

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Veterinària
Departament de Medicina i Cirurgia Animals

**ADMINISTRACIÓN DE PROPOFOL (2,6-
DIISOPROPILFENOL) EN OVEJAS GESTANTES A
TÉRMINO.
ESTUDIO DEL PASO PLACENTARIO, FARMACOCINÉTICA
Y EFECTOS CARDIOVASCULARES, RESPIRATORIOS Y
DEL EQUILIBRIO ÁCIDO- BASE EN LAS MADRES Y SUS
FETOS.**

TRABAJO REALIZADO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN VETERINARIA
PRESENTADO POR **ANNA ANDALUZ**
DIRIGIDO POR **FÉLIX GARCÍA**

Félix García Arnas, profesor titular del Departament de Medicina i Cirurgia Animals de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada “*Administración de propofol (2,6- diisopropilfenol) en ovejas gestantes a término. Estudio del paso placentario, farmacocinética y efectos cardiovasculares, respiratorios y del equilibrio ácido- base en las madres y sus fetos*”, la memoria de la cual es presentada por Anna Andaluz para optar al grado de doctor en veterinaria, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

Bellaterra, 6 de Noviembre del 2003

Índice

	Página
<i>Agradecimientos</i>	1
<i>1. Introducción</i>	4
<i>2. Revisión Bibliográfica</i>	8
<i>2.1. Propofol</i>	9
2.1.1. Generalidades	9
2.1.2. Estudios Farmacocinéticos	11
2.1.3. Mecanismo de acción	17
2.1.4. Dosificación	20
2.1.5. Efectos adversos del propofol	22
<i>2.2. Paso Placentario de las sustancias</i>	29
2.2.1. Introducción	29
2.2.2. Mecanismos del paso placentario	29
2.2.3. Transferencia dependiente de flujo sanguíneo y dependiente de permeabilidad	33
2.2.4. Factores que afectan al paso placentario de sustancias	35
2.2.5. Anatomía comparada	40
<i>2.3. Cambios fisiológicos durante la gestación</i>	44
2.3.1. Introducción	44
2.3.2. Sistema cardiovascular	46
2.3.3. Sistema respiratorio	48
2.3.4. Sistema gastrointestinal	49

2.3.5. Sistema hepático	50
2.3.6. Sistema renal	51
3. Procedimiento experimental	52
3.1. Elección de la especie	53
3.2. Objetivos	56
3.3. Farmacocinética del propofol en ovejas y sus fetos	61
3.3.1. Material y métodos	62
- Fármacos y reactivos	62
- Procedimiento quirúrgico	63
- Procedimiento experimental	64
- Análisis estadístico	67
3.3.2. Resultados	68
3.3.3. Discusión	74
3.4. Efectos cardiovasculares en fetos ovinos y sus madres durante la anestesia con propofol	80
3.4.1. Material y métodos	81
- Drogas y reactivos	81
- Procedimiento quirúrgico	81
- Procedimiento experimental	83
- Análisis estadísticos	85
3.4.2. Resultados	86
3.4.3. Discusión	94
3.5. Anexo: Imágenes fotográficas procedimiento experimental	100

3.5.1. Preparación anestésica	101
3.5.2. Preparación quirúrgica madres	103
3.5.3. Preparación quirúrgica fetos	105
3.5.4. Fase experimental	113
4. Conclusiones	114
5. Bibliografía	117

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincera y profunda gratitud a todas aquellas personas que mediante su apoyo y amistad han posibilitado la realización de este trabajo ya que sin su ayuda hubiese sido difícil llevarlo a cabo:

Al profesor Félix García, Director de la tesis, por su paciencia, confianza y amistad. Sin su ayuda y dedicación no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A mis compañeros y amigos del Departament de Medicina y Cirurgia Animals por sus ánimos y apoyo durante el procedimiento experimental. De forma especial a Josep M. Tusell, Jordi Miñana y Olga Trasserra por la amistad que hemos compartido durante todos estos años, la que deseo que sea para siempre.

A todos los alumnos internos que durante estos años han prestado su colaboración en el Departament de Medicina y Cirurgia Animals, por su ayuda y amistad.

A todo el personal del Hospital Clínico Veterinario, por haberme ofrecido sus instalaciones e infraestructura. En especial a Carmen Núñez por su paciencia y amabilidad en toda ocasión.

A Marga Arboix y Carles Cristofol por sus consejos y colaboración durante la realización de las farmacocinéticas.

A todo el equipo de Camps i Granjes Experimentals de la UAB, por su buena disposición por colaborar en todo lo posible.

A la empresa Tecnología Médica y Veterinaria, en especial a Jordi Cleries por su confianza y disposición.

A la empresa B. Braun por su colaboración durante el procedimiento experimental.

A mis padres, hermano y a Mateo. Por la paciencia y apoyo incondicional que han tenido durante el transcurso de un estudio que parecía no acabar. Por soportar mis caídas de ánimo y a mi falta de tiempo por llevar una vida ordenada.

A todos mis compañeros y amigos de dentro y fuera de la facultad, por haberme apoyado en todo momento. Por sus ánimos en las distintas etapas del estudio.

A la Universitat Autònoma de Barcelona, por la beca que me otorgó, la cual me permitió entrar en el mundo de la investigación y realizar un trabajo que no hubiese sido posible de otra forma.

A todos ellos: Muchas gracias

1. Introducción

La anestesia de pacientes gestantes es, por el momento, una práctica poco habitual que se limita a procedimientos de urgencia que pongan en peligro la vida de la madre o para la realización de una cesárea. Esto es así debido a que en la anestesia de dichos pacientes no solo hay que tener en cuenta a una madre, que debido a los cambios fisiológicos de la gestación responderá de una forma distinta a la anestesia, sino también al feto del cual debemos asegurar su viabilidad.

No obstante, la cirugía fetal ha sufrido un importante avance, siendo cada vez más las malformaciones fetales que se intentan solucionar de forma “intrauterina”. Este sería el caso de patologías tales como las hernias diafragmáticas, labio leporino o resoluciones de bridas amnióticas. En la actualidad se están realizando importantes avances para la solución de estas patologías a través de la fetoscopia en estadios de gestación tempranos. Estos procedimientos suponen ciertas ventajas respecto a la cirugía extrauterina, realizada en neonatos, ya que en edad fetal las heridas se reparan sin cicatriz, no hay respuesta inflamatoria ni neovascularización sino una reparación ad integrum con migración epitelial. Así pues hemos visto como la necesidad de realizar anestésicos en pacientes gestantes ha incrementado en los últimos años y seguirá incrementando a medida que la viabilidad de las técnicas de reparación intrauterina aumenten.

Desafortunadamente poco se conoce del paso placentario de los anestésicos más usados así como de sus efectos en el feto. Debemos buscar aquellas técnicas anestésicas que permitan un correcto plano anestésico de la madre, con la mínima depresión de los fetos, para que estos puedan recuperar lo antes posible sus constantes vitales. Existen distintos protocolos anestésicos descritos para la anestesia de pacientes

gestantes entre los que destacan el uso de la anestesia epidural y la anestesia general con anestésicos volátiles (lo más frecuente) o con agentes inyectables. Por lo que refiere a la anestesia epidural cabe destacar que aunque pueda ser la más favorable ya que no deprime a los fetos solo es útil para procedimientos del tercio posterior, siendo inviable para cirugías que requieran la anestesia de zonas craneales. Por lo que refiere a la anestesia general hay que tener en cuenta que todos los fármacos que se administran en el paciente gestante, ya sean agentes volátiles como inyectables cruzarán la placenta y llegarán al feto. Haciendo una recopilación rápida de las sustancias más utilizadas habitualmente en anestesia podemos ver como la mayoría de ellas tienen efectos más o menos importantes sobre el feto. El diazepam es una de las sustancias que más rápidamente cruza la placenta. La ketamina, además de cruzar la placenta y producir depresión en el neonato, aumenta el tono uterino, produce vasoconstricción y disminuye el flujo sanguíneo en el útero causando hipoxia fetal. El tiopental se ha descrito como un gran depresor de la función cardiovascular pudiendo alterar gravemente la viabilidad de los fetos. Los agentes inhalatorios, aunque también tienen capacidad de difundirse a través de la placenta parecen tener menos efectos sobre el feto, ya que tras la liberación de los fetos durante una cesárea aparecen menos deprimidos y se recuperan por completo con mayor facilidad.

El propofol es un agente anestésico introducido hace relativamente poco en la anestesia general pero que, debido a sus cualidades anestésicas, su uso se ha extendido ampliamente en todos los campos de la anestesia, convirtiéndose en uno de los componentes principales de muchos de los protocolos usados en medicina humana. Su uso durante anestесias en cesáreas está ampliamente descrito y aunque su paso placentario ha sido demostrado mediante la toma de muestras de sangre en neonatos

poco se conoce acerca de su farmacocinética en animales gestantes y fetos así como sus efectos sobre las constantes vitales de madre y fetos.

La finalidad principal del presente estudio es conocer el efecto del propofol sobre ovejas gestantes y sus fetos para poder extrapolarlo a la especie humana.

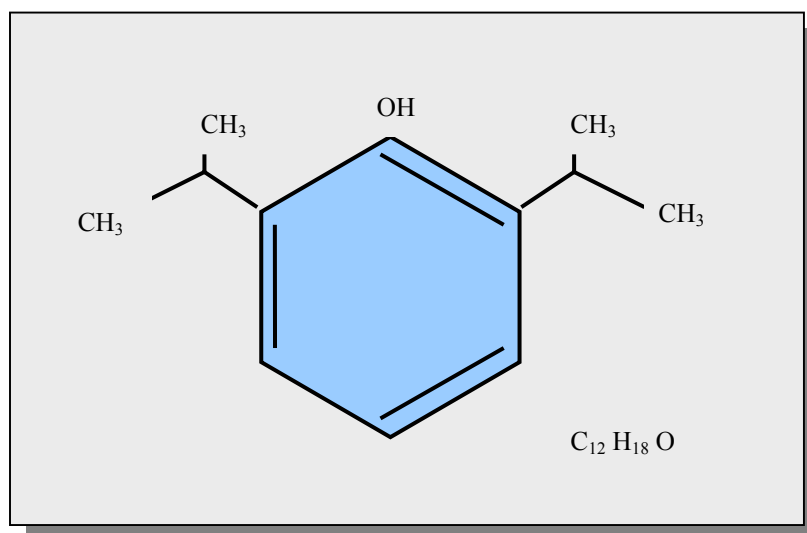
2. Revisión Bibliográfica

2.1 PROPOFOL

2.1.1. GENERALIDADES

El propofol o 2,6- diisopropilfenol (Figura 1) es un agente anestésico inyectable que apareció en los años 70. Se trata de un agente fenólico de peso molecular 178.

Fig. 1: Estructura molecular del propofol



A temperatura ambiente es un aceite insoluble en soluciones acuosas aunque liposoluble, por lo que inicialmente se formuló usando el Cremoforo, aceite de castor, en una solución de PRF al 1% en Cremoforo al 16%. Esta formulación fue testada en distintas especies animales como rata, ratón, conejos, gatos y cerdos y aunque los resultados fueron esperanzadores, la aparición de efectos secundarios importantes, como dolor a la inyección y reacciones anafilácticas, obligaron a investigar una nueva formulación (Duke, 1995; Short & Bufalari, 1995).

Actualmente se presenta como una emulsión que contiene propofol, aceite de soja, fosfato de huevo purificado, glicerina e hidróxido de sodio purificado para ajustar el pH entre 6 y 8,5 en las cantidades que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Composición del propofol

COMPOSICIÓN DEL PROPOFOL (en 1 ml de emulsión)	
Propofol	10 mg
Aceite de soja purificado	50 mg
Triglicéridos de cadena media	50 mg
Glicerol	25 mg
Lecitina de huevo	12 mg
Oleato sódico	0,3 mg
Agua p.i., c.s.p.	1 ml

Fig 2: Envases comercializados del Propofol- Lipuro 1%



Esta emulsión es estable a temperatura ambiente, por lo que no necesita ser refrigerado ni congelado y no es sensible a la luz. Es importante tener en cuenta que cuando se trabaja con viales de cristal la formulación debe desecharse pasadas 8 horas de su abertura debido a que, al no contener conservantes, el crecimiento bacteriano se produce de forma rápida (González, 1999) (Figura 2). Si se requieren diluciones es compatible con dextrosa al 5%.

2.1.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

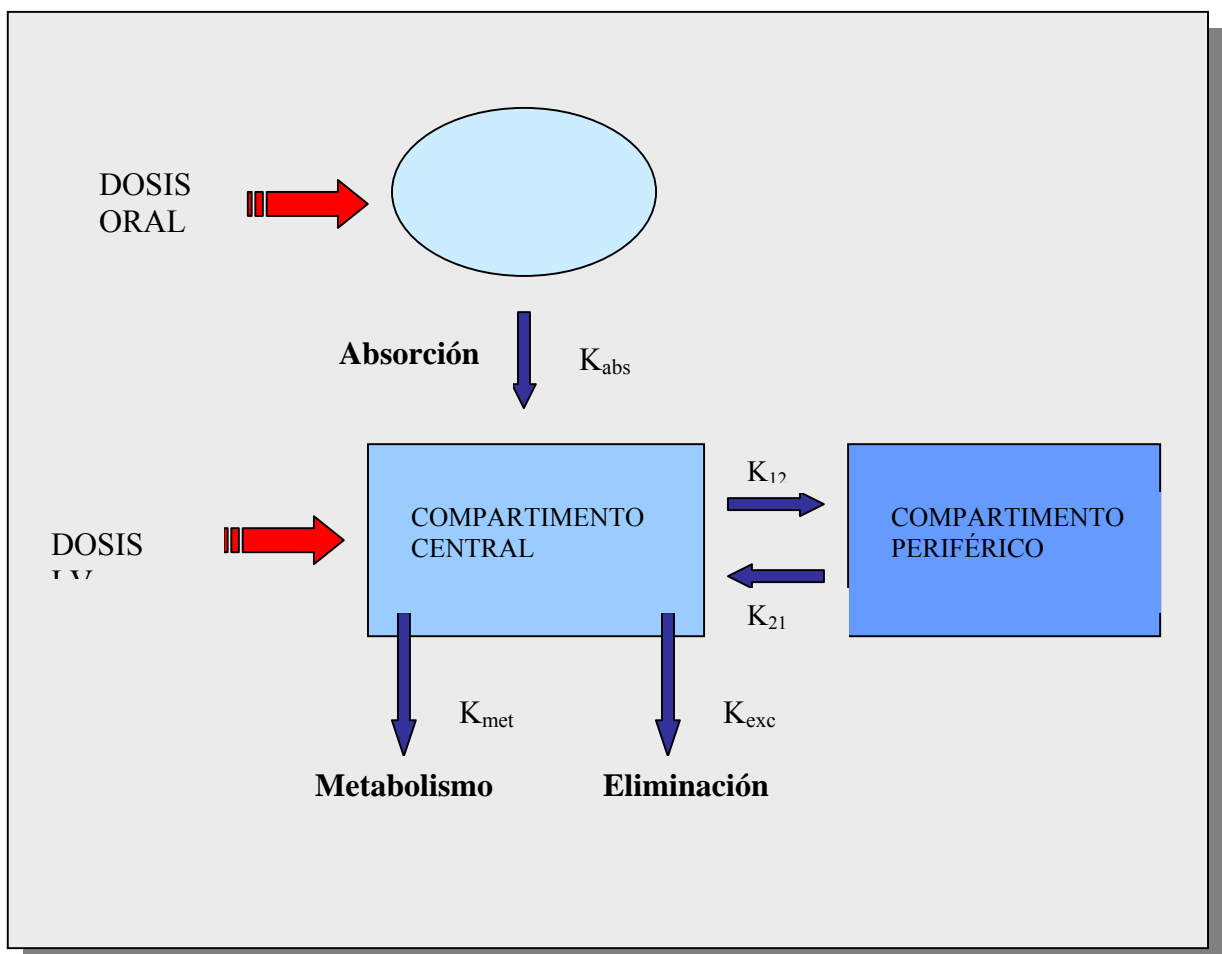
El PRF se ha convertido en un agente anestésico popular debido a las características que presenta en cuanto a calidad y tiempo de recuperación tras su administración intravenosa. Su gran liposolubilidad hace que su difusión al sistema nervioso central (SNC) se produzca rápidamente, teniendo, así, un inicio de acción temprano (Short & Bufalari, 1999).

La farmacocinética del propofol ha sido ampliamente estudiada tanto en humanos como en animales. Gran parte de los estudios realizados en humanos han mostrado que la farmacocinética del propofol sigue un modelo de tres compartimentos (Campbell *et al.*, 1988; Morgan *et al.*, 1989; Abad-Santos *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2003). Estos resultados han sido compartidos por algunos autores que han realizado estudios farmacocinéticos del propofol en animales de experimentación como Cockshott *et al.* (1992) que mostró que en perros y ratas el propofol seguía una farmacocinética de tres compartimentos. No obstante otros estudios en ratas (Adam *et al.*, 1980; Dutta & Ebling, 1998), humanos (Glen & Hunter, 1984), perros (Zoran *et al.*, 1993; Branson & Gross, 1994; Short & Bufalari, 1999), ovejas (Correia & Nolan., 1996) y conejos y cerdos (Cockshott *et al.*, 1992) han sugerido modelos bicompartimentales para explicar la farmacocinética del propofol.

Cockshott *et al.* (1992) postuló que esta divergencia en los resultados obtenidos para explicar el modelo farmacocinética del propofol podía ser debido al periodo usado de recogida de muestras sanguíneas. Así pues, en los estudios donde se usaron periodos de extracción de muestras sanguíneas largos se obtuvo un modelo farmacocinética de tres compartimentos mientras que para periodos de estudio más cortos se logró un modelo de dos compartimentos.

En el modelo de dos compartimentos, que ha sido el más descrito para el propofol, podemos diferenciar dos fases (Figura 3). Durante la primera fase, el propofol, debido a su gran liposolubilidad, entra rápidamente al sistema nervioso central (SNC) produciendo así una rápida inducción tras su administración endovenosa. Posteriormente se produce una redistribución desde el SNC hacia los tejidos periféricos menos vascularizados, principalmente músculo y grasa (González, 1999). El inicio de acción del propofol es similar al del tiopental pero, debido a que la Clearance del propofol es unas 10 veces superior a la del tiopental, la recuperación de los pacientes, tras un bolo endovenoso de propofol, se produce más rápidamente (Runciman *et al.*, 1990).

