque los valores medios descienden durante los primeros 15 minutos. Por el contrario, existen autores que indican la aparición de taquicardia tras la administración de propofol^(6, 10). La bradicardia observada por otros autores puede atribuirse al efecto sinérgico⁽⁹⁾, antes aludido, con otros agentes como los opiáceos y que no fueron administrados en nuestra serie clínica. En nuestro estudio clínico también debe considerarse la potenciación del efecto depresor cardiovascular de los agentes halogenados. Otros fármacos que clásicamente inducen bradicardia como la medetomidina (adrenérgico α_2 similar a la xilacina) no producen potenciación de este efecto tras la administración de propofol en el perro⁽⁴³⁾. En el gato tampoco han sido observadas alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca durante la inducción y el mantenimiento anestésico con propofol⁽¹⁾.

La aparición de apnea es quizás la complicación más frecuente que aparece tanto tras la administración de un barbitúrico como de propofol. La apnea es siempre reversible y dura normalmente menos de 60 s, no requiriendo más que la insuflación de los pulmones mediante un ambú, el balón del circuito anestésico o un ventilador mecánico. En cualquier caso se considera la intubación como un procedimiento rutinario y que en estos

casos facilita la reversión de la apnea o de las complicaciones que se puedan derivar de la misma. La administración lenta del agente inductor reduce la aparición de apnea, pero puede aumentar la dosis necesaria para conseguir el efecto deseado. En todos los casos se produce depresión respiratoria con disminución del volumen corriente. No existen diferencias entre ambos grupos en la frecuencia respiratoria estableciendo un efecto similar del propofol y del tiopental sódico y que se traduce en una reducción de la misma.

CONCLUSIONES

El propofol resulta una buena alternativa, en la inducción y mantenimiento anestésicos, a la utilización de tiopental sódico, muy difundido en las clínicas veterinarias, aunque su utilización crecerá de forma paulatina y probablemente coexistan ambos fármacos como agentes inductores de la anestesia. Entre las ventajas que presenta, comparado con este último fármaco, destacan una inducción rápida y su acumulación prácticamente nula. Esta característica permite el mantenimiento anestésico en cirugía mayor, bien administrado en infusión continua, o bien en bolus, sin una recuperación prolongada como ocurre con el tiopental sódico. En cirugía menor y en algunos procedimientos diagnósticos, el propofol se presenta como una droga muy adecuada, en la que una rápida y buena recuperación favorecen la devolución del animal a su dueño y disminuyen la incidencia de complicaciones en el período postoperatorio inmediato. Otra ventaja radica en la ausencia de irritación, y posterior necrosis tisular, tras la inyección perivascular. Probablemente el único inconveniente del propofol radique en su mayor costo cuando se compara con el tiopental sódico.

La aparición del propofol en el mercado español supone una mejora considerable al permitir otra opción frente al limitado número de anestésicos intravenosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breatley, J.C., Kellagher, R.E.B., Hall, L.W. Propofol anesthesia in cats. *J. Small Anim. Pract.* 29: 315-322, 1988.

2. Brüssel, T., Vigfusson, G., Luukenheimer, P., Theissen, J., Lawin, P. Influence of diprivan and etomidate on cardiodynamic parame-