Fig. 3: Esquema modelo farmacocinético bicompartimental



Valores farmacocinéticos en humanos

La farmacocinética del propofol ha sido ampliamente estudiada en distintos grupos de pacientes (neonatos, gestantes, adultos sanos,...) (Kay *et al.*, 1985; Shafer *et al.*, 1988). En la tabla 2 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos por algunos autores bajo distintas situaciones de estudio. Cabe destacar que gran parte de estos estudios se han realizado en pacientes premedicados con otros agentes anestésicos y/o analgésicos o en los que posteriormente a la administración del propofol se han administrado agentes inhalatorios. En general se trata de estudios en los que el propofol se ha usado tan solo como bolo inicial de inducción y no para el mantenimiento de toda la anestesia. El uso de protocolos distintos y el hecho de tratarse de pacientes no homogéneos explicaría las diferencias en los resultados obtenidos por cada uno de los autores. Como se observa en la tabla 2 las unidades usadas en los resultados de las distintas constantes farmacocinéticas por cada uno de los autores son variables, lo que dificulta la comparación de alguno de los resultados.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos en humanos

	Volumen de distribución	Clearance	Tiempo medio de eliminación
Mujeres gestantes (cesárea)			
- Kanto & Rosemberg, 1990	2.85 ± 1.42 l/kg	2189,6 ± 393,7ml/min	24.1 min
- Gin <i>et al.</i> , 1991	2.46 - 6.61 l/kg	24.4 - 53.ml/kg/min	170 min
Mujeres no gestantes			
- Gin <i>et al.</i> , 1991	3.47 - 8.09 l/kg	21.5 - 47.2 ml/kg/min	211 min
Voluntarios sanos			
- Campbell <i>et al.</i> , 1988	365 - 801 l	1800 - 2300 ml/min	1.77 - 5.15 h
- Morgan <i>et al.</i> , 1990	1390 - 3940 l	1,02 - 1,63 l/h	13,1 - 44,7 h
Pacientes geriátricos:			
- Kirkpatrick, 1988	1608 ± 246 l	1.44 ± 0,10 l/min	-
Pacientes jóvenes (niños)			
- Jones, 1990	5.0 ± 2.7 l/kg	40,3 ± 3,6 ml/kg/min	209 ± 29 min
- Kirkpatrick, 1988	1757 ± 360	1,79 ± 0,12 l/min	-

Valores farmacocinéticos en animales

El propofol se ha testado de forma clínica y experimental en distintas especies animales sometidas o no a procedimientos quirúrgicos (Hall *et al.*, 1994). En perro se han descrito diferencias significativas entre los volúmenes de distribución y clearance entre perros mestizos y Greyhounds. El volumen de distribución y clearance para Greyhounds han sido de $6,28 \pm 4,88$ ml/Kg y $54 \pm 12,7$ ml/Kg/min respectivamente mientras que para perros mestizos se han descrito valores de $9,74 \pm 1,93$ ml/Kg para el volumen de distribución y de $114,8 \pm 46$ ml/Kg/min para la clearance. Los resultados obtenidos para el volumen de distribución y la clearance muestran que los perros mestizos tienen una mayor distribución del propofol, que puede ser atribuida al mayor porcentaje de grasa corporal que presentan estos animales en relación a los Greyhounds (Robertson *et al.*, 1992; Zoran *et al.*, 1993; Hughes & Nolan, 1999).

Correia & Nolan (1996) estudiaron la farmacocinética en ovejas no gestantes obteniendo valores de $1.037 \pm 0,480$ l/Kg para el volumen de distribución y de $85,4 \pm 28,0$ ml/Kg/min para la clearance. En équidos se han realizado estudios de la farmacocinética del propofol y ketamina administrados en una infusión continua de forma conjunta (Nolan *et al.*, 1996).

No se conoce la farmacocinética del propofol en gatos aunque estudios clínicos han mostrado que esta especie presenta unas características anestésicas similares a la especie canina (Brearley *et al.*, 1988).

Por lo que refiere a otras especies animales Cockshott *et al.* (1992) estudió de forma experimental la farmacocinética del propofol en ratas, conejos y cerdos obteniendo unos valores para la Clearance de 50- 80 ml/ Kg/ min en ratas y cerdos y de 340 ml/ Kg/ min en conejos.

Metabolismo y excreción

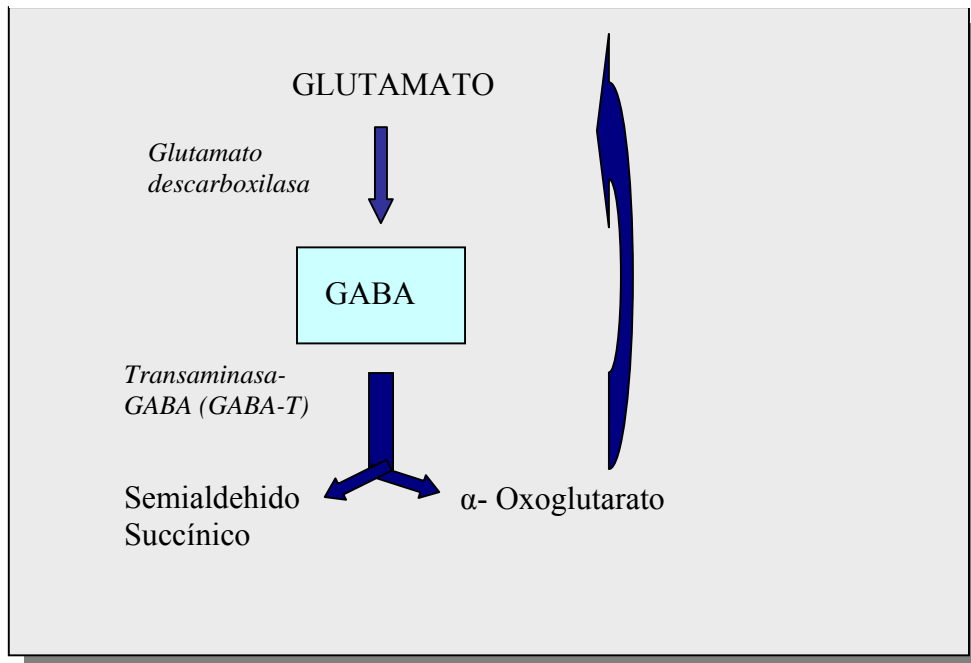
El propofol se metaboliza y elimina rápidamente. El metabolismo se realiza principalmente en el hígado mediante conjugación a metabolitos glucorónidos y sulfatos (Favetta *et al.*, 2002). El 88% de la dosis de propofol administrada aparece en orina como propofol conjugado (aproximadamente el 40% de los productos de excreción urinaria), como un conjugado de 4-hydroxy-Propofol (el 60% de los productos de excreción urinaria) y una pequeña cantidad (menos de 0,3%) de propofol sin modificar. Solo un 2% se excreta por las heces (Duke, 1995; Thurmon *et al.*, 1996; Short & Bufalari, 1996 Thurmon *et al.*, 1999).

Se sospecha de la existencia de vías extrahepáticas de metabolización ya que diversos estudios en pacientes humanos han mostrado que la clearance metabólica del propofol, estimada de 94- 139 L/min, (Cockshott *et al.*, 1987) tras la administración de un bolo único, excede el flujo hepático, en humanos de 66 a 108 L/min (George, 1979). Veroli (1992) demostró que, en pacientes sometidos a transplante hepático, la cantidad de propofol metabolizada no disminuía durante la fase anhepática, postulando, así, de otras vías metabólicas. Otros estudios (Servin *et al.*, 1988; Servin *et al.*, 1990) han mostrado que el volumen de distribución, la clearance y la vida media de eliminación del propofol no se modifican en pacientes humanos con cirrosis hepática en comparación a pacientes con una función hepática normal, sugiriendo así que el metabolismo extrahepático del propofol estaría compensando la reducción en la función hepática. Las vías de metabolización extrahepática no están todavía descritas aunque en ovejas (Mather, 1989), ratas (Cockshott *et al.*, 1992), gatos (Matot, 1993; Matot, 1994) y humanos (He *et al.*, 2000) se ha demostrado que el parénquima pulmonar contribuye en el metabolismo del propofol.

2.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

El propofol induce depresión del sistema nervioso central mediante el aumento de la actividad del neurotransmisor inhibitor GABA (Figura 4), principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, y por una disminución de la actividad cerebral (Flórez *et al.*, 1987; Ganong, 1994; Thurmon *et al.*, 1996, Trapani *et al.*, 2000).

Fig. 4: Síntesis y degradación del neurotransmisor inhibitor GABA



Este mecanismo de acción es el mismo que realizan otros anestésicos como el pentobarbital y la alfaxalona (Concas *et al.*, 1991). No obstante parece que en ratas el propofol y los barbitúricos actúan en distintos sitios del receptor. Este hecho puede explicarse debido a que el receptor del GABA tiene distintos lugares de acción (Figura 5). El GABA actúa sobre 2 tipos de receptor, el receptor GABA_A y el GABA_B. El receptor GABA_A es un canal regulado por ligando que se localiza postsinápticamente e

interviene en la inhibición postsináptica rápida. El canal asociado es permeable a iones de cloruro. Esta acción produce una depresión dosis-dependiente de la función del SNC. Los receptores GABA_A son el objetivo de varios fármacos de acción central como benzodiacepinas y barbitúricos (Tabla 3).

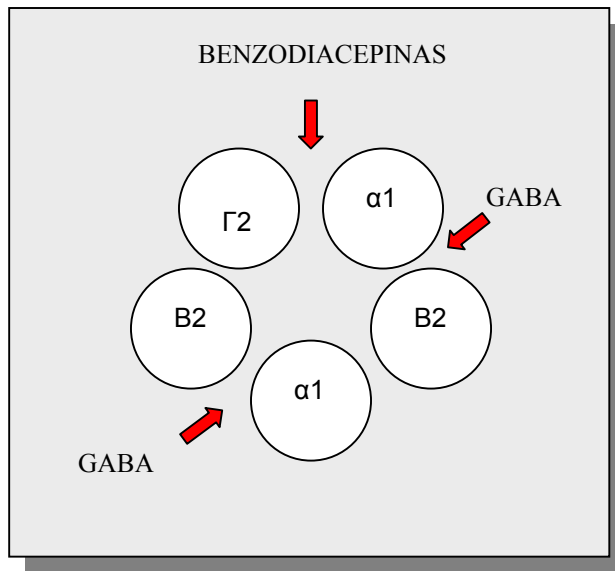


Fig. 5: Estructura del receptor GABA_A: Pentágono compuesto de 3 subunidades diferentes (α, β, γ) que forman hélices a través de un poro central.

Los receptores GABA_B se localizan pre y postsinápticamente y ejercen sus efectos inhibiendo los canales de calcio regulados por voltaje y abriendo los canales de potasio (Goodman 1986; Ganong, 1994).

Tabla 3: Receptores GABA y lugares de acción

	GABA _A			GABA _B
	Lugar receptor	Lugar modulador (benzodiazepinas)	Lugares moduladores (otros)	
Agonistas endógenos	GABA	Inhibidor que se une a diacepam	Metabolitos de la progesterona	GABA
Otros agonistas	Muscimol	Benzodiazepinas ansiolíticas	Anestésicos esteroides	Baclofeno
Antagonistas	Bicuculina	Flumaceniolo		Faclofeno
Bloqueantes de canales	Picrotoxina			No procede
Mecanismos efectores	Canal de cloruro regulado por ligando			Receptor acoplado a proteína G; inhibición de adenilato ciclasa
Localización	Muy amplia. Principalmente en interneuronas GABA-érgicas			Pre y postsináptica. Muy amplia
Función	Inhibición postsináptica (IPSP rápida)			Inhibición presináptica (↓ entrada Ca ²⁺) Inhibición postsináptica (↑ permeabilidad al K ⁺)

2.1.4. DOSIFICACIÓN

El propofol puede usarse como un bolo único para la inducción de la anestesia o bien mediante una infusión continua, normalmente tras un bolo inicial, para la realización de lo que se conoce con el nombre de TIVA (anestesia total intravenosa).

La dosis efectiva del propofol va a variar en función de la especie a estudiar y de las condiciones fisiológicas en las que se encuentre cada paciente. La premedicación, o el uso del propofol junto con otros productos anestésicos, reducirán de forma más o menos marcada la dosis de propofol. Se han realizado distintos estudios experimentales para determinar las dosis efectivas del propofol en distintas especies con o sin premedicación previa (Brearley *et al.*, 1988; Short & Bufalari, 1999; Muir, 2001; Flecknell, 1996). Las dosis del propofol tras una premedicación son muy variables en función del producto o combinación de productos usados durante la premedicación. En la tabla 4 se muestran las dosis descritas para distintas especies animales.

La velocidad de administración también es un punto importante a tener en cuenta. Se ha descrito que una administración rápida puede predisponer a una mayor aparición de efectos adversos (generalmente apneas e hipotensión) o a la aparición de estos efectos de forma más marcada y duradera. No obstante si la administración es muy lenta, y debido al rápido metabolismo del propofol, puede no obtenerse un plano anestésico adecuado (Watkins *et al.*, 1987; Gillies & Lees, 1989).

Duke (1995) describió que los mejores resultados se obtenían inyectando el 50% de la dosis calculada en forma de bolo rápido y el resto lentamente hasta obtener el efecto deseado (dosis efecto). No obstante, Murison (2001) describe una mayor frecuencia de apneas en perros cuando el bolo inicial se administra lentamente.

Tabla 4: Dosis del propofol sin premedicación

	Bolo único (mg/kg)	Infusión continua (mg/kg/min)
Perro	6 – 7	0,4 – 0,5
Gato	6 – 10	0,2 – 0,5
Oveja	4 – 6	0,3 – 0,6
Cabra	4 – 5	-
Cerdo	4 – 10	0,4 – 0,5
Rata	9	-
Conejo	5	-
Caballo	8 – 12	-
Camélidos	1 -3	-
Serpientes	5 – 7	-
Quelonios	12 – 15	-
Lagartos	5 – 14	-
Humanos	1,5 – 2,5	6 – 12

2.1.5. EFECTOS ADVERSOS DEL PROPOFOL

La gran popularidad de la que goza el propofol es debida, básicamente, a sus propiedades anestésicas, que permiten que los pacientes anestesiados con PRF tengan un despertar rápido pero suave (González, 1999). Por otra parte, el PRF, ya que no posee efecto acumulativo, se considera un agente anestésico relativamente seguro. No obstante, no está exento de efectos adversos, de los que se destacan los efectos sobre el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio. Como ya se ha comentado, ciertos autores atribuyen la aparición de los efectos no deseados a la ratio de administración del PRF pero existen opiniones contrapuestas. Así Smith *et al.* (1993) atribuye una mayor incidencia de efectos adversos cuando el bolo del propofol se administra de forma rápida, mientras que Murison (2001) describe una mayor frecuencia de aparición de dichos efectos durante administraciones lentas.

Efectos cardiovasculares

Los resultados obtenidos en prácticamente todos los estudios clínicos y experimentales realizados con el propofol coinciden en que se trata de un producto anestésico que tras su administración endovenosa produce una hipotensión más o menos marcada. Esta hipotensión se atribuye a una reducción de la resistencia vascular así como del gasto cardíaco.

Grounds *et al.* (1985) describió en humanos una reducción del 20- 40% en la presión arterial sistólica después de un bolo endovenoso con disminución del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Rolly *et al.* (1985) describió una reducción el 11% y del 16% para

las presiones arteriales sistólica y diastólica respectivamente tras la administración del bolo de propofol mientras que Aun *et al.* (1993) describió reducciones del 28- 31% de la presión arterial media en niños tras la inducción con propofol. Resultados similares por lo que refiere al efecto hipotensor del propofol han sido descritos en perros y gatos (Brearley *et al.*, 1988; Smith *et al.*, 1993; Branson & Gross, 1994; Duke, 1995; Grim *et al.*, 2001). En perros el propofol disminuye la resistencia vascular periférica lo que produce una disminución en la presión arterial (Watkins *et al.*, 1987).

En contra de los resultados descritos por la mayoría de los autores Runciman *et al.* (1990) describió un efecto estimulante del propofol sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca en ovejas anestesiadas con propofol atribuyendo estos resultados a una variación específica de la especie. No obstante ningún otro estudio ha coincidido con estos resultados.

Al igual que en la presión arterial el propofol se ha descrito como depresor del gasto cardíaco (González, 1999; Short & Bufalari, 1999).

Existe variabilidad de resultados por lo que refiere a los efectos del propofol sobre la frecuencia cardiaca y no todos los autores lo clasifican como un inotropo negativo. La mayoría de estudios coinciden en que el propofol tiene pocos efectos sobre la frecuencia cardiaca (Grood *et al.*, 1987; Grounds *et al.*, 1987; Brussel *et al.*, 1989; Lin *et al.*, 1997; Watkins *et al.*, 1997). Otros estudios describen aumentos de la frecuencia cardiaca tras la administración del propofol en perros. En estos casos se han usado distintas hipótesis que pueden explicar este fenómeno, como son una activación simpática asociada a la pérdida de conciencia, un reflejo debido a la disminución de la presión arterial (reflejo sobre los baroreceptores) o una disminución en la contractibilidad del miocardio. Glen & Hunter (1984) describieron resultados similares para mini-pigs tras la administración de un bolo único de 3,75 mg/Kg. de propofol. Por

otra parte, Pagel & Warltier (1993) y Hettrick *et al.*, (1997) describieron la aparición de bradicardias tras la administración de propofol en perros.

Esta contraposición de resultados existe también por lo que refiere a la acción del propofol sobre los canales de calcio. Buljubasic *et al.* (1996) determinaron que el propofol actuaba como bloqueante de los canales de calcio de las células miocárdicas del perro por lo que el uso de bloqueantes de los canales de calcio o sodio afectaría a la duración de la anestesia producida por el propofol, postulando, así, que el propofol actúa como un agente inotrópico positivo.

Otros estudios afirman que el propofol no tiene ningún efecto sobre los canales de calcio (Shibuya *et al.*, 1996).

Efectos sobre el sistema respiratorio

Mientras que el dolor a la inyección es el efecto adverso más frecuentemente descrito en la especie humana, los efectos sobre el sistema respiratorio son los efectos adversos más importantes que produce el uso del propofol en animales (Thurmon *et al.*, 1996; Thurmon *et al.*, 1999).

Todos los autores describen al propofol como un potente depresor respiratorio. Dicha depresión respiratoria está producida tanto por una disminución de la frecuencia respiratoria así como del volumen tidal (Grounds *et al.*, 1985; Smith *et al.*, 1993; Branson & Gross, 1994). Estudios en la especie humana han mostrado que durante una infusión continua de propofol el volumen tidal disminuye cerca del 40% mientras que la frecuencia cardíaca se mantiene normal o incluso aumenta (Grounds *et al.*, 1985).

El propofol disminuye la sensibilidad del sistema nervioso central al aumento del CO₂ (concretamente de los quimiorreceptores centrales sensibles a los niveles de CO₂) por lo que la depresión respiratoria aparece como un aumento del CO₂ espirado.

También altera la respuesta de los quimiorreceptores periféricos sensibles a los niveles de O₂ y receptores pulmonares y de la vía aérea. El análisis de gases sanguíneos, tras la administración del Propofol, suele mostrar hipoxia respiratoria con aumentos de la PaCO₂, por lo que la administración de O₂ al 100% durante la anestesia con propofol está altamente recomendada (Keegan & Green, 1993; Smith *et al.*, 1993; Thurmon, *et al.*, 1996).

La apnea tras la administración del propofol suele ser el efecto adverso que aparece de forma más frecuente. Los periodos de apnea han sido descritos tanto en humanos como en animales y su duración varía en función de la dosis administrada y de la premedicación previa que haya sido administrada al paciente. Este hecho es especialmente importante tras la administración de opioides (Watkins *et al.*, 1987; Duke, 1995; Ko *et al.*, 1999;). Son muchos los autores que aconsejan realizar una ratio de administración lenta del bolo inicial del propofol para prevenir la aparición de apneas.

La cianosis de mucosas es otro efecto adverso que aparece de forma frecuente tras la administración del propofol. Esta cianosis ha sido descrita en diversos estudios clínicos en perros (Keegan & Green, 1993; Smith *et al.*, 1993). El mecanismo por el que se produce esta cianosis no está bien descrito pero suele desaparecer tras la intubación y administración de oxígeno.

Efectos del propofol sobre la actividad cerebral

El propofol actúa causando depresión del sistema nervioso central mediante la potenciación del neurotransmisor inhibitor GABA, provocando que la unión de dicho neurotransmisor a sus receptores se produzca de forma más potente (Concas *et al.*, 1991).

El propofol reduce la presión intracraneal. Esta reducción se consigue mediante la disminución de la perfusión sanguínea cerebral y la disminución de la ratio metabólica cerebral. Así, mientras que los agentes inhalatorios producen un aumento de la presión intracraneal, el propofol será un agente anestésico óptimo para pacientes con problemas de presión intracraneal aumentada (Parma *et al.*, 1989; Wooten, 1992; Reves, 1994; Duke, 1995).

El efecto anticonvulsivante del propofol no está del todo claro. Algunos autores definen al propofol, al igual que los barbitúricos, como una agente anticonvulsivante (DeRiu *et al.*, 1990). No obstante otros autores no defienden esta teoría ya que en ciertas ocasiones el propofol puede producir signos neurológicos como opistotonos y temblores. Estos signos aparecen de forma mas frecuente durante infusiones continuas (Heavner, 1992; Reves, 1994). Davies (1991) describió una prevalencia del 7,5% en la aparición de signos neurológicos tras la administración intravenosa de propofol. Otros estudios describen prevalencias similares, de alrededor del 11,6%, en perros y gatos (Duke, 1995; Short & Bufalari, 1999). Se cree que estos efectos son causados por los agentes utilizados como excipientes para vehicular el propofol (Paddleford, 1999). Estos efectos han sido previamente descritos en humanos y suelen desaparecer tras el cese de la administración del propofol. La administración de la benzodiazepina Diacepam suele ser útil cuando aparecen signos neurológicos (Borgeat *et al.*, 1991; Duke, 1995). Aunque existen diversas teorías (Hopkins, 1988; Soar *et al.*, 1991), el mecanismo por el cual el PRF produce efectos excitatorios no está bien descrito. Hopkins (1988) y Soar (1991) postularon que dicho efecto era producido por una acción el PRF sobre distintas zonas del SNC con actividad convulsivante como lo son las vías dopaminérgicas o el metabolismo de la glicina.

Efectos sobre el riñón e hígado

El propofol no produce efectos adversos sobre la función hepática, renal o hematológica (Robinson & Patterson, 1985; Duke, 1995; Short & Bufalari, 1999). La farmacocinética del propofol no se ve alterada ante la presencia de insuficiencia renal o hepática ni tampoco se observan alteraciones clínicas importantes tras la administración de propofol a pacientes con dichas alteraciones. Este hecho puede explicarse debido al metabolismo extrahepático del propofol, de tal forma que ante una alteración hepática el metabolismo del propofol se verá compensado a costa de otros lugares de metabolización (George, 1979; Cockshott 1987).

Estudios en humanos han mostrado que la formulación del propofol no afecta a la coagulación en términos de recuento plaquetario, tiempo de trombina y protrombina así como de productos de degradación de la fibrina (Sear *et al.*, 1985). Aunque como ya se ha comentado no parece que el propofol tenga efectos sobre la función hematológica, diversos estudios en la especie felina demuestran que el propofol, en gatos, puede producir hemólisis de los glóbulos rojos. Se ha observado la aparición de cuerpos de Heinz (daño oxidativo) en gatos tras la administración repetida de propofol durante días consecutivos, por lo que el uso de propofol como agente sedante en unidades de cuidados intensivos o como agente para realizar anestesia de forma continuada en un mismo paciente, no está recomendado en gatos (Andress *et al.*, 1995). Este efecto secundario en la especie felina se explica por la poca capacidad de conjugar compuestos fenólicos que tienen los gatos. No obstante el propofol resulta ser un buen anestésico tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia en gatos cuando esta se realiza de forma puntual (no días consecutivos) (Andress *et al.*, 1995).

Efectos sobre otros órganos o sistemas

El propofol ha mostrado no tener efectos sobre la función adrenocortical por lo que no altera respuestas fisiológicas del animal y puede ser usado durante largos periodos de tiempo, normalmente en unidades de cuidados intensivos como sedante (Duke, 1995).

El principal efecto secundario del propofol en humanos es el dolor a la inyección. Este efecto no suele ser de relevante importancia en animales. Puede evitarse o disminuirse administrando el propofol en vasos principales (Hynynen *et al.*, 1985, McCulloch & Lees, 1985). Villas *et al.* (1997) describieron un caso de reacción anafiláctica tras la inducción anestésica con propofol.

Al contrario que con los barbitúricos, la administración del propofol perivascularmente, no se ha relacionado con irritación o necrosis tisular.

Produce disminución de la presión intraocular similar a la producida por los barbitúricos siendo un fármaco anestésico útil para procedimientos oftalmológicos (Mirakhur & Shepherd, 1985).

Estudios en la especie porcina (Duke, 1995; Short & Bufalari, 1999) y en humanos han mostrado que el propofol no induce la aparición de hipertermia maligna por lo que resulta ser un agente adecuado en pacientes susceptibles a dicha patología.

La actividad analgésica del propofol no está clara. Zacny *et al.* (1992) describió cierta actividad analgésica por parte del propofol en humanos mientras que Briggs *et al.* (1982) demostró que, el propofol, en comparación con los barbitúricos, posee ciertas ventajas ya que no tienen efectos antianalgésicos (no aumenta la sensibilidad ante el dolor somático).

2.2. PASO PLACENTARIO DE LAS SUSTANCIAS

2.2.1. INTRODUCCIÓN

La administración de drogas y/o fármacos a pacientes gestantes debe realizarse con especial cuidado para asegurar la viabilidad del feto o neonato. La administración de fármacos durante la gestación puede conllevar a anomalías congénitas, y administrados inmediatamente antes del nacimiento, pueden provocar efectos adversos importantes sobre el feto (Goodman *et al.*, 1986). Es por este motivo que cuando se administran fármacos a pacientes gestantes deberá tenerse especial cuidado con el paso placentario de dichas sustancias para asegurar la viabilidad del feto o del neonato.

Por lo general todos los fármacos, y en especial los anestésicos, son capaces de cruzar las distintas barreras fisiológicas (hematoencefálica, placentaria,...) por lo que cualquier producto que se administre a un paciente gestante llegará a circulación fetal causando efectos más o menos graves al feto o neonato.

2.2.2. MECANISMOS DE PASO PLACENTARIO

Para que un fármaco pueda cruzar la barrera hematoencefálica, así como la placenta, deberá pasar a través de una membrana de células del endotelio vascular. Esta característica es común para muchos tipos de tejidos. No obstante, el endotelio vascular presenta una disposición anatómica y una permeabilidad que varía de un tejido a otro (Rang *et al.*, 2000). De forma general, la placenta puede definirse como un conjunto de membranas lipídicas maternas y fetales, por lo que todos aquellos productos capaces de cruzar una membrana lipídica podrán cruzar la placenta y llegar a circulación fetal.

Aunque el paso de sustancias a través de la placenta se realiza, principalmente, por difusión simple (Goodman *et al.*, 1986) el paso placentario de las distintas sustancias (ya sean fármacos o nutrientes) puede realizarse mediante distintos mecanismos:

- Difusión simple
- Transporte mediado por transportadores
 - Difusión facilitada
 - Transporte activo
- Pinocitosis
- Filtración

Difusión Pasiva

La difusión pasiva es un mecanismo mediante el cual las moléculas cruzan membranas lipídicas siempre a favor de gradiente y sin necesidad de consumir energía. La realizan sustancias hidrosolubles de peso molecular inferior a 100 y sustancias liposolubles de peso molecular inferior a 600. Es el método por el que los gases anestésicos (O₂ y CO₂) cruzan la placenta y también será la forma usada por muchas drogas, especialmente anestésicos, para llegar a circulación fetal (Rang *et al.*, 2000).

La difusión pasiva representa la forma más común en la que las sustancias llegan a circulación fetal.

Transporte mediado por transportadores

Estos sistemas transportadores implican a una molécula transportadora que, normalmente, será una proteína de membrana cuya fijación a una o más moléculas o iones, modifica su conformación y las libera en el otro lado de la membrana (Rang *et al.*, 2000). Estos sistemas pueden funcionar de forma pasiva, sin ninguna fuente de energía (difusión pasiva), o pueden ir acoplados a una fuente de energía, ya sea de forma directa con la hidrólisis del ATP o de forma indirecta mediante gradientes electroquímicos (Rang *et al.*, 2000). A esta última forma de transporte se le conoce con el nombre de transporte activo.

El transporte mediado por transportadores se caracteriza por ser saturable. Es decir, los lugares de unión del transportador se saturan cuando existe una concentración alta de ligando por lo que la proporción transportada no aumentará más de ese punto (Rang *et al.*, 2000).

Difusión Facilitada

Al igual que la difusión pasiva, la difusión facilitada se realiza a favor de gradiente. La diferencia entre ambos tipos de difusión es la ratio en el que las moléculas pueden ser difundidas. En el caso de la difusión facilitada, que es específica para ciertas sustancias, la difusión se produce a una ratio superior a la que sería permitida de forma fisiológica.

Es la forma usada por muchos nutrientes, como la glucosa para cruzar las membranas lipídicas.

Transporte Activo

Este mecanismo se produce en contra de gradiente de concentración y requiere la presencia de energía.

Es el mecanismo usado para sustancias que se encuentran en baja concentración en el plasma materno, como aminoácidos y algunos iones (F^+ , Ca^{++} , PO_4^{+++} , K^+) (Reynolds & Knott, 1989).

Pinocitosis

La pinocitosis implica la invaginación de la membrana celular y la creación de una pequeña vesícula con constituyentes extracelulares en el interior de la célula (Reynolds & Knott, 1989). Es el mecanismo que usan ciertas macromoléculas (como la insulina) para cruzar la barrera hematoencefálica, siendo poco útil para moléculas de pequeño tamaño (Rang *et al.*, 2000; Goodman *et al.*, 1986).

Este mecanismo ha sido tan solo evidenciado en placentas corioalantoicas como la humana ya que se han encontrado lugares que se unen específicamente a ciertas macromoléculas (como las IgG). Tras la unión, la macromolécula sufriría una pinocitosis y sería asimilada por la porción fetal de la placenta. Su importancia, pues, en lo referente al paso placentario de fármacos será poco importante.

Filtración

Es el mecanismo mediante el cual se permite un paso masivo de agua y solutos a través de ciertas membranas como las presentes en los capilares glomerulares. En el

paso de sustancias a través de la placenta parece que este mecanismo sólo tiene una importancia relativa en placentas hemocoriales. Esto es así debido a que los poros acuosos, a través de los cuales se realiza la difusión, tienen un diámetro demasiado pequeño, de alrededor de 0,4 mm., para permitir el paso de la mayoría de los fármacos (Rang *et al.*, 2000).

2.2.3. TRANSFERENCIA DEPENDIENTE DE FLUJO SANGUÍNEO O DE PERMEABILIDAD

En función de cómo una sustancia cruzará la placenta se hablará de transferencia dependiente del flujo sanguíneo o de transferencia dependiente de la permeabilidad.

La transferencia dependiente de flujo depende del flujo sanguíneo a cada lado de la placenta. Es el tipo de mecanismo que realizan moléculas liposolubles de pequeño peso molecular (< 600- 1000) capaces de alcanzar el sistema nervioso central con rapidez y por tanto de cruzar la placenta. También es el mecanismo que usarán moléculas hidrosolubles de peso molecular inferior a 100. El resto de moléculas tendrán un paso placentario inversamente proporcional a su peso molecular por lo que se hablará de transferencia dependiente de permeabilidad. Este tipo de transferencia también se verá afectada por el grosor de la placenta por lo que la transferencia de sustancias dependientes de permeabilidad será menor en la especie ovina que en la humana (Reynold & Knott, 1989; Thurmon *et al.*, 1996).

En la transferencia dependiente del flujo sanguíneo, el paso de las drogas a través de la placenta se produce mediante un proceso de difusión pasiva gracias a la existencia de un gradiente de concentración entre la madre y el feto (Rogmanoli, 1999; Thurmon *et al.*, 1999). La droga será difundida a favor de gradiente, es decir, de mayor

a menor concentración. En este tipo de sistemas, la cantidad de fármaco que cruza la placenta y entra a la circulación fetal está definida por la ecuación de Fick (Schreiner, 1977; Thurmon *et al.*, 1996):

$$Q/t = K \cdot A (C_m - C_f) / D$$

Esta ecuación es aplicable, también, a la placenta, donde:

“Q/t” es la cantidad de sustancia difundida por unidad de tiempo;

“K” es la constante de difusión para una sustancia determinada;

“A” es la área de difusión;

“C_m” es la concentración de la sustancia en la sangre materna que cruza la placenta;

“C_f” es la concentración de sustancia en la sangre fetal;

y “D” es el grosor de la placenta.

Es importante tener en cuenta que la concentración materna y fetal de la droga dependen de distintos factores. La concentración sanguínea materna de la droga depende de la dosis inicial, el lugar y vía de administración, de la distribución de la droga por los tejidos maternos, del metabolismo y de la excreción materna. La concentración fetal de la droga es el resultado de una difusión pasiva a través de la placenta y se altera por la redistribución, el metabolismo fetal y la unión a proteínas (Thurmon *et al.*, 1996).

La mayor parte de agentes anestésicos, excepto los bloqueantes neuromusculares, son moléculas liposolubles de pequeño tamaño que difundirán fácilmente por membranas lipídicas.

2.2.4. FACTORES QUE AFECTAN AL PASO PLACENTARIO DE SUSTANCIAS

Como ya se ha comentado, el peso molecular y la liposolubilidad son factores críticos para que una molécula cruce la placenta de forma más o menos efectiva (Rogmanoli, 1999).

Existen también otros factores que condicionan el paso placentario como son:

- peso molecular de la droga
- liposolubilidad
- afinidad a las proteínas plasmáticas
- grado de disociación y pH

Peso molecular de las drogas

En general, para que un fármaco pueda ser difundido a través de las membranas es necesario que tenga un peso molecular pequeño. Por tanto las moléculas de tamaño pequeño podrán cruzar la placenta más fácilmente que las moléculas de tamaños superiores (Rang *et al.*, 2000). Prácticamente todas las drogas usadas en anestesia tienen un tamaño molecular pequeño, factor que contribuye a su paso a través de la membrana hematoencefálica así como su paso a través de la barrera placentaria y transferencia hacia el feto (Fisher & Paton, 1974; Thurmon *et al.*, 1996). Los bloqueantes neuromusculares son los únicos agentes usados en anestesia que, generalmente, y debido a su gran tamaño molecular, no cruzan la placenta con tanta facilidad. No obstante, diversos estudios (Abouleish *et al.*, 1980; Ho *et al.*, 1981; Dailey *et al.*, 1984; Cherala *et al.*, 1989), muestran la capacidad de los bloqueantes neuromusculares para

cruzar la placenta y llegar a circulación fetal, así como de provocar efectos adversos más o menos importantes en el feto.

Liposolubilidad

Al igual que ocurre con el tamaño molecular, la liposolubilidad resulta ser un factor muy importante para que las distintas sustancias crucen las membranas corporales. Debido a que dichas membranas tienen una constitución lipídica, las sustancias liposolubles serán las que cruzarán de forma más efectiva las distintas barreras corporales (Paddleford, 1999; Rogmanoli, 1999; Rang *et al.*, 2000). Los productos anestésicos son sustancias que, generalmente, presentan una gran liposolubilidad. Esta característica les permitirá conseguir uno de sus principales requisitos, alcanzar rápidamente el sistema nervioso central. No obstante, lo que para un anestésico general resulta una condición indispensable supondrá un riesgo cuando dicho producto se use en pacientes gestantes, ya que su poder para cruzar la placenta será igualmente elevado (Reynolds, 1989; Thurmon *et al.*, 1996)

Afinidad a las proteínas plasmáticas

Las drogas capaces de cruzar las membranas corporales serán aquellas que no están unidas a proteínas plasmáticas; las drogas que tengan una mayor unión a proteínas cruzarán la placenta más lentamente (Paddleford, 1999; Rang *et al.*, 2000; Ganong, 1994).

Este factor será realmente importante en aquellos casos en los que la unión a proteínas fetales de la sustancia sea mayor que la unión a las proteínas maternas. En

estas situaciones, la concentración fetal total será superior a la concentración sanguínea total materna. Ante esta situación la cantidad de droga libre en circulación fetal no estará aumentada por lo que los efectos sobre el feto, en términos de magnitud, no se prevé que sean mayores. El mayor efecto que se verá en el feto será una eliminación de la sustancia más lenta y por tanto un efecto más duradero ya que la droga estará acumulada en circulación fetal (Fisher & Paton, 1974; Reynolds & Knott, 1989). Un ejemplo de este tipo de sustancias son las benzodiazepinas, ya que su unión a las proteínas plasmáticas es mayor en el feto que en la madre (Thurmon *et al.*, 1996).

Debido a que la cantidad de proteínas plasmáticas en feto y madre varían a medida que avanza la gestación, la unión a proteínas será un factor importante que determinará el paso placentario de las drogas (Rogmanoli, 1999).

Los fármacos pueden unirse a infinidad de proteínas diferentes de proteínas. No obstante, de forma general, las drogas ácidas y las neutras (barbitúricos y diazepam y propofol, por ejemplo) se unen principalmente a la albúmina, mientras que las drogas básicas (anestésicos locales y algunos narcóticos) se unen a la α 1- acidoglicoproteína (AAG).

Durante la gestación la concentración sanguínea de albúmina tiende a disminuir por lo que se observa una hipoalbuminemia fisiológica. Esta hipoalbuminemia se produce debido a la dilución plasmática por el aumento de fluidos corporales durante la gestación y conllevará a que exista una mayor cantidad de fármaco libre (no unido a proteínas) y por tanto activo (Reynolds & Knott, 1989).

En el feto, en cambio, la concentración plasmática de albúmina aumenta a medida que avanza la gestación, de tal forma que en el momento del parto la concentración plasmática de albúmina en el feto supera a la concentración en la madre.

Por este motivo fármacos como las benzodiazepinas pueden encontrarse en concentraciones superiores en el feto que en la madre.

Las AAG también aumentan de forma progresiva en el feto aunque su concentración plasmática nunca llega a alcanzar la concentración plasmática materna. En este caso, y en ausencia de patologías, los fármacos que se unen a AAG estarán en concentraciones superiores en la madre (Reynolds & Knott, 1989; Thurmon *et al.*, 1996, Seymour & Gleed, 2001; Hall *et al.*, 2001).

Grado de disociación y pH

La disociación de una molécula depende del pH del medio en el que se encuentre. Las moléculas que pasan mejor a través de las membranas, y por tanto capaces de llegar a su lugar de acción, son las que tienen menos capacidad para disociarse. Los ácidos y bases fuertes tienen una alta capacidad de disociación y no cruzan bien las membranas (Rogmanoli, 1999; Rang *et al.*, 2000). Por este motivo los fármacos acostumbran a ser ácidos o bases débiles.