- ters in the dog. 7th European Congress of Anaesthesiology. Vienna, 7-13 September, 1986.
3. Carrasco, M.S., Segura, D., Marengo, M.L., Martín, M.L. Propofol: un agente anestésico intravenoso nuevo. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 38: 173-181, 1991.
 4. Chambers, J.P. Propofol anaesthesia in dogs. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 15: 135, 1988.
 5. Chambers, J.P. Induction of anaesthesia in dogs with alfentanil and propofol. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 16: 14-17, 1989.
 6. Cullen, L.K., Reynoldson, J.A., Black, G.N. Medetomidine, Xylazine or nil premedication before propofol anaesthesia in dogs. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 41, 1991.
 7. Dundee, J.W., Moore, J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia I: the effect of thiopentone and pentobarbitone. *Br. J. Anaesth.* 32: 407-414, 1960.
 8. Farling, P.A. Intravenous anaesthetics. En: W. Fitch. *Neurosurgical anaesthesia and neurological disease. Current Opinion in Anaesthesiology* 3: 689-693, 1990.
 9. Flecknell, P.A., Kirk, A.J.B., Fox, C.E., Dark, J.H. Long-term anaesthesia with propofol and alfentanil in the dog and its partial reversal with nalbuphine. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 17: 11-16, 1990.
 10. Fonda, D. Continuous infusion anaesthesia with propofol in dogs: Clinically optimized dosages. *Proc. 4th International congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 43, 1991.
 11. Genevois, J.P., Fau, D., Fieni, F., Tainturier, D., Hosseinzadeh, G., Guyonnet, V. Utilisation chez le chien d'un nouvel anesthésique: le propofol. 1 Resultats après injection d'une dose unique de produit. *Revue Méd. Vét.* 139: 1119-1123, 1988.
 12. George, C.F. Drug kinetics and hepatic blood flow. *Clinical Pharmacokinetics* 4: 433-448, 1979.
 13. Glen, J.B. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35.868. *Br. J. Anaesth.* 52: 731-742, 1980.
 14. Glen, J.B. The discovery and development of ICI 35.868, a new intravenous anesthetic. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 10 (Supp): 201-203, 1985.
 15. Glen, J.B., Hunter, S.C. «Diprivan»: an update. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 12: 40-47, 1984.
 16. Goodman, N.W., Black, A.M.S., Carter, J.A. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. *Br. J. Anaesth.* 59: 1497-1503, 1987.
 17. de Grood, P.M.R.M., Ruys, A.H.C., van Egmond, J., Booijs, L.H.D.J., Crul, J.F. Propofol («Diprivan») emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgraduate Medical Journal* 61: 65-69, 1985.
 18. Grounds, R.M., Maxwell, D.L., Taylor, M.B., Aber, V., Royston, D. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. *Br. J. Anaesth.* 59: 1098-1102, 1987.
 19. Guedes, Y., Rakotoschano, J.C., Leveque, M., Mimouni, F., Egrettau, J.P. Changes in intra-ocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 43: 58-60, 1988.
 20. Hall, L.W., Chambers, J.P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 28: 623-637, 1987.
 21. Handel, I.G., Weaver, B.M.Q., Staddon, G.E., Cruz Madorran, J.I. Observation on the pharmacokinetics of propofol in sheep. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 39, 1991.
 22. Holzchuh, M.P., Fantone, D.T., Cortopassi, S.R.G. Study of intravenous anaesthesia in dogs with use of propofol. Effects on arterial pressure and heart rate. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 42, 1991.
 23. Ilkiw, J.E., Haskins, S., Pascoe, P.J., Patz, J. Cardiopulmonary effects following administration of propofol to hypovolemic dogs. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 44, 1991.
 24. Kay, B. Propofol and alfentanil infusion. A comparison with methohexitone and alfentanil for major surgery. *Anaesthesia* 41: 589-595, 1986.
 25. Lange, H., Stephan, H., Rieke, H., Kellerman, M., Sonntag, H., Bircher, J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* 64: 563-570, 1990.
 26. Langley, M.S., Heel, R.C. Propofol - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use an intravenous anaesthetic. *Drugs* 35: 334-372, 1988.
 27. Mackenzie, N., Grant, I.S. Comparison of the new emulsion formulations of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br. J. Anaesth.* 57: 725-731, 1985.
 28. McCollum, J.S.C., Dundee, J.W., Carlisle, R.J.T. Premedication: effect on induction of anaesthesia with propofol. *Br. J. Anaesth.* 58: 1330, 1986.
 29. McDonald, N.J., Mannion, D., Lee, P., O'Toole, D.P., O'Boyle, C., Keane, P.K. Mood evaluation and outpatient anaesthesia. *Anaesthesia* 43: 68-69, 1988.
 30. Milling, K.R., O'Toole, D.P., Howe, H.P., Cooper, J.C., Dundee, J.W. Recovery from outpatient anaesthesia: a comparison of incremental propofol and propofol-isoflurane. *Br. J. Anaesth.* 59: 1111-1114, 1987.
 31. Morgan, D.W.T., Legge, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet. Rec.* 124: 31-33, 1989.
 32. Nolan, A. Disopropofol anaesthesia in horses - a preliminary report. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 15 (Supp): 204-208, 1985.
 33. Nolan, A.M., Hall, L.W. Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. *Equine Vet. J.* 17: 394-398, 1985.
 34. Nolan, A., Reid, J. A pharmacokinetic study of propofol in the dog. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 40, 1991.
 35. O'Callaghan, A.C., Normandale, J.P., Grundy, E.M., Lumley, J., Morgan, M. Continuous intravenous infusion of disopropofol (ICI 35868, Diprivan): comparison with althesin to cover surgery under local analgesia. *Anaesthesia* 37: 295-300, 1982.
 36. Raftery, S. Total intravenous anaesthesia. En: D. Lundberg. *Anaesthetics. Current Opinion in Anaesthesiology* 4: 522-529, 1991.
 37. Ravussin, P., Guinard, J.P., Ralley, F., Thorin, D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 43: 37-41, 1988.
 38. Reynolds, W.T. Anaesthesia of the cat for radiation therapy. *Proc. 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia.* p. 45, 1991.
 39. Sear, J.W., Foex, P. ¿Constituye el propofol el agente anestésico ideal de los noventa? *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 38: 139-140, 1991.
 40. Sebel, P.S., Lowdon, J.D. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 71: 270-277, 1989.
 41. Sevin, F., Haberer, J.P., Cockshott, I.D., Farinott, R., Desmonts, J.M. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 65: 554, 1987.
 42. Stark, R.D., Binks, S.M., Dutka, V.N., O'Connor, K.M., Arnstein, M.J.A., Glen, J.B. A review of the safety and tolerance of propofol (diprivan). *Postgraduate medical journal* 61: 152-156, 1985.
 43. Vainio, O., Vaha-Vahe, T. Propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. 2nd European Symposium of Veterinary Anaesthesia, p. 21, 1990.
 44. Waterman, A.E. use of propofol in sheep. *Vet. Rec.* 122: 260, 1988.
 45. Watkins, S.B., Hall, L.W., Clarke, K.W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet. Rec.* 120: 326-329, 1987.
 46. White, P.F. Farmacología clínica de los fármacos inductores intravenosos. En: Lebowitz, P.W. *Anestesia en el paciente geriátrico. Clínica anestesiológica* 12 (4): 4-10, 1990.