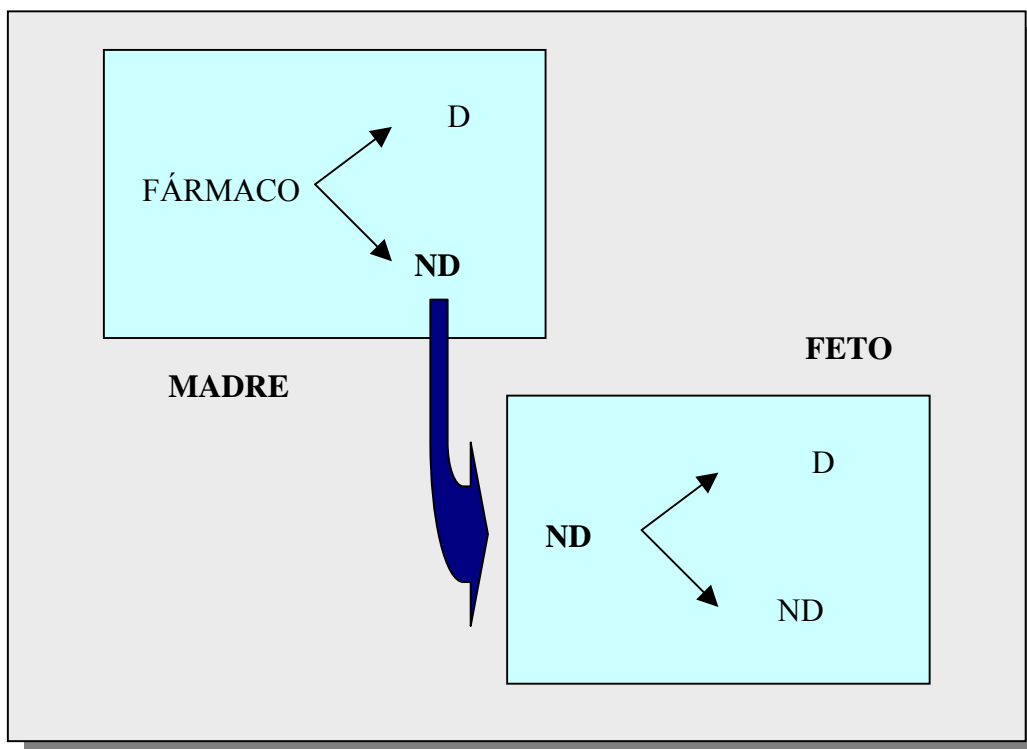
Esta característica de los fármacos hace que muchas de las drogas usadas en anestesia (benzodiazepinas, opioides y anestésicos locales, todas ellas bases débiles) puedan encontrarse en mayores concentraciones en el feto que en la madre (Reynolds & Knott, 1989). En el medio materno parte de las sustancias que han sido administradas se disocian (D) mientras que el resto quedan en forma no disociada (ND). La proporción entre D i ND depende del pH del medio. Solo la forma ND podrá difundirse a través de la placenta. Una vez la droga ha cruzado la placenta y debido a que normalmente el pH fetal es más bajo que el de la madre sufrirá una nueva ionización (Figura 6). Esto disminuye la concentración de droga en el feto, manteniendo el gradiente de

concentración materno-fetal, y más droga no-ionizada podrá cruzar la placenta hacia el feto.

El gradiente de pH normal en la placenta es de 0,1 unidades. Esto significa que, en condiciones de equilibrio, la concentración libre de una sustancia básica es ligeramente superior en el feto que en la madre mientras que para una sustancia ácida ocurrirá lo contrario. Cuando el pH disminuye el equilibrio fetal/ materno para las bases aumenta (aumentando, así, la cantidad de fármaco libre en el feto) (Goodman *et al.*, 1986).

Es importante recordar que el pH solo afectará a la porción de fármaco no unido a las proteínas plasmáticas y por tanto, variaciones en la unión a proteínas, afectaran al grado de ionización de las sustancias.

Fig. 6: Disociación de las moléculas en medio materno y fetal



2.2.5. ANATOMIA COMPARADA

Tal y como se ha comentado anteriormente uno de los factores que va a interferir en el paso placentario de las sustancias va a ser el grosor de la placenta (Coy, 1995; Nodel & LaHunta, 1990). La placenta consta de un grupo de membranas que constituyen la porción fetal (corion, amnios, alantoides y vestigios del saco vitelino) y el endometrio uterino modificado, que constituye la placenta materna. Histológicamente, las placentas, pueden clasificarse en función del número de capas que separan la madre del feto ya que aunque en todas las especies la placentación se inicia con la formación de 6 capas, parte de dichas capas son destruidas en las distintas especies. (Tabla 5)

La placenta humana se define como una placenta hemocorial, donde la sangre materna sólo está separada de los capilares fetales por una fina capa de endotelio. Se trata, pues, de una barrera muy fina con una gran capacidad de dejar pasar distintos tipos de sustancias.

Debido a que gran parte de la experimentación del paso placentario de sustancias se lleva a cabo en animales deberemos tener en cuenta que la estructura de la placenta va a variar. Una de los animales más usados en la experimentación del paso placentario de sustancias es la oveja. La especie ovina presenta una placenta epiteliocorial. Este tipo de placentas corresponde a las placentas más gruesas, por lo que la sangre materna y fetal estarán separadas por amplitud de capas. Así pues, la especie ovina representa un modelo pobre para el estudio del paso placentario dependiente de permeabilidad. No obstante, el flujo sanguíneo umbilical de ovejas y humanos es parecido, por lo que la especie ovina resulta un buen modelo para el estudio de sustancias cuya permeabilidad dependa del flujo sanguíneo, como serían gran parte de los productos anestésicos.

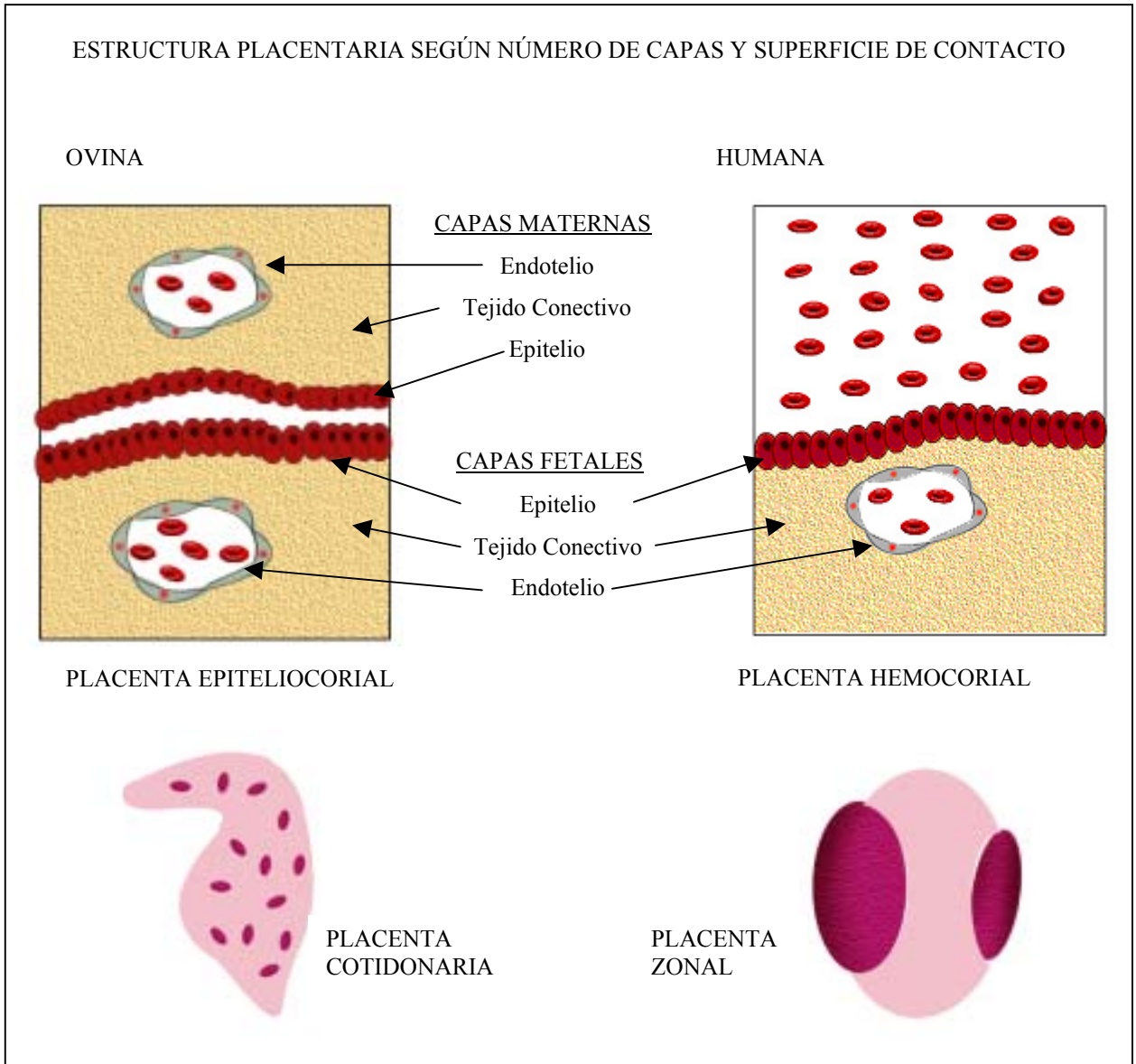
Existen otras clasificaciones de las placentas. Según la distribución de las vellosidades coriónicas pueden definirse como simples o múltiples. Las múltiples o cotiledonarias son típicas de los rumiantes y presentan las vellosidades agrupadas en cotiledones que corresponden con espesamientos de la mucosa uterina (las carúnculas). El conjunto de cotiledón y carúncula se denomina placentoma. Las placentas simples pueden ser a su vez difusas (yegua, burra y cerda) cuando las vellosidades se distribuyen de forma uniforme por todo el corion, zonal (perra y gata) cuando se sitúan en la zona ecuatorial o discoidea (coneja, mujer) cuando están unidas en una única zona oval o discoidal (Derivaux & Ectors, 1984; Coy, 1995; Noakes *et al*, 2001). En la figura 7 se muestra un esquema de la estructura de la placenta en humanos y la especie ovina.

Tabla 5: Estructura placentaria en distintas especies

			<i>Tejidos maternos (mucosa uterina)</i>			<i>Tejidos fetales (alantocorion)</i>		
<i>Tipo de placenta</i>	<i>Especie</i>	<i>Nº de Capas</i>	<i>Endotelio vascular</i>	<i>Tejido conectivo</i>	<i>Epitelio uterino</i>	<i>Trofoblasto (Corion)</i>	<i>Tejido conectivo</i>	<i>Endotelio vascular</i>
Epitelio-corial	Yegua	6	+	+	+	+	+	+
	Cerda							
	Rumiante							
Endotelio-corial	Perra	4	+	-	-	+	+	+
	Gata							
Hemo-corial	Roedor	3	-	-	-	+	+	+
	Primate							
	Mujer							
	Roedor							
Hemoendocorial *	Mujer	1	-	-	-	-	-	+
	Roedor							

* Aparece en zonas concretas de las placentas hemocoriales.

Fig 7: Diferenciación entre la estructura placentaria humana y ovina



2.3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN

2.3.1. INTRODUCCIÓN

En el momento de evaluar los efectos que una droga o fármaco sobre un paciente gestante, deberemos tener en cuenta cuales son las alteraciones fisiológicas que conlleva una gestación. Durante la gestación se producen distintos cambios fisiológicos la magnitud de los cuales estará en función del periodo de gestación en que se encuentre el paciente así como del tamaño del feto o fetos (tabla 6) (Thurmon *et al.*, 1996)

Así, mientras que los primeros cambios fisiológicos son debidos a las demandas metabólicas por parte del feto, placenta y útero, los cambios más tardíos, que se inician a mitad de la gestación, son generalmente anatómicos y producidos por la presión mecánica que ejerce el feto al incrementar su tamaño (Ciliberto & Marx, 1998). Los cambios anatómicos más notables se producen durante el último tercio de la gestación y serán mayores contra mayor sea el peso vivo del feto (Vatti & Blaisner, 1969; Roberts, 1984).

Se ha estudiado el peso vivo al nacimiento en relación al peso materno de humanos (5,7%), oveja (11,4%), perro (16,1%) y gato (13,2%). De este modo se muestra que los cambios fisiológicos sufridos por las distintas especies animales son superiores a los sufridos por la especie humana (Romagnoli, 1999).

Tabla 6: Alteraciones fisiológicas durante la gestación

<i>VARIABLE</i>	
Frecuencia cardíaca	↑
Gasto cardíaco	↑
Volumen sanguíneo	↑
Volumen plasmático	↑
Hemoglobina, proteínas plasmáticas	↓
Presión arterial	=
Presión venosa central	=, ↑ durante el parto
Volumen minuto	↑
Consumo de oxígeno	↑
PaO ₂	=
PaCO ₂	↓
Capacidad pulmonar total	=
Capacidad funcional residual	↓
Tiempo de vaciado gástrico y presión intragástrica	↑
Motilidad gástrica y pH secreciones gástricas	↓
Colinesterasa plasmática	↓
Flujo plasmático renal y tasa de filtración glomerular	↑
BUN y Creatinina	↓

2.3.2. SISTEMA CARDIOVASCULAR

Posiblemente este es el sistema sobre el cual las alteraciones fisiológicas tengan mayor repercusión, sobretodo a partir del segundo tercio de gestación, coincidiendo con el máximo desarrollo de los fetos. Todos estos cambios podrán alterar la distribución de las drogas usadas para la anestesia y pueden hacer que los pacientes sean mucho más sensibles a ellas.

Volumen sanguíneo

Durante la gestación el volumen sanguíneo aumenta alrededor de un 40- 50%. Este aumento se debe, principalmente, a un aumento del volumen plasmático, ya que el volumen de células rojas aumenta tan sólo entre un 20 y un 30%. Este hecho provoca una hemodilución y una reducción de la concentración de hemoglobina (Ciliberto & Marx, 1998; Moreira, 1999). Esta “anemia” es consecuencia de la hemodilución y al tratarse de un proceso fisiológico las hembras no presentarán otras alteraciones sanguíneas (serán normocrómicas y normocíticas). El incremento en el volumen sanguíneo responde a la necesidad de obtener un flujo sanguíneo extra para el útero, así como para mantener un correcto metabolismo en el feto y una perfusión correcta de otros órganos, especialmente el riñón (Ciliberto & Marx, 1998; Moreira, 1999; Romagnoli, 1999).

Gasto cardíaco y presión arterial

Durante la gestación, y ya desde el principio, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco. El gasto cardíaco incrementa proporcionalmente al volumen sanguíneo, de forma que en animales gestantes el gasto cardíaco es un 30-40% superior respecto a pacientes no gestantes (Romagnoli, 1999). El aumento del gasto cardíaco se produce debido al aumento de la fuerza de contracción del corazón (durante la gestación aumenta un 35%) y de la frecuencia cardíaca (aumentada en un 15%). La disminución de la resistencia vascular, debido al nivel plasmático de estrógenos existente durante la gestación, también contribuye al aumento del gasto cardíaco (Ciliberto & Marx, 1998; Moreira, 1999).

En general las presiones arteriales sistólica y diastólica se mantienen normales y, al igual que la presión venosa central, solo aumentará durante el parto. No obstante, la presión diastólica puede disminuir ligeramente a partir de la segunda mitad de la gestación (Derivaux & Ectors, 1984). Debe tenerse en cuenta, que, aunque la presión arterial se mantenga constante durante la gestación, el tono vascular es más dependiente del control simpático, por lo que la hipotensión se desarrollará más fácilmente antes y de forma más marcada tras la realización de bloqueos simpáticos como por ejemplo, una anestesia local o extradural (Ciliberto & Marx, 1998; Moreira, 1999). El control de la presión arterial resulta de vital importancia para asegurar un flujo sanguíneo uterino adecuado. El flujo uterino es directamente proporcional a la presión uterina de perfusión e inversamente proporcional a la resistencia vascular uterina (Thurmon *et al.*, 1996).

Durante el decúbito dorsal se produce una compresión de la vena cava y de la aorta que puede ocasionar una disminución del retorno venoso y del gasto cardíaco llevando a una disminución del flujo sanguíneo renal y uterino. Esta hipotensión suele

ser bastante más importante en mujeres que en animales (Thurmon *et al.*, 1996; Ciliberto & Marx, 1998; Rogmanoli, 1999). No obstante puede agravarse cuando se usan fármacos depresores, como anestésicos, por lo que se deberá tener especial cuidado durante la anestesia (Thurmon *et al.*, 1996).

Otro cambio fisiológico importante que se produce durante la gestación en el sistema cardiovascular es la distensión venosa que puede llegar al 50%. Esta dilatación venosa reduce el flujo sanguíneo en los capilares y puede retardar la absorción de sustancias que se inyecten vía subcutánea o intramuscular (Ciliberto & Marx, 1998).

2.3.3. SISTEMA RESPIRATORIO

A medida que avanza la gestación, la presión del útero grávido hace que las vísceras abdominales se desplacen cranealmente ejerciendo presión sobre el diafragma e impidiendo así la expansión completa de la cavidad torácica. Debido a la relajación de la musculatura lisa de los bronquios, inducida por los niveles de progesterona circulantes se produciría un aumento de la conductancia de las vías aéreas y una disminución de la resistencia pulmonar total. Estos hechos harán que la capacidad funcional residual (CRF) del pulmón disminuya y que la función respiratoria de la madre quede comprometida. Este proceso será más importante en animales ya que la posición bípeda de los humanos evita, en parte, dicha compresión pulmonar (Moreira, 1998; Romagnoli, 1999).

Durante la gestación el consumo de oxígeno y la sensibilidad del centro respiratorio al aumento del CO₂ están aumentados debido al aumento sérico de progesterona circulante por lo que el volumen minuto aumentará (normalmente por un aumento de la frecuencia respiratoria) y disminuirá la PaCO₂. En este estado puede

tenderse a una alcalosis respiratoria, aunque en condiciones normales el pH materno se mantiene dentro de la normalidad gracias a la compensación renal (Coy, 1995; Seymour & Gleed, 2001).

Como consecuencia de esta alteración pulmonar los pacientes gestantes serán más propensos a la hipoventilación, hipoxia y a la hipercapnia, todos ellos factores que pueden desencadenar una acidosis respiratoria. Estos factores serán más probables ante una anestesia general, principalmente durante la fase de inducción y la depresión respiratoria y apneas serán complicaciones secundarias frecuentes (Hall *et al.*, 2001, Thurmon *et al.*, 1996).

La suplementación con oxígeno pre y postinducción será de vital importancia.

2.3.4. SISTEMA GASTROINTESTINAL

Los principales cambios fisiológicos que se producen en el sistema gastrointestinal son debidos, principalmente, a dos factores; En primer lugar al aumento progresivo de la progesterona y, en segundo lugar, a la presión que el útero grávido produce sobre las vísceras abdominales (Rogmanoli, 1999). En los ovinos la presión sobre las vísceras abdominales se ve agravada por la morfología del sistema gastrointestinal que presentan los rumiantes. En estos, el útero se aloja entre la cara derecha del rumen y la pared abdominal, comprometiendo, así, la función gástrica a medida que avanza la gestación (Ciliberto & Marx, 1998).

El aumento de progesterona y la presión del útero en la cavidad abdominal se traducirán en una disminución del tono muscular gástrico y del esfínter gastroesofágico, en acidez gástrica y fracaso del vaciamiento gástrico (Romagnoli, 1999). El mecanismo por el cual la motilidad intestinal disminuye durante la gestación se explica debido a

que la progesterona inhibe la producción de motilina, una hormona peptídica, que estimula la musculatura lisa del intestino (Moreira, 1998).

Por estos motivos alteraciones gastrointestinales tales como los vómitos durante la gestación así como degluciones desviadas durante y después de la anestesia de dichos pacientes serán más comunes (Thurmon *et al.*, 1996). Otra alteración común será la constipación. Esta se produce debido a que la reabsorción de agua del contenido gastrointestinal es más rápida que la del alimento sólido.

Será de vital importancia, pues, que el periodo pre y postoperatorio de animales sometidos a una intervención quirúrgica durante la gestación se controle de forma adecuada. Durante la anestesia será imprescindible el uso de sondas endotraqueales. El uso de cimetidina y metoclopramida en el preanestésico puede estar indicado (Thurmon *et al.*, 1996; Hall *et al.*, 2001).

2.3.5. SISTEMA HEPÁTICO

Durante la gestación los cambios fisiológicos que se producirán sobre el hígado son mínimos. Aunque la cantidad total de proteínas estará aumentada, la concentración plasmática total disminuye debido a la hemodilución. La producción de proteínas transportadoras producidas en el hígado como la ceruloplasmina, la transferrina y las globulinas que se unen a esteroides aumenta (Moreira, 1998). La concentración de bilirrubina no se ve afectada mientras que la concentración de colinesterasa plasmática aumenta.

Por lo que refiere a la bilirrubina y los enzimas hepáticos se producirá un aumento de la fosfatasa alcalina de 2 a 4 veces los valores fisiológicos mientras que los

niveles de bilirrubina y transaminasas no deberán verse afectados durante la gestación (Moreira, 1998; Rogmanoli 1999).

2.3.6. SISTEMA RENAL

Durante la gestación el riñón, y en general el sistema urinario, sufre importantes cambios fisiológicos y anatómicos. A medida que avanza la gestación y el útero se agranda, la vejiga será desplazada y la presión sobre ella hará que la frecuencia diaria de micciones sea mayor. Se produce, además, una dilatación significativa del tracto urinario superior (hidrouréter e hidronefrosis). La causa de esta hidronefrosis y hidrouréter no está bien descrita aunque ciertos autores la atribuyen, en primer lugar a la obstrucción mecánica que el útero ejerce en los uréteres a nivel de la pelvis renal y en segundo lugar a la acción relajante de la progesterona sobre la musculatura lisa que favorece la dilatación de la pelvis renal y uréteres (Ciliberto & Marx, 1998; Moreira 1998).

La tasa de filtración glomerular, así como la tasa de flujo renal aumentan alrededor de un 50- 60% y un 25-50% respectivamente (Moreira, 1999). No obstante, aunque la tasa de filtración glomerular aumenta de forma notable durante la gestación la cantidad de orina producida se mantiene constante, mostrando que el sistema urinario es más eficiente durante la gestación (Moreia, 1998).

Todos los cambios fisiológicos y morfológicos que tienen lugar durante la gestación harán que el manejo y riesgo anestésico sea mucho más alto que en una paciente “normal” (Collins, 1998).

3. Procedimiento Experimental

3.1. Elección de la Especie

La especie elegida para la realización del presente estudio ha sido la ovina. La razón principal de la elección de dicha especie es el hecho que las gestaciones de estos animales sean normalmente de 1 o 2 fetos y que por tanto el tamaño de estos al alcanzar los 3-4 meses de gestación sean los apropiados para poder realizar la cirugía, poder colocar unos catéteres arteriales y venosos que sean viables y de los que se puedan extraer la suficiente cantidad de sangre para hacer las determinaciones sin que eso suponga un riesgo ni para la madre ni para el feto mientras dura el procedimiento.

Se ha buscado una especie monotócica (de un o dos crías por gestación) debido a que tienen más similitud con los humanos y debido, como ya hemos comentado, a la idoneidad del tamaño. Otras especies de gestaciones monotócicas, como la vaca o los équidos suponen un manejo más complejo debido a su gran tamaño y a la mayor duración de sus gestaciones.

Si bien es cierto que la estructura placentaria en humanos y rumiantes no es la misma, la especie ovina resulta ser un buen modelo para aquellas sustancias el paso placentario de las cuales depende del flujo sanguíneo uterino por lo que el conocer los parámetros farmacocinéticos en ovejas puede ser de gran ayuda para estudiar cual sería el comportamiento del propofol en un feto humano sometido a las mismas condiciones (Nodel *et al.*, 1985; Arthur *et al.*, 1989).

Otra razón para la elección de la especie ovina para el presente estudio ha sido el ya disponer de bibliografía sobre el uso de las ovejas en estudios experimentales semejantes. Las ovejas gestantes ya han sido usadas como modelos para estudios del paso placentario y exposición fetal a distintas drogas como el albendazol sulfoxido (Capece *et al.*, 2002), la ketamina (Levinson *et al.*, 1973), la lidocaina (Guay *et al.*, 1992), el remifentanilo (Kan *et al.*, 1998), el diacepam (Thurmon *et al.*, 1996), y

algunos agentes inhalatorios como el halotano y el isoflurano (Palahniuk & Shnider, 1974). Para dichos estudios se realiza la cateterización crónica de vasos sanguíneos maternos y fetales.

Como información suplementaria y más específica para nuestro estudio sabemos que el propofol ya ha sido usado para la realización de distintos estudios en ovejas no gestantes (Correia & Nolan, 1996).

Otros motivos para la elección de la especie ovina han sido el buen carácter que presentan estos animales, favoreciendo de esta forma su manejo, y el menor coste económico en comparación a otras especies usadas de forma común en la investigación.

***3.2. Objetivos: Usos Clínicos y Experimentales del
Propofol. Aplicación Clínica***

El propofol (PRF) es un agente anestésico inyectable que puede usarse tanto para la inducción anestésica como para el mantenimiento de esta (Glen & Hunter 1984; Watkins *et al.*, 1987; Langley & Hell, 1988; Short *et al.*, 1999; Higuchi *et al.*, 2001). El hecho de poseer propiedades como su rápida metabolización y su suave despertar, en comparación con otros anestésicos inyectables, han contribuido a que el propofol haya pasado a incluirse, en poco tiempo, en muchos de los protocolos anestésicos usados comúnmente en la clínica tanto humana como veterinaria (Short *et al.*, 1999). El PRF se ha utilizado, de forma experimental, en muchas especies animales como el perro, el gato (Hall *et al.*, 1984; Hall & Chamber 1987; Hall *et al.*, 1994; Brearley *et al.*, 1988; Lynne *et al.*, 1999; Watking *et al.*, 1987; Watney *et al.*, 1992; Weaver *et al.*, 1998), las ovejas (Waterman *et al.*, 1988; Correia *et al.*, 1996; Zheng *et al.*, 2003), las cabras (Reid *et al.*, 1993) los caballos (Nolan & Hall 1985; Taylor *et al.*, 1989; Mama *et al.*, 1995; Mama *et al.*, 1996; Mama *et al.*, 1998), los cerdos y los animales de laboratorio (Adam *et al.*, 1980; Glen & Hunter, 1984, Kurita *et al.*, 2002; Schywalsky *et al.*, 2003).

Clínicamente se está usando ampliamente en especies animales, especialmente en pequeños animales como el perro y el gato, ya sea para la inducción de la anestesia como para la realización de mantenimientos intravenosos (Marisco *et al.*, 1991; González, 1999).

En medicina humana su utilidad ha sido demostrada en ámbitos tan específicos como las cesáreas y (Valtonen *et al.*, 1989; Gin *et al.*, 1991; Yau *et al.*, 1991). En pequeños animales (perro y gato) el PRF se ha utilizado como agente inductor de la anestesia en cesáreas, sin describirse problemas derivados de su administración ni en la madre ni en los fetos (Short *et al.*, 1999; Thurmon *et al.*, 1996).

Se han realizado diversos estudios sobre sus efectos cardiovasculares (Keegan *et al.*, 1993) y otros efectos adversos (Smith *et al.*, 1993; Murrison *et al.*, 2001). El paso

placentario así como los efectos del PRF en neonatos han sido estudiados en mujeres gestantes a término sometidas a una cesárea (Valtonen *et al.*, 1989; Gin *et al.*, 1991; Bacon *et al.*, 1994; Celleno *et al.*, 1989). En estos estudios el paso placentario del PRF se demuestra mediante la toma de sangre fetal a nivel del cordón umbilical mientras se realiza la cesárea. Valtonen *et al.*, (1989), después de la administración de PRF (2,5 mg/Kg.) vía endovenosa a la madre, como inducción a la anestesia, describieron una relación de concentraciones de PRF en sangre venosa umbilical y la sangre venosa materna (UV:UM) de 0,85 (0,18). La concentración máxima descrita en dicho estudio fue de 3,12 µg/ml en sangre materna y de 2,59 µg/ml en sangre fetal cuando las tomas de sangre fueron tomadas alrededor de los 4 minutos de la administración del bolo. Dailland *et al.*, (1986) usando la misma dosis de inducción obtuvo una ratio UV:UM de 0,70 (0,06) y valores de 0,76 (0,16) cuando después de una dosis i.v. de inducción de 2,5 mg/Kg. Mantuvo la anestesia con una infusión continua de PRF a dosis de 5 mg/Kg./hora. En este caso la concentración máxima de propofol en la sangre venosa, después de la administración del bolo de 2,5 mg/kg, se observó a los 3 minutos de la administración en la madre (1,09 µg/ml) y a los 6 minutos en el feto (0,75 µg/ml). Durante la infusión el valor máximo se situó en los 2 minutos con 2,26 µg/ml en la madre y en los 3 minutos con 1,37 µg/ml en el feto. No obstante debe considerarse que durante una cesárea el neonato ha estado sometido a los agentes anestésicos durante un mínimo periodo de tiempo, equivalente al tiempo transcurrido hasta su liberación de la placenta y del cordón umbilical. Estas técnicas, además, solo permiten determinar la concentración de PRF en un momento determinado sin poder sacar conclusiones sobre el comportamiento farmacocinético del paso placentario de dicho fármaco.

Por lo referente a los efectos adversos del propofol en mujeres gestantes estos han sido estudiados en multitud de estudios (Dailland *et al.*, 1989; Moore *et al.*, 1989;

Valtonen *et al.*, 1989). Al igual que para los estudios farmacocinéticos, estos estudios han sido realizados en mujeres gestantes en el momento de practicar una cesárea, obteniéndose resultados semejantes a los hallados en mujeres no gestantes, como son la hipotensión y la depresión respiratoria (Dailland *et al.*, 1989). En fetos y neonatos los efectos del propofol han sido evaluados también tras su liberación de la placenta mediante una cesárea. En estos estudios los fetos/neonatos han sido evaluados mediante la escala de APGAR-score, existiendo una contraposición de resultados. Gran parte de los estudios (Kanto & Gepts, 1989; Valtonen *et al.*, 1989) mostraron que los fetos liberados tras una administración de propofol a las madres presentaban valores del APGAR- score adecuados y sin evidencias de depresión neonatal. No obstante, estos resultados no han sido compartidos por otros autores (Celleno *et al.*, 1989; Gin *et al.*, 1991) que describieron evidencias de depresión neonatal en fetos liberados durante una cesárea tras la administración de propofol a las madres.

Todos los estudios anteriormente realizados, y que describen los efectos de propofol en fetos, han sido realizados en neonatos tras una cesárea. Alon *et al.* (1993) estudió el efecto del propofol en ovejas gestantes y sus fetos durante una infusión continua de PRF en combinación con una dosis de succinilcolina durante la inducción de la anestesia y óxido nitroso durante el estudio experimental. En dicho estudio no se observaron efectos adversos importantes en las variables cardiovasculares estudiadas de madres y fetos, con la excepción de una severa bradicardia materna tras la administración de la succinilcolina. Los autores atribuyeron este efecto secundario a la succinilcolina usada para la intubación de los animales y no al uso del propofol, postulando, así, la ausencia de efectos adversos en ovejas gestantes y sus fetos por parte del propofol.

Los objetivos de la presente tesis son tres:

- En primer lugar determinar el comportamiento farmacocinético del propofol en la oveja gestante de cuatro meses y en sus fetos tras la administración de una dosis única de PRF por vía endovenosa.
- En segundo lugar determinar el comportamiento farmacocinético del propofol tras una infusión continua precedida de una dosis endovenosa de inducción de PRF.
- Y en tercer lugar evaluar cuales serán los efectos cardiovasculares, respiratorios y ácido-base de ovejas gestantes y sus fetos tras una administración continua de propofol sin la adición de ningún otro producto anestésico o coadyuvante de la anestesia que pueda afectar a los resultados obtenidos.

La valoración de estos puntos nos permitirá conocer cual es el riesgo potencial del propofol, un producto ampliamente usado en cesáreas, cuando se usa en hembras gestantes así como prever cuál sería su comportamiento tras una infusión continua.

La importancia de conocer estos parámetros recae en el hecho del gran avance que en los últimos años ha sufrido la cirugía fetal. Años atrás, al detectar un defecto o alteración en el feto la opción de realizar una cirugía fetal para solucionar dicho problema era prácticamente imposible por lo que muchos de estos pacientes requerían ser intervenidos momentos después de su nacimiento siendo su posibilidad de supervivencia muy baja. Actualmente, el avance en las distintas técnicas quirúrgicas como la endoscopia hace que la cirugía fetal sea una alternativa cada vez más usada y que ofrece unos resultados relativamente aceptables. No obstante para poder realizar dichas técnicas es necesario conocer perfectamente cuales serán los efectos sobre el feto de todos aquellos productos que administramos a la madre.

***3.3. Farmacocinética del Propofol en Ovejas
Gestantes y sus Fetos***

3.3.1. MATERIAL Y MÉTODOS

ANIMALES

Para el estudio se han utilizado 12 ovejas gestantes de raza Ripollesa entre los 105 y los 135 días de gestación y de peso 58.25 (± 11.54) Kg. libres de signos clínicos de enfermedad.

FÁRMACOS Y REACTIVOS

Propofol estándar (98% puro) fue proporcionado por B. Braun Medical SA. La formulación del propofol usada para los tratamientos en los animales fue PRF-Lipuro 1%®. El Tymol (THY) usado como estándar para el análisis cromatográfico fue proporcionado por Merck. Todos los reactivos para la extracción y la cromatografía de las muestras de plasma fueron de grado HPLC.

Los productos anestésicos usados durante el procedimiento quirúrgico fueron: Midazolam (0,2 mg/Kg.; Dormicum®, productos Roche, SA), Isoflurane (Forane ®, Laboratorios ABBOT SA), Buprenorfina (0,01 mg/Kg., Buprex®, Laboratorios Schering- Plough SA), Heparina (Heparina Rovi 5% ®, Laboratorios Farmacéuticos Rovi SA) y Cefalotina (Cefalotina Normon 1 gr., Laboratorios Normon SA).

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El procedimiento quirúrgico fue realizado según lo descrito por Capece *et al.* (2001) con ligeras modificaciones.

Los animales fueron premedicados con midazolam a dosis de 0.2 mg/Kg. y buprenorfina a dosis de 0.01 mg/Kg. Para la administración de estos fármacos se usó un catéter colocado en la vena yugular derecha de la madre. A los 15 minutos de la tranquilización los animales fueron inducidos mediante isofluorano al 5% a través de una máscara de inducción. Cuando el estatus anestésico fue conseguido, los animales se intubaron mediante una sonda endotraqueal y la anestesia se mantuvo con isofluorano y oxígeno al 100% a través de un sistema circular semicerrado (2-3%, 2 l/min. de oxígeno). Durante toda la cirugía se administró fluidoterapia de mantenimiento con Ringer Lactato (10 ml/kg./hora) a través del mismo catéter de la yugular derecha.

Una vez el animal fue anestesiado se preparó para el acto quirúrgico. Se realizaron las siguientes manipulaciones: cateterización de la vena yugular izquierda de la madre (vía destinada a la obtención de las muestras sanguíneas) y realización de una laparotomía paramedial con el fin de acceder a la matriz. Mediante una histerotomía se exteriorizó la cabeza del feto y se cateterizaron, mediante unos catéteres de polipropileno (Cavafix ®, B. BRAUN), la vena yugular y la arteria carótida izquierdas del feto. Se reintrodujo el feto en la bolsa placentaria y la matriz. Se suturaron placenta y matriz con dos capas de reinversión. Los catéteres del feto se hicieron salir por el lado izquierdo de la pared abdominal de la madre y se protegieron mediante bolsitas de plástico suturadas a la pared abdominal. Por último se cerró de forma convencional la laparotomía. Durante todo el acto quirúrgico las constantes vitales del animal (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, capnografía, presión arterial,

pulso y electrocardiografía) fueron monitorizadas mediante un monitor Datex Ohmeda cardiocap II.

Finalizada la intervención quirúrgica y cuando los animales recuperaban sus reflejos eran llevados a su lugar de estabulación para una recuperación completa. Dicha recuperación tuvo una duración mínima de 24 horas. Durante este tiempo los catéteres venosos y arteriales de madre y feto se heparinizaron cada 8 horas para evitar su obturación. Los animales recibieron una terapia analgésica con buprenorfina vía subcutánea cada 12 horas a una dosis de 0,01 mg/kg. así como una terapia antibiótica con cefalexina vía i.v. usando para ello la yugular derecha.

Todos los procedimientos experimentales fueron realizados bajo la autorización de la Comisión de Ética de Experimentación Animal de la Universitat Autònoma de Barcelona.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los animales fueron divididos en dos grupos de 6 ovejas. Un grupo (Grupo 1) fue tratado con una dosis i.v. de 6 mg/Kg. de propofol. El segundo grupo (Grupo 2) recibió una dosis i.v. de 6 mg/Kg. seguido de una infusión continua de 0,4 mg/Kg./min. durante 1 hora. La infusión se realizó mediante una bomba de infusión (Medfusion 2010 Syringe Pump, MEDELINX)

Recogida de muestras

Grupo 1

Previamente a la administración de bolo de PRF se extrajo una muestra de sangre venosa de la madre (5 ml) y otra del feto (1 ml) como muestras control. Después del tratamiento con el PRF se extrajeron muestras de 5 ml de sangre venosa de la madre y de 1 ml de sangre venosa del feto a los 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos post-administración.

Grupo 2

Al igual que en el grupo 1, inicialmente se extrajo una muestra de sangre venosa de madre y feto como muestra control. Se extrajeron muestras de 5ml de sangre a las madres y de 1ml de sangre venosa a los fetos a los 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, y 60 minutos del inicio de la infusión. Una vez finalizada la infusión se tomaron muestras de sangre a los tiempos 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos posteriores a la supresión de la infusión.

Durante los experimentos todos los animales fueron monitorizados. El catéter arterial del feto se empleó para monitorizar durante el procedimiento experimental la viabilidad del feto. Se administró fluidoterapia de mantenimiento con Ringer Lactato a razón de 10 ml/kg./hora.

Todas las muestras de sangre fueron colectadas en tubos heparinizados. Se centrifugaron durante 15 minutos a 2600 g para la obtención del plasma. El plasma fue almacenado en tubos de polipropileno y congelado a -20°C hasta el análisis de las muestras.

Extracción de las muestras plasmáticas y procedimientos de cuantificación

Alicuotas de 300 μL de plasma fueron pipeteadas con 0.05 μg de tymol como estándar interno en tubos eppendorf de polipropileno de 1,5 ml. Después de mezclarlo durante unos segundos en un vórtex mixer, 500 μL de acetonitrilo de grado HPLC fue añadido a las muestras para precipitar las proteínas plasmáticas.

Los tubos fueron mezclados durante 10 segundos antes de ser centrifugados a 13.000 rpm. Quince microlitros del sobrenadante fueron inyectados en el sistema cromatográfico para cuantificar las concentraciones de propofol. La recuperación del procedimiento de extracción fue de 85.8 (± 8.0).

Para cuantificar las concentraciones de propofol en las muestras, se realizó una curva de calibración usando el plasma de cinco ovejas como blanco. 300 μL de dichas muestras fueron pipeteados respectivamente con 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 y 10 μg de PRP y con 0.05 μg de tymol como estándar interno. Las muestras para la calibración fueron extraídas e inyectadas en el sistema cromatográfico después del procedimiento descrito anteriormente. Para calcular las concentraciones de propofol en las muestras se elaboró un análisis de regresión lineal entre la ratio del área PRP/THY y del PRP. La precisión y exactitud del método fueron calculados según Shah *et al.* (1992) y fueron de 3.8% y 12.6% respectivamente, con el límite de cuantificación establecido en 0,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El coeficiente de correlación media en el análisis de regresión lineal de las curvas de calibración fue 0.9995 (± 0.0003).

Sistema cromatográfico

Para analizar las muestras se usó un sistema HPLC (HP 1100 series, Darmstadt, Alemania). La fase móvil estaba compuesta por acetonitrilo (70%) y agua destilada (30%) con una ratio de flujo de 1 mL/min. Se usó una columna de fase reversa de decyl-silica (200x4.6 mm) con un tamaño de partícula de 5 µm (Spherisorb ODS2, Waters, Milford MA, USA). La detección fue realizada con un detector de diodo UV de una longitud de onda de 280 nm. Los tiempos de retención para el THY y el propofol fueron de 3.6 y 5.0 min. respectivamente.

Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos para el propofol en las madres y fetos fueron determinados mediante un análisis no-compartimental basado en los momentos estadísticos (Berrozpe *et al.*, 1997). En este modelo, el área bajo la curva concentración plasmática- tiempo (AUC) es el momento cero y el tiempo de residencia mínima (MRT) de la droga en el organismo es el primer momento. La AUC fue calculada usando la regla trapezoidal de las 0 horas hasta el último tiempo (AUC0-t). Estos cálculos fueron realizados usando el programa PK Solutions Computer Program (Farrier, 1997).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación entre la C_{max} , AUC y MRT observados para el PRF en los fetos y madres fue realizada mediante test t-Student después de la transformación logarítmica de estos parámetros farmacocinéticos. Para comparar el T_{max} se utilizó un test no

paramétrico U-Mann Withiney. Todos los análisis se realizaron usando el paquete estadístico SPSS (SPSS 8.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El nivel de significación aceptado para las diferencias fue de $P < 0.05$.

3.3.2. RESULTADOS

En la Figura 8 se encuentran representadas las concentraciones de PRF encontradas en las madres y los fetos después de la administración de una dosis endovenosa de 6 mg PRF/Kg. de peso. Como se puede observar, durante los primeros 10 minutos las concentraciones en las madres sufren una rápida caída, seguida de una segunda fase en la que las concentraciones plasmáticas de PRF disminuyen lentamente. En la sangre fetal, el perfil cinético que sigue el PRF es paralelo al de las madres pero con concentraciones mucho más bajas. Hay que destacar que las concentraciones máximas en el feto se consiguen ya en la primera muestra extraída indicando que el fármaco llega al feto rápidamente. En la tabla 7 se pueden encontrar los parámetros farmacocinéticos obtenidos del análisis de las curvas concentración tiempo en las madres y los fetos después de la administración endovenosa del PRF. En estas se puede observar que los tiempos de vida media de eliminación para el PRF son de 0.6 y 1.5 h. para madres y fetos respectivamente, aunque no se han observado diferencias significativas entre ambos. Solo existen diferencias significativas en las Áreas bajo la curva (AUC), presentando las madres valores superiores a los de los fetos y con un ratio entre los valores del feto y de la madre de 3.1 (AUC madre/AUC feto). El tiempo medio de residencia del PRF en madres y fetos tampoco presentó diferencias significativas siendo las medias de este parámetro muy parecidas entre las madres (0.4h) y los fetos (0.5h).

En la figura 9 podemos encontrar las concentraciones plasmáticas de PRF en los fetos y en las madres tras una infusión de una hora de PRF (0.4mg/Kg./min.) precedida de una dosis i.v. de inducción de PRF (6 mg/Kg.). Como se puede observar en este gráfico, las concentraciones iniciales de PRF tras la dosis de inducción son muy parecidas a las encontradas en la administración endovenosa tanto en las madres como en los fetos. A partir de este momento las concentraciones de PRF maternas disminuyen levemente durante cinco minutos momento en que vuelven a incrementarse paulatinamente hasta el momento de la supresión de la infusión (60 min.) sin llegar a conseguir unas concentraciones estacionarias. Desde el momento de la supresión de la infusión las concentraciones maternas de PRF disminuyen rápidamente con un perfil similar a la dosis endovenosa única. En cambio los fetos presentaron una meseta de concentraciones plasmáticas (alrededor de 1µg/ml) ya desde las primeras muestras y hasta el momento de la supresión de la infusión, momento en que disminuyen lentamente hasta coincidir con las concentraciones maternas a las 1.5 horas de la supresión del tratamiento. En la Tabla 8 se encuentran representados los parámetros farmacocinéticos del PRF en las madres y los fetos correspondientes a esta parte del estudio. Como se puede observar las concentraciones máximas de PRF en las madres fueron cercanas a los 10 µg/ml, y se consiguieron a los 60 min de infusión, justo antes de suprimir la administración del PRF. En cambio las Cmax en los fetos fueron unas diez veces inferiores a las de la madre (1.19 µg/ml) y se consiguieron a las 0.4 horas, aunque estos niveles se mantuvieron mas o menos constantes durante aproximadamente 50 minutos. Las AUC correspondientes a las madres fueron cinco veces superiores a las de los fetos, con una relación (AUC madre/AUC feto) de 5.3 y presentando diferencias significativas. Los tiempos de vida media de la fase terminal de eliminación, calculados

a partir de la supresión de la infusión, fueron de 0.5 h y 1.1 h para madres y fetos respectivamente presentando diferencias significativas. En cuanto al MRT, este parámetro, también presentó diferencias significativas entre las madres los fetos, con un tiempo mayor de residencia del PRF en los fetos en comparación con las madres.

En la figura 10 se encuentran representada la relación de concentraciones plasmáticas de PRF madre/feto en cada uno de los tiempos de muestreo de la segunda parte del experimento. Como se puede observar durante el periodo inicial y mientras se mantiene la infusión las madres tuvieron concentraciones plasmáticas entre seis y diez veces superiores a las correspondientes a los fetos. En el momento de la supresión del tratamiento esta relación de concentraciones disminuye paulatinamente hasta que en los últimos puntos las concentraciones en los fetos coinciden con las de las madres y hasta llegan a ser superiores.

Fig 8: Concentraciones plasmáticas y fetales tras el bolo de 6 mg/kg i.v. a ovejas gestantes

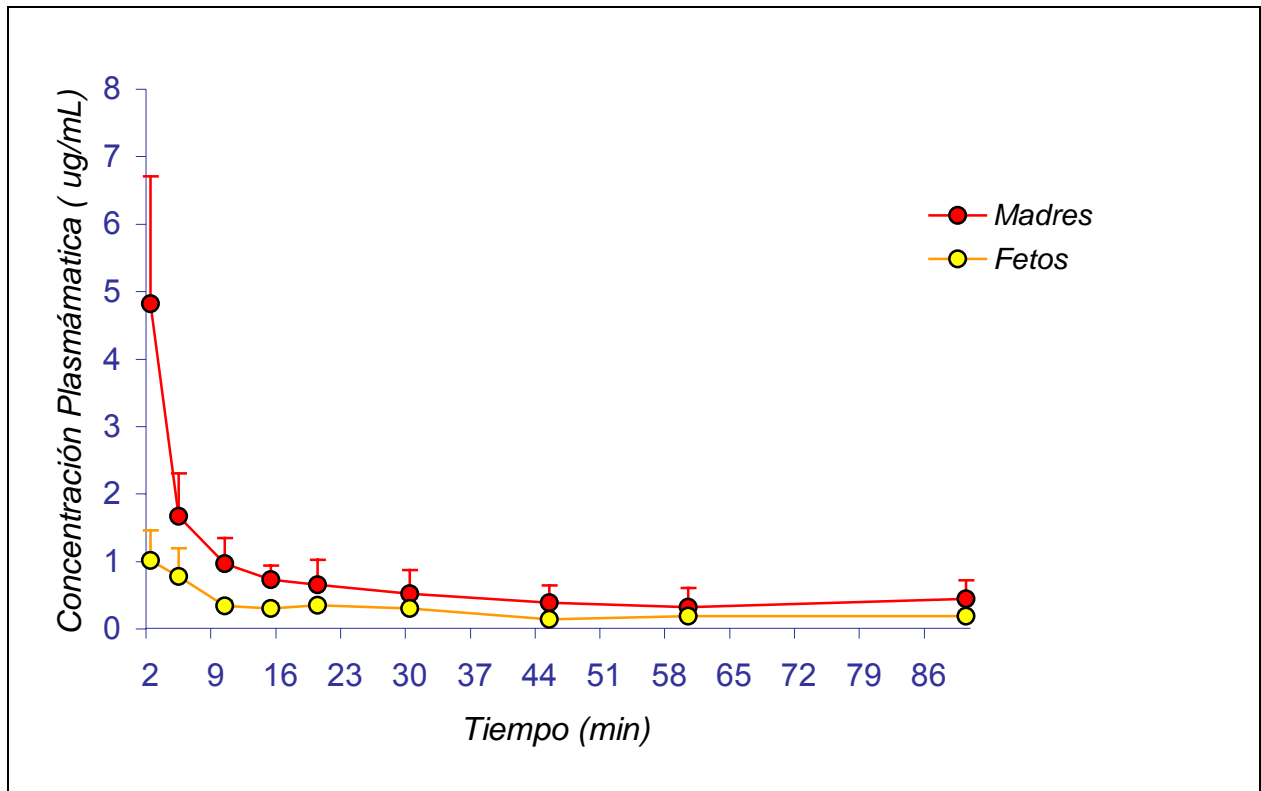


Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de madre y feto después de la administración i.v. de un bolo de propofol de 6 mg/kg.

	Madre (X ± SD)	Feto (X ± SD)
K_e(h⁻¹)	2.1 ± 1.7	0.6 ± 0.3
T_{1/2} (h)	0.6 ± 0.5	1.5 ± 0.9
AUC_{0-t} (µg · h/ml)	1.2 ± 0.5	0.4 ± 0.0
MRT (h)	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2

K_e : Constante de eliminación
 T_{1/2}: Tiempo de Vida Media
 AUC: Área Bajo la Curva
 MRT: Tiempo de Residencia Máxima

Fig 9: Concentraciones plasmáticas y fetales tras el bolo de 6 mg/kg i.v. seguido de una infusión continua durante una hora de 0,4 mg/kg/min de PRF a ovejas gestantes

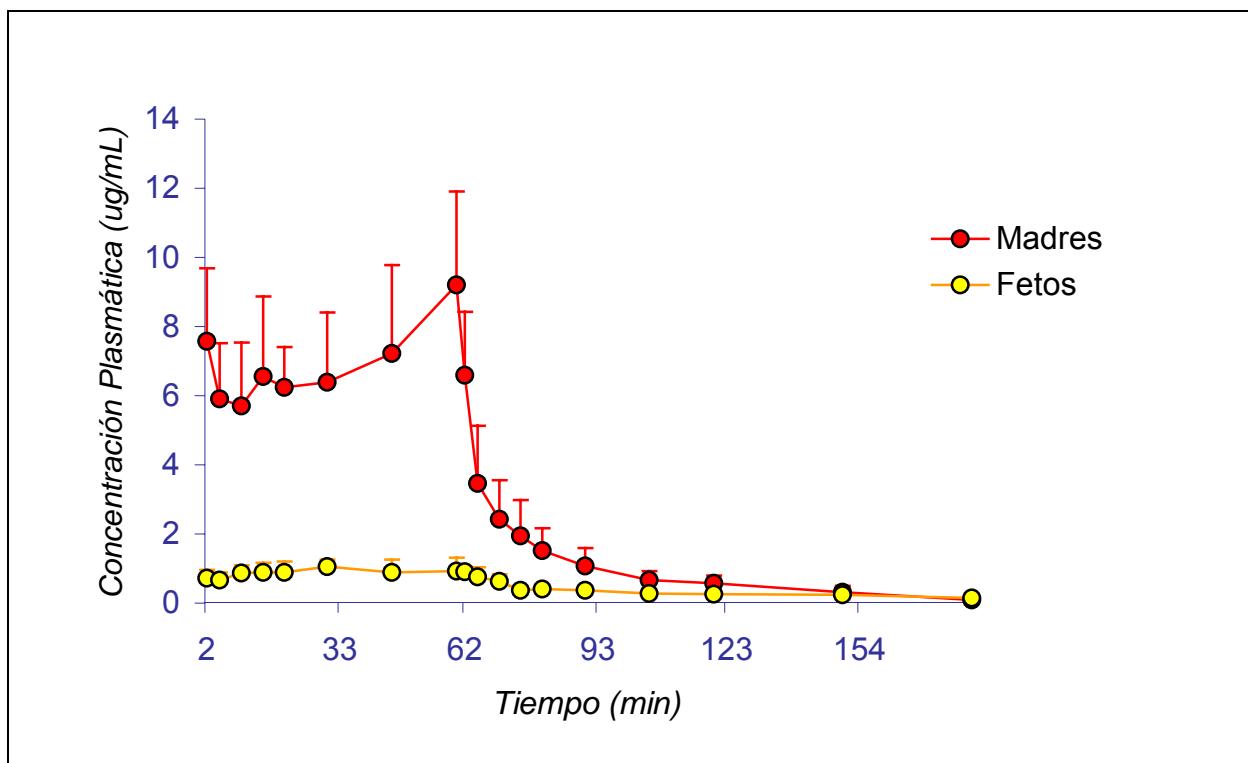
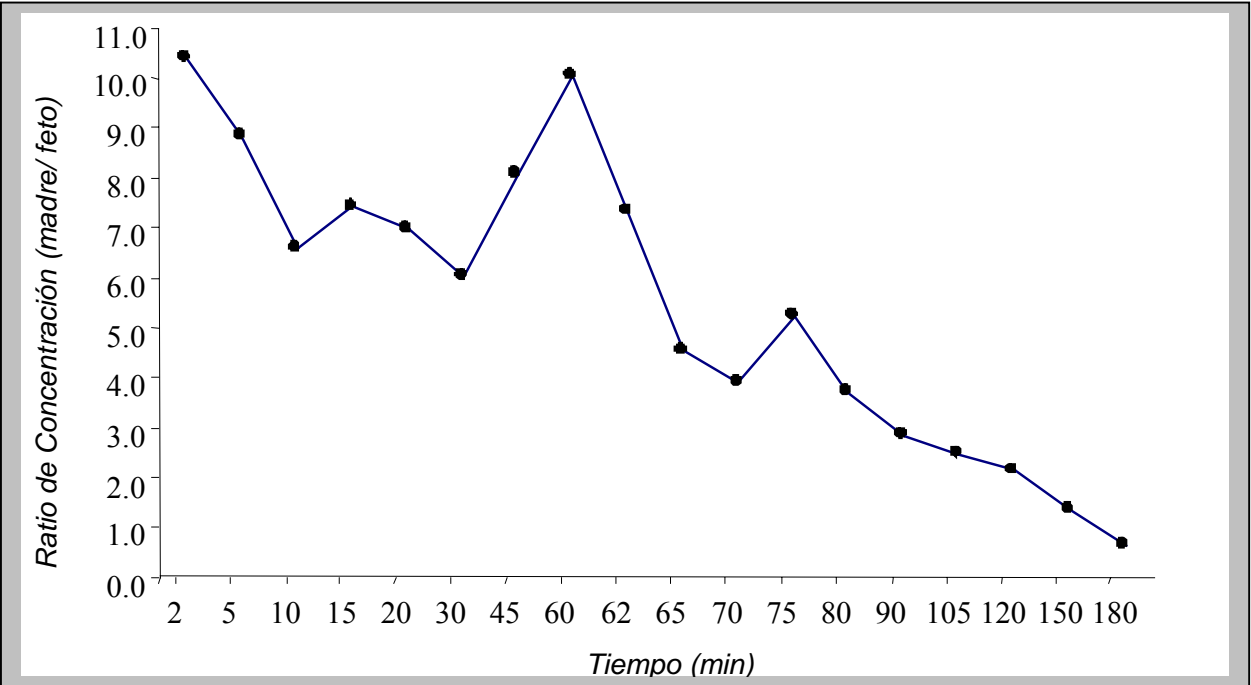


Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de madre y feto después de la administración i.v. de un bolo de propofol de 6 mg/kg seguido de una infusión continua durante una hora de 0,4 mg/kg/min

	Mother X± SD	Fetus X± SD
C_{max} (µg/mL)	9.5±2.7	1.19±1.8
T_{max} (h)	0.9±0.4	0.4±0.3
T_½(h)	0.5±0.1	1.1±0.2
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	8.6±2.3	1.6±0.3
MRT (h)	0.7±0.1	1.0±0.1

C_{max}: Concentración plasmática Máxima
T_{max}: Tiempo de Concentración Máxima
T_½: Tiempo de Vida Media
AUC: Área Bajo la Curva
MRT: Tiempo de Residencia Máxima

Fig. 10: Ratio de concentraciones plasmáticas maternas y fetales tras la administración de un bolo de 6 mg/kg seguido de una infusión continua de 0,4 mg/kg/min de PRF en ovejas gestantes



3.3.3. DISCUSIÓN

La técnica anestésica utilizada así como la técnica quirúrgica han sido las descritas por Capece *et al.* (2001) con pequeñas modificaciones. Se han escogido anestésicos de corta acción y rápido metabolismo, midazolam e isoflurane, en lugar de pentobarbital y halothano. La elección de estos productos se ha realizado con el objetivo que la anestesia necesaria para realizar el acto quirúrgico afecte lo mínimo posible al feto y para que la madre tenga una recuperación lo más rápida y segura posible (Paddleford *et al.*, 1999; Thurmon *et al.*, 1996; Carroll *et al.*, 1999).

La modificación respecto a la técnica quirúrgica descrita por Capece *et al.* (2001) se ha centrado en la elección de los vasos a canalizar. En el presente estudio se han usado la arteria carótida y la vena yugular en lugar de la arteria y vena femorales que, por presentar mayor calibre, permitieron la colocación de unos catéteres de mayor diámetro, siendo así vías más seguras para extraer muestras continuas de sangre sin el peligro que se colapsen. La laparotomía se ha realizado a nivel paramedial para preservar la integridad de los vasos mamarios.

En el presente estudio las dosis utilizadas para la inducción (6 mg/Kg.) son similares a las que utilizaron Lin *et al.*, (1997) en ovejas (6.6 mg/Kg.). Por lo que se refiere a la dosis de mantenimiento en infusión escogidas fue similar a las descritas en estudios anteriores en ovejas no gestantes por Lin *et al.*, (1996) y por Correia *et al.* (1996) (entre 0.3 y 0.5 mg/Kg. para ambos). Estas dosis ya han sido descritas como dosis clínicas suficientes para realizar procedimientos experimentales en ovejas y son superiores a las descritas para procedimientos clínicos en humanos (Dailland *et al.*, 1989).

Los tiempos escogidos se han basado en el estudio realizado por Correia (1996) para ovejas no gestantes con ligeras modificaciones así como en los estudios realizados en medicina humana al realizar cesáreas.

Este fármaco ha demostrado ser capaz de atravesar la barrera placentaria y llegar a los fetos. Hasta la actualidad los únicos datos disponibles sobre el paso placentario del PRF se centraban en muestras de sangre umbilical obtenidas del cordón umbilical de fetos recién nacidos (Gin *et al.*, 1991; Dailland *et al.*, 1989; Jauniaux *et al.*, 1998). En estos trabajos se observó que las concentraciones fetales de PRF eran muy bajas comparadas con las madres, pero aun así se desconocía qué concentraciones del fármaco llegaban al feto justo después de la administración del fármaco, momento en que estas serían elevadas. En nuestro estudio la extracción de muestras fetales se inicia ya a los 2 minutos de la administración del fármaco, y en el caso de la infusión continua se alarga hasta los 60 minutos después de la supresión del tratamiento.

Después de la administración de un bolo endovenoso de PRF a las ovejas gestantes se ha observado que en las madres la concentración plasmática disminuye siguiendo una cinética de dos fases. Una primera fase rápida de caída de concentraciones plasmáticas y una segunda fase de eliminación plasmática lenta. Este comportamiento se corresponde con las características fisicoquímicas del PRF y ya ha sido descrito en ovejas (Correia *et al.*, 1996), en perros (Hughes & Nolan 1999; Branson *et al.*, 1994; Zoran *et al.*, 1993) y en humanos (Gin *et al.*, 1991). Las concentraciones de PRF fetales encontradas en este estudio demostraron ser mucho más bajas que las maternas corroborando los datos previos en los cuales se había observado este efecto de barrera placentaria en muestras de sangre fetal obtenidas después del parto. Si comparamos los parámetros farmacocinéticos del PRF obtenidos en las madres y los fetos después de la administración de un bolo i.v. podemos observar que las AUC son

tres veces superiores en las madres en comparación con los fetos. En cambio el tiempo en que el feto está expuesto al fármaco es similar al de la madre, tal y como se refleja en la similitud entre los MRT encontrados en el estudio (0.4 h en la madre y 0.5 h en el feto). Sin embargo, aunque el tiempo de exposición sea el mismo en las madres que en los fetos los tiempos de vida media para los fetos fueron más del doble de los obtenidos para las madres. Esta eliminación lenta observada en los fetos ha sido descrita anteriormente por Gin *et al.* (1991) en neonatos humanos.

En la segunda parte del estudio donde se analizó el paso placentario del PRF después de la administración consecutiva de un bolo endovenoso y una infusión continua se puede observar que las concentraciones fetales durante toda la infusión son entre seis y nueve veces inferiores que las de la madre. En la figura 10 se puede observar como esta relación de concentraciones se mantiene elevada durante todo el tiempo en que se mantiene la infusión, mientras que a partir de la supresión del tratamiento esta relación de concentraciones va disminuyendo hasta llegar a una relación de 1:1 a la hora y media de la supresión. Este dato indica que el fármaco no llegaría al feto en grandes cantidades y que el retorno a la madre desde el feto se realizaría con dificultad, de manera que, en la madre, la lenta fase de eliminación terminal estaría marcada por la eliminación fetal de fármaco. Dicha lentitud en la eliminación fetal se ve reflejada en elevados tiempos de vida media de eliminación en el feto (1.1 h) en comparación con los observados en las madres (0.5h), al igual que en la primera parte del estudio.

La diferencia en las concentraciones plasmáticas entre la madre y el feto podrían estar relacionadas con las diferencias en la unión a proteínas plasmáticas del PRF en la madre y el feto. Gin *et al.* (1991) determinaron la unión a proteínas plasmáticas del PRF en la madre y en neonatos. En este estudio se reveló que la unión en la madre fue

superior a la obtenida en el feto. La fracción de PRF libre en la sangre materna fue del 1.5% mientras que en los fetos fue del 3.12 %. Este dato reafirmaría los resultados referentes a concentraciones plasmáticas encontrados en este estudio, donde las madres al tener en la sangre menos cantidad de fármaco libre retienen el PRF dificultando el paso placentario, ya que el fármaco libre es el único susceptible de atravesar las membranas.

Los parámetros farmacocinéticos para ovejas gestantes encontrados en nuestro estudio varían respecto a los encontrados por Correia *et al.* (1996) en animales no gestantes. En nuestro estudio los parámetros farmacocinéticos encontrados son menores que en el estudio de Correia *et al.* (1996). No obstante la comparación entre los dos estudios resulta difícil de realizar ya que en el estudio de Correia *et al.* (1996) los animales eran premedicados y dicha premedicación podría hacer que los parámetros farmacocinéticos se vieran afectados. Además, en el estudio realizado por Correia *et al.* (1996) la infusión de propofol no se mantiene constante como en nuestro estudio sino que varía de 0,3 a 0,5 mg/Kg./min.

Las concentraciones plasmáticas detectadas en el feto en las dos partes del estudio están muy cerca de las concentraciones efectivas de PRF en el perro o en la oveja donde los animales se recuperan de la anestesia cuando las concentraciones plasmáticas están entorno a los 1.1-0.7 µg/ml (Zoran *et al.*, 1993). En nuestro estudio las concentraciones plasmáticas máximas de PRF obtenidas en los fetos son de 1.19 µg/ml y se obtienen a las 0.3 h de la infusión continua y a los 2 minutos posteriores a la administración i.v.. En el caso de la infusión de PRF la concentración máxima de PRF de 1.19 µg/ml se obtiene durante unos pocos minutos pero la mayoría de los animales no llegan a esta concentración con lo cual se podría suponer que el efecto del PRF en el feto sería limitado y que la mayoría del tiempo los fetos no sufrirían dicho efecto. En

cambio el hecho de que los fetos pueden tener una unión a proteínas plasmáticas menor que las madres (datos en humanos de Gin *et al.*, 1991), haría suponer que la fracción libre de fármaco en los fetos es mayor y que por lo tanto la fracción de fármaco presente en la sangre de los fetos susceptible de realizar acción farmacológica sería mayor, con lo cual es de suponer que tendría más efecto con menos concentraciones plasmáticas. Por esta vía cabría suponer que el efecto de los tratamientos sobre el feto sería considerable. No hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas del PRF en los fetos de ovejas, lo que hace difícil poder sacar conclusiones sólidas sobre la posible repercusión sobre los fetos de los tratamientos con propofol a madres gestantes.

Se hace difícil comparar los resultados encontrados en el presente estudio con los encontrados en medicina humana. Los resultados realizados en humana han consistido únicamente en la obtención de muestras puntuales del neonato en el momento de su liberación de la placenta durante la cesárea (Dailland *et al.*, 1989). No obstante las concentraciones máximas de propofol encontrados en la vena umbilical de los fetos se encuentran alrededor de los 2 µg/ml después de la administración de un bolo de 2,5 mg/Kg. a la madre. Estos valores máximos han sido obtenidos alrededor de los 6 minutos de la administración del bolo a la madre, tiempo necesario para la liberación del feto. En nuestro estudio hemos obtenido un valor de concentración máxima para los fetos inferior al encontrado por Valtonen *et al.* (1989) en neonatos. No obstante, en nuestro estudio, la cantidad de propofol administrado a la madre ha sido superior a la administrada en humanos (6 mg/kg vs. 2,5 mg/kg). Observamos, pues, que aunque en nuestro estudio la dosis administrada a la madre sea superior que en las mujeres sometidas a una cesárea, la cantidad máxima que llega al feto ovino es ligeramente inferior al encontrado en neonatos humanos. Este hecho podría explicarse por la mayor permeabilidad que presenta la placenta humana (placenta hemocorial) respecto a la

placenta de los rumiantes (placeta epiteliochorial) e indicaría que en humanos la cantidad de propofol que cruza la placenta es muy superior a la que cruza la placenta en rumiantes. No obstante la estructura placentaria no es el único factor que contribuye al paso de los fármacos a través de la placenta y deberían tenerse en cuenta otros puntos como es la diferencia de unión a las proteínas plasmáticas (Romagnoli *et al.*, 1999; Mazoit & Samii, 1999).

***3.4. Efectos Cardiovasculares en Fetos Ovinos y
sus Madres durante la Anestesia con Propofol***

3.4.1. MATERIAL Y MÉTODOS

ANIMALES

Para el estudio fueron empleadas 6 ovejas de la raza Ripollesa, entre los 105 y 135 días de gestación y con pesos comprendidos entre los 78.8 ± 9.09 kg.

FÁRMACOS Y REACTIVOS

Propofol estándar (98% puro) fue proporcionado por B. Braun Medical SA. La formulación del propofol usada para los tratamientos en los animales fue PRF-Lipuro 1%®.

Los productos anestésicos usados durante el procedimiento quirúrgico fueron: Midazolam (0,2 mg/Kg.; Dormicum®, productos Roche, SA), Isoflurane (Forane ®, Laboratorios ABBOT SA), Buprenorfina (0,01 mg/Kg., Buprex®, Laboratorios Shering- Plough SA), Heparina (Heparina Rovi 5% ®, Laboratorios Farmacéuticos Rovi SA) y Cefalotina (Cefalotina Normon 1 gr, Laboratorios Normon SA).

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El procedimiento quirúrgico fue realizado según lo descrito por Capece *et al.* (2001) con ligeras modificaciones. Las ovejas fueron premedicadas con midazolam a dosis de 0,2 mg/Kg. y buprenorfina 0,01 mg/Kg. vía i.v. usando un catéter situado en la vena yugular derecha. Quince minutos después de la premedicación, los animales fueron inducidos mediante isoflurane al 5% y oxígeno al 100%. Dicha inducción se

realizó mediante una mascarilla de inducción y permitiendo que los animales respiraran espontáneamente. Una vez alcanzado el nivel de anestesia deseado los animales fueron intubados usando sondas endotraqueales del número 10. La anestesia se mantuvo con isoflurane (2% de vaporización) en oxígeno al 100% a través de un sistema semicerrado circular. Durante todo el procedimiento quirúrgico se administró fluidoterapia a razón de 10 ml/Kg./hora de Ringer Lactato a través del catéter de la vena yugular derecha.

Técnica quirúrgica en las madres

En todos los animales, y bajo condiciones de asepsia, se insertó un catéter en la arteria carótida izquierda y otro en la vena yugular izquierda. Dichos catéteres fueron sujetos a los vasos mediante suturas de seda. La sutura fue cerrada mediante material sintético reabsorbible. El catéter yugular izquierdo fue usado para la administración de fluidos y de las drogas durante el procedimiento experimental. El catéter en la arteria carótida izquierda fue usado para la obtención de muestras sanguíneas arteriales así como para la medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Técnica quirúrgica en los fetos

Tras una pequeña histerotomía fue exteriorizado uno de los miembros posteriores del feto. La arteria femoral del feto fue cateterizada mediante un catéter de polipropileno (Cavafix®, B.Braun) para la obtención de muestras y el registro de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Posteriormente el feto fue reintroducido en las membranas placentarias. La pérdida de líquido amniótico debida al procedimiento

quirúrgico fue estimada y se reemplazó por solución salina fisiológica al 0,9%. Las membranas placentarias y la matriz fueron suturadas con material sintético reabsorbible y patrones de reinversión. Los catéteres fetales fueron exteriorizados por el flanco materno y protegidos por bolsitas de plástico suturados a la pared abdominal de las madres.

La laparotomía exploratoria se cerró de forma convencional.

Durante todo el procedimiento quirúrgico las constantes vitales de los animales (temperatura, frecuencias cardiacas y respiratorias, presión arterial, pulso, CO₂ expirado y electrocardiografía) fueron monitorizadas mediante un monitor Datex Ohmeda Cardiocap II.

Una vez los animales recuperaron sus reflejos fueron llevados a sus boxes de recuperación donde permanecieron un mínimo de 24 horas antes de iniciar el procedimiento experimental. Durante este periodo de tiempo los catéteres arteriales y venosos de madres y fetos fueron heparinizados cada 8 horas para evitar su obstrucción. Los animales fueron evaluados cada 3 horas para descartar síntomas de dolor. Durante este periodo de tiempo fueron administradas dosis suplementarias de buprenorfina (0,01 mg/Kg. s.c. cada 12 horas) y de cefalexina (20 mg/Kg. i.v. cada 8 horas).

Todos los procedimientos realizados fueron autorizados por la comisión de ética de la Universitat Autònoma de Barcelona.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Previo a la realización del estudio se estableció un periodo control de 60 minutos para obtener parámetros basales de madres y fetos. Todos los animales fueron posicionados en decúbito lateral derecho. Las constantes de la madre y del feto fueron

monitorizadas mediante un monitor Datex Ohmeda cardiocap II. Las frecuencias cardíacas y presiones arteriales maternas y fetales, la pulsioximetría y frecuencia respiratoria materna fueron registradas en los minutos 0, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 del periodo control. Los gases sanguíneos arteriales fueron determinados mediante la extracción de una muestra sanguínea de la arteria carótida de la madre y de la arteria femoral de los fetos en el minuto 30 del periodo control.

Tras el periodo control se administró una dosis de 6 mg/Kg. i.v. de propofol a las madres, seguido de una infusión continua de 0,4 mg/Kg./min de propofol durante 60 minutos. Dichas administraciones se realizaron a través del catéter situado en la arteria yugular izquierda de las madres. La infusión continua de propofol fue realizada mediante una bomba de infusión Medfusion 2010.

Durante el periodo de infusión de propofol todos los animales fueron intubados y recibieron oxígeno al 100% a través del tubo endotraqueal. Los parámetros cardiovasculares de madres y fetos fueron registrados durante los minutos 5, 10, 15, 30, 45 y 60 de la infusión. Las muestras para la realización de gases arteriales de madre y feto fueron extraídas a los 15 y 45 minutos de la infusión.

Al finalizar los 60 minutos de infusión, los parámetros cardiorrespiratorios fueron registrados durante 90 minutos (minutos 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 y 90). Los gases arteriales se realizaron a los minutos 15 y 60 de la finalización de la infusión de propofol.

Los animales fueron desintubados durante la fase de recuperación al recuperar el reflejo laríngeo. Durante todo el procedimiento experimental se administró solución de Ringer Lactato 10 ml/Kg./hora a través del catéter i.v. de la vena yugular izquierda.

Todos los parámetros cardiovasculares fueron registrados mediante un monitor

Datex Ohmeda Cardiocap II. Las muestras sanguíneas fueron analizadas usando un analizador de gases sanguíneos IRMA.

Al final del estudio los animales fueron eutanasiados con pentobarbital sódico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el estudio estadístico las medidas obtenidas durante el seguimiento de cada animal se han agrupado en los siguientes instantes (Tabla 9): control (control 0, 15, 30, 45 y 60 minutos), infusión I₁ (infusión 5 y 10 minutos), infusión I₂ (infusión 15, 30, 45 y 60 minutos), recuperación R₁ (recuperación 5, 10 y 15 minutos) y recuperación R₂ (recuperación 30, recuperación 45, recuperación 60, recuperación 75 y recuperación 90 minutos).

El estudio estadístico se realizó mediante el software SAS® v8.0. Se realizó una validación de los datos con el fin de localizar y corregir valores incorrectos o datos faltantes. Las variables respuesta se han analizado mediante un modelo mixto para medidas repetidas teniendo en cuenta las medidas especificadas al diseño experimental y a la variable tiempo como efecto fijo. Se ha considerado una estructura correlacional cuando ha estado posible o bien autorregresiva de orden 1 en el caso contrario.

Tabla 9: Distribución de los instantes estadísticos

	Periodo recogida de muestras (min)	Instante
Control	0, 15, 30, 45 y 60	C
Infusión	5 y 10	I ₁
Infusión	15, 30, 45 y 60	I ₂
Recuperación	5, 10 y 15	R ₁
Recuperación	30, 45, 60, 75 y 90	R ₂

3.4.2. RESULTADOS

VARIABLES CARDIOVASCULARES MATERNAS

Durante el instante I₁, la presión arterial media y la presión arterial diastólica maternas disminuyeron de forma significativa (P<0,05) en relación a los valores control (Figura 11). En el instante I₂ dichas variables volvieron a valores control. Durante el periodo de recuperación la presión arterial materna se mantuvo sin diferencias significativas respecto a los valores control (Tabla 10).

La frecuencia cardiaca se mantuvo entre los valores control durante todo el estudio (Figura 13).

Tabla 10: Variables cardiovasculares y respiratorias maternas (Valores medios \pm SD)

	Control	Infusión		Recuperación	
		I1	I2	R1	R2
HR (latidos/min)	146.1 \pm 6.8	120.8 \pm 12.1	139.9 \pm 11.1	149.5 \pm 6.5	133.5 \pm 4.9
SAP (mmHg)	142.1 \pm 3.6	107.1 \pm 14.3	117.1 \pm 8.7	138.9 \pm 2.8	138.1 \pm 5.1
DAP (mmHg)	101.1 \pm 4.0	63.8 \pm 5.3	79.1 \pm 9.2	94.6 \pm 5.3	97.7 \pm 7.8
MAP (mmHg)	115.6 \pm 3.5	78.3 \pm 5.5	93.2 \pm 9.5	115.1 \pm 3.3	113.4 \pm 7.5
RR (respiraciones/ min)	52.7 \pm 10.6	34.3 \pm 11.4	31.7 \pm 10.6	40.8 \pm 12.7	65.7 \pm 13.0

HR= Frecuencia cardiaca

SAP= Presión Arterial Sistólica

DAP= Presión Arterial Diastólica

MAP= Presión Arterial Media

RR= Frecuencia respiratoria.

VARIABLES MATERNAS ACIDO-BASE, OXIGENACIÓN, SATURACIÓN DE OXÍGENO

Se hallaron diferencias significativas en el pH, PaCO₂ y PaO₂ entre los instantes 15 y 45 de la infusión respecto a los valores control. El pH decreció durante la infusión de propofol respecto a los valores control mientras que la PaCO₂ y la PaO₂ incrementaron. Durante el periodo de recuperación todos los parámetros volvieron a los valores control (Figura 14).

Durante el periodo de infusión el HCO₃⁻ materno incrementó significativamente en el instante I₂. Existieron diferencias significativas en el exceso de bases materno entre el periodo de recuperación y de infusión aunque no existieron diferencias significativas con el periodo control (Tabla 11).

Tabla 11: Variables ácido- base maternas (Valores medios ± SD)

	Control	Infusion		Recovery	
		I1	I2	R1	R2
pH	7.44± 0.03	7.23± 0.04	7.19± 0.04	7.52± 0.08	7.46± 0.04
PaCO ₂ (mmHg)	31.5± 7.3	56.5± 8.0	75.6± 8.8	39.0±16.5	32.2± 8.8
PaO ₂ (mmHg)	93.5± 12.7	219.8± 12.7	232.4± 13.9	94.4±20.9	96.0±12.7
SaO ₂	96.0± 1.3	97.2± 1.4	97.1± 1.5	91.6± 2.4	93.0± 1.4
BEecf	-2.8± 1.0	-3.0± 1.2	-1.4± 1.2	-0.9± 2.0	-0.06± 1.2
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	21.4± 1.1	23.9± 1.1	26.7± 1.2	21.4± 1.8	23.6± 1.2

VARIABLES CARDIOVASCULARES FETALES

La presión arterial media y diastólica, así como la frecuencia cardiaca fetal aumentaron de forma significativa durante el instante I₁ (Figura 12). En el instante I₂ estas variables volvieron a los valores control. Durante el periodo de recuperación todas las constantes cardiovasculares estudiadas en el feto se mantuvieron en valores control (Tabla 12).

Tabla 12: Variables cardiovasculares fetales (valores medios \pm SD)

	Control	Infusion		Recovery	
		I1	I2	R1	R2
HR (latidos/min)	180.6 \pm 9.6	251.5 \pm 2.9	222.2 \pm 11.0	225.8 \pm 10.3	215.7 \pm 11.1
SAP (mmHg)	75.3 \pm 2.7	98.8 \pm 8.4	77.7 \pm 3.02	77.3 \pm 3.3	73.0 \pm 3.5
DAP (mmHg)	50.1 \pm 3.4	62.9 \pm 3.5	53.5 \pm 2.3	55.1 \pm 3.1	53.7 \pm 2.7
MAP (mmHg)	61.1 \pm 2.0	77.4 \pm 4.5	63.4 \pm 2.0	64.3 \pm 2.6	60.7 \pm 2.5

HR= Frecuencia cardiaca

SAP= Presión Arterial Sistólica

DAP= Presión Arterial Diastólica

MAP= Presión Arterial Media

ESTADO ACIDO-BASE FETAL

Durante el periodo de infusión I₁ y I₂ se produjo una disminución significativa en los valores de pH (Figura 14). La PaCO₂ aumentó de forma significativa durante el periodo I₂ de la infusión. No se observaron diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados (Tabla 13).

Las madres fueron desintubadas cuando recuperaron el reflejo de deglución, 5,7 ± 1,2 minutos después de finalizar la infusión de propofol.

Tabla 13: Variables ácido- base fetales (valores medios ± SD)

	Control	Infusión		Recuperación	
		I1	I2	R1	R2
pH	7.39± 0.04	7.18± 0.04	7.13± 0.04	7.42± 0.06	7.34± 0.04
PaCO₂ (mmHg)	47.1± 8.3	70.7± 8.3	83.7± 9.0	38.4±16.3	49.2± 9.0
PaO₂(mmHg)	23.5± 4.6	49.6± 4.4	29.9± 7.0	20.2± 0.3	22.3± 8.0
SaO₂	65.8± 17.8	57.5± 12.6	42.8± 14.6	40.3± 12.6	31.2± 25.1
BEecf	3.2± 2.3	-2.2± 2.3	-2.2± 2.4	3.1± 3.2	1.1± 2.4
HCO₃⁻ (mEq/L)	28.3± 2.0	26.1± 2.0	26.9± 2.1	27.6± 3.02	27.1±2.1

Figura 11: Presión arterial materna

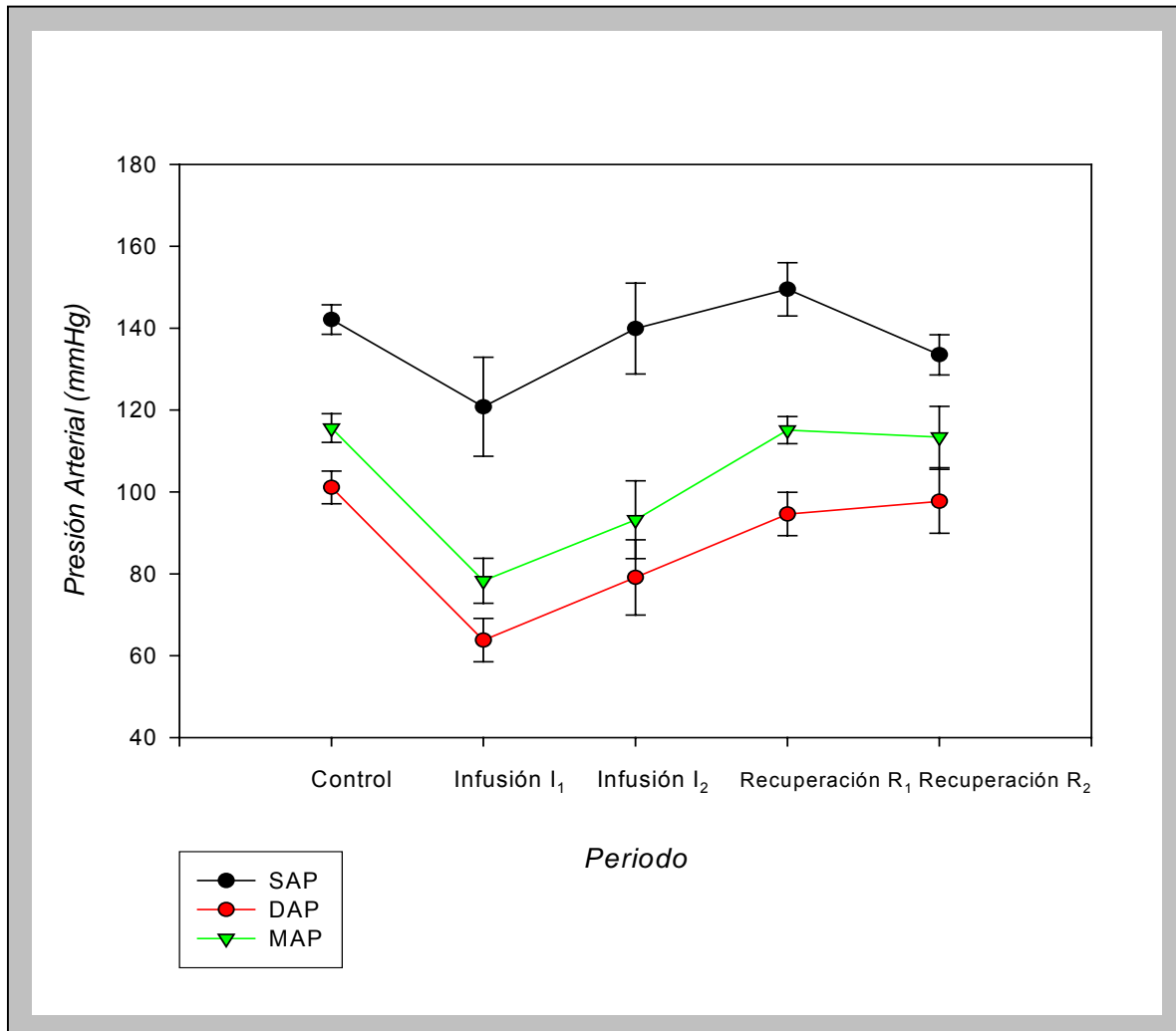


Figura 12: Presión arterial fetal

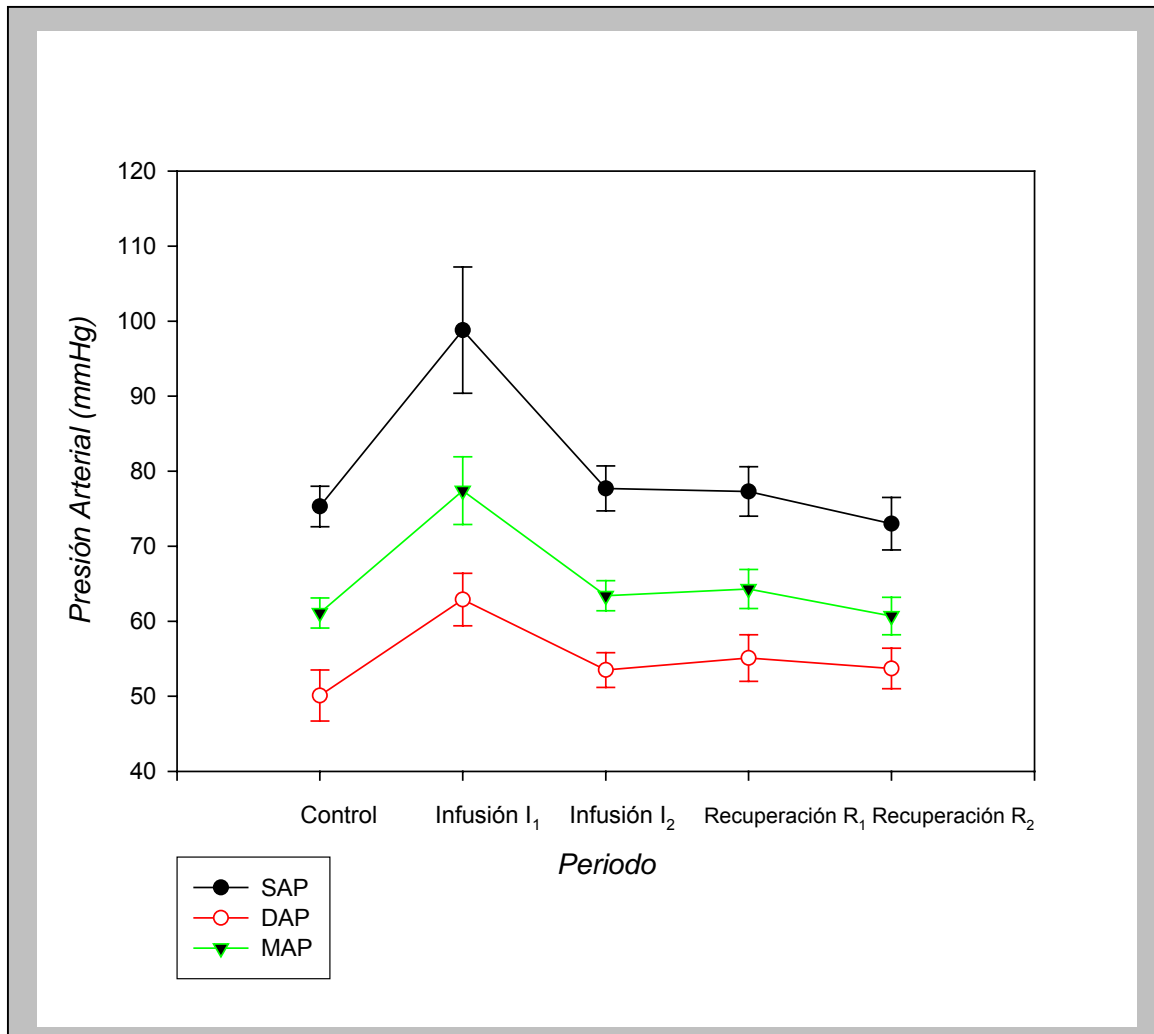


Figura 13: Frecuencia cardiaca materna y fetal (latidos/ minuto)

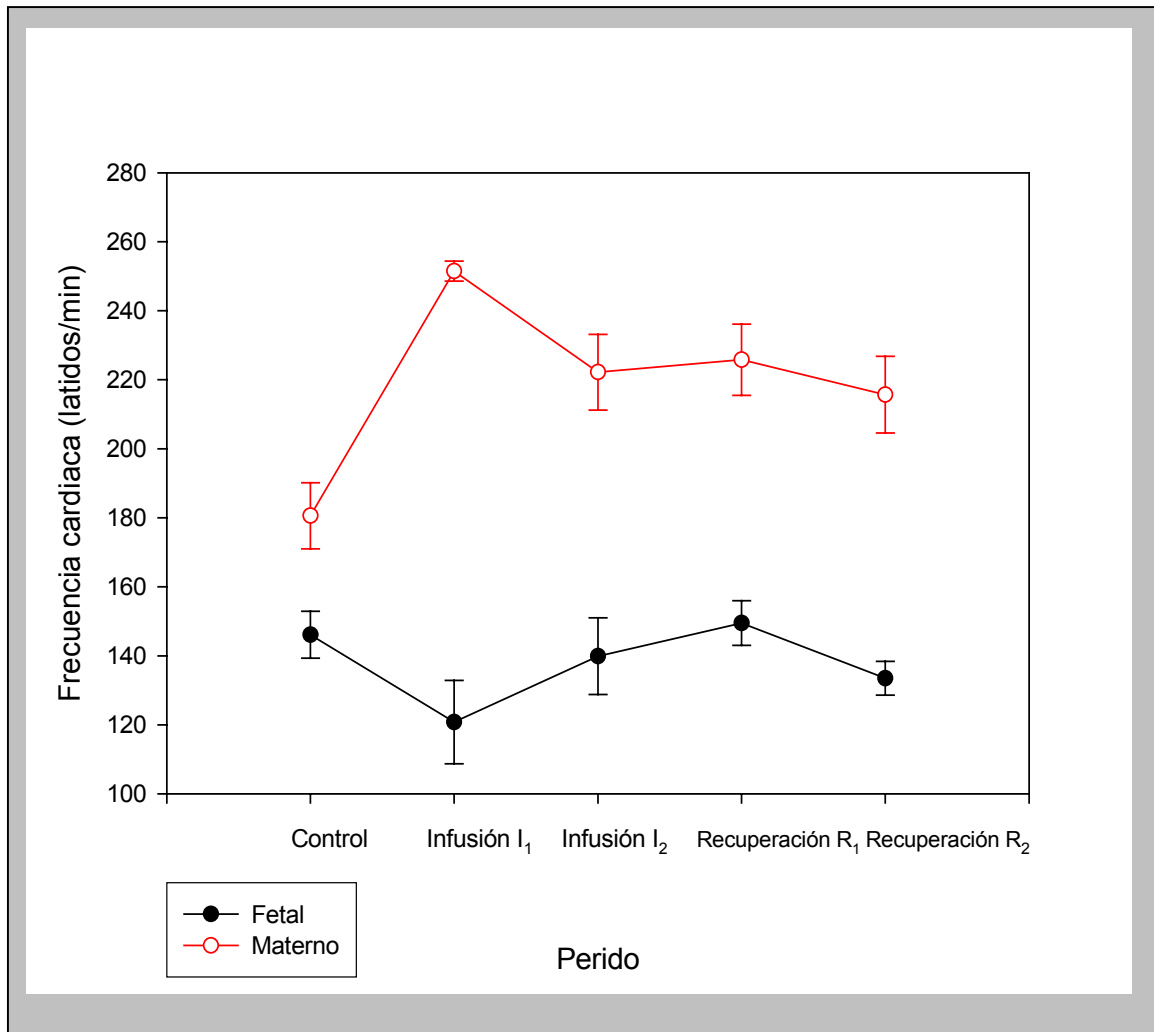
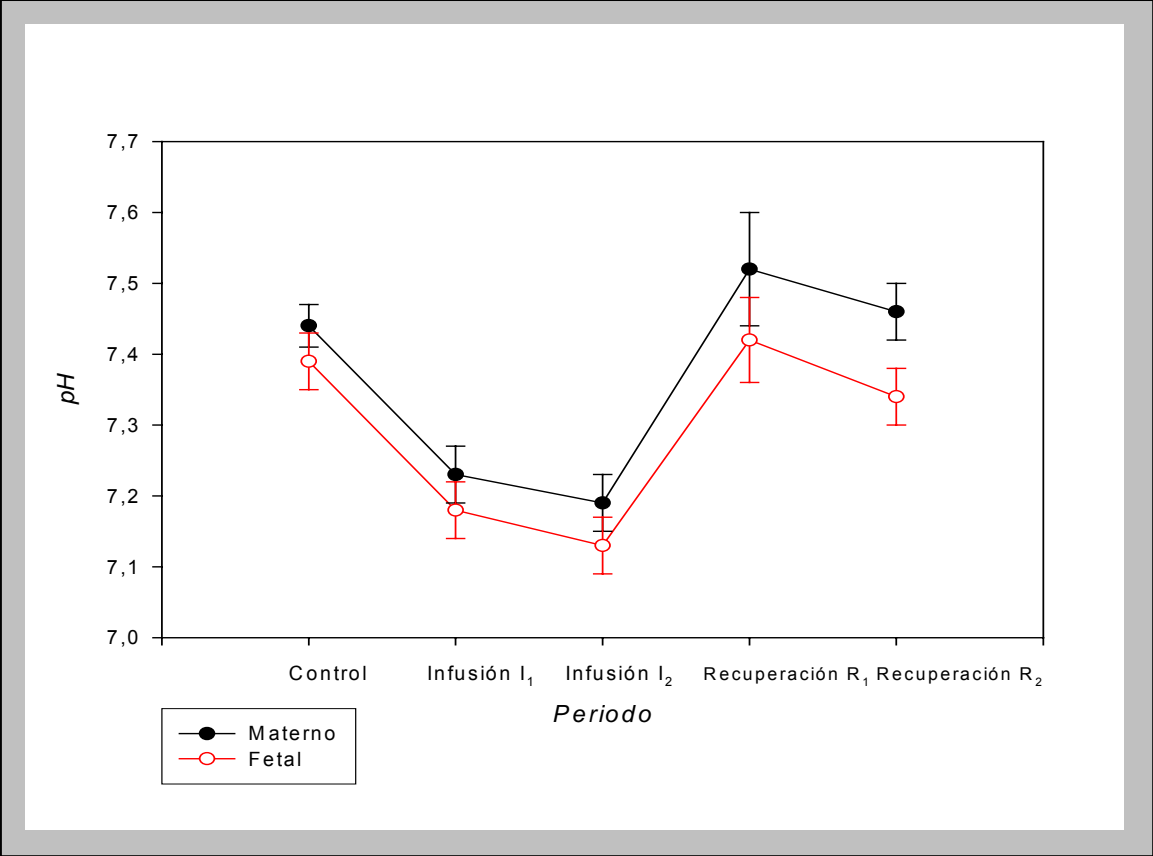


Figura 14: pH materno y fetal



3.4.3. DISCUSIÓN

El procedimiento anestésico y quirúrgico utilizado fue el descrito por Capece *et al.* (2002) con ligeras modificaciones. Se utilizaron anestésicos de corta acción y de metabolismo rápido, midazolam e isoflurane, con el fin de provocar los mínimos efectos en los fetos y asegurar una rápida recuperación de las madres.

En el presente estudio se cateterizó la arteria femoral del feto en lugar de la carótida debido a que ello permitió una menor exposición del feto, asegurando, así una mayor viabilidad. La laparotomía se realizó de forma paramedial para preservar la integridad de los vasos mamarios maternos.

La dosis usadas para la inducción y el mantenimiento de la anestesia así como los tiempos escogidos para la extracción de las muestras y el registro de los parámetros cardiovasculares fueron similares a los descritos en estudios previos realizados en ovejas no gestantes por Lin *et al.* (1997) y Correia & Nolan (1996). Las dosis usadas han sido descritas como dosis clínicas óptimas para la realización de procedimientos experimentales en ovejas.

RESULTADOS MATERNOS

La inducción y el mantenimiento de la anestesia con PRF se ha asociado con depresión cardíaca y respiratoria. Esta depresión resulta superior durante la fase de inducción, especialmente si el propofol se administra rápidamente (Grounds, 1985; Branson & Gross, 1994; Short & Bufalari, 1999). En el presente estudio la frecuencia cardíaca materna disminuyó durante el periodo de infusión de $146,1 \pm 6,8$ a $120,8 \pm 12,1$ sin resultar significativa. La depresión en la presión arterial media materna observada en

este estudio no difirió de los resultados obtenidos en otros estudios realizados en humanos y animales sometidos a una anestesia con propofol y descritos por otros autores (Grounds *et al.*, 1985; Short & Bufalari, 1999). Grounds *et al.* (1985) describió una reducción de la presión arterial del 20- 40% en relación a los valores basales después de la administración i.v. en humanos. Resultados similares han sido obtenidos en mujeres gestantes anestesiadas con propofol durante cesáreas (Dailland *et al.*, 1989; Moore *et al.*, 1989; Valtonen *et al.*, 1989).

Alon *et al.* (1993) estudió los efectos cardiovasculares y ácido- base maternos y fetales en ovejas gestantes del propofol junto con la administración de un bolo de succinilcolina para la intubación y óxido nitroso durante el mantenimiento de la anestesia. En el estudio realizado por Alon *et al.* (1993) se observó una severa bradicardia y una ligera disminución de la presión sanguínea arterial. Estas alteraciones fueron atribuidas a la administración de la succinilcolina, en presencia del propofol, para la intubación de los animales. No obstante los cambios cardiovasculares tras la administración de la succinilcolina en animales son aún inciertos debido a su poco uso. La succinilcolina puede producir efectos vagales o simpaticomiméticos dependiendo de que receptores ganglionares, muscarínicos o simpáticos, están activados (Klein, 1987). Los cambios cardiovasculares en animales tras la administración de succinilcolina son variables. La presión sanguínea arterial normalmente aumenta y tanto la bradicardia como la taquicardia han sido descritas tras la administración de un bolo de succinilcolina (Hildebrand, 1992; Thurmon *et al.*, 1996). Otro factor a tener en cuenta es que la parálisis de la laringe no es necesaria para realizar la intubación en ovejas y el uso de succinilcolina se considera inaceptable en dicha especie por el elevado riesgo que existe de aspiración del contenido ruminal. En el estudio realizado por Alon *et al.* (1993) la dosis de succinilcolina usada se extrapoló de la dosis de humana (1,5 mg/kg).

Debido a que la dosis de en ovejas es muy inferior ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$) los efectos cardiovasculares del propofol podrían haberse visto enmascarados por el uso de succinilcolina. Es importante destacar que, además de la succinilcolina, en el estudio citado la anestesia de los animales durante el periodo descrito fue mantenida con una suplementación de óxido nitroso. Actualmente el uso de óxido nitroso en rumiantes está contraindicado. Dicho gas se acumula en compartimentos donde exista la presencia de gas, como el rumen, lo que en rumiantes puede inducir a la aparición de timpanismo e hipoxemia (Carroll & Hartsfield, 1996). Debido a que el decúbito lateral o dorsal impiden que el gas pueda escapar del rumen, durante la anestesia de rumiantes puede producirse una distensión abdominal importante, sobretodo si dicha anestesia se realiza con de oxido nitroso como coadyuvante (Jorgensen & Cannedy, 1996). La acumulación de gas en el rumen de las ovejas puede incrementar las presiones sanguíneas arterial y pulmonar. Lunn *et al.* (1977) estudió los efectos del óxido nitroso en los bovinos, observando que el uso de dicho gas en terneros no anestesiados producía un incremento significativo del gasto cardíaco y de las presiones medias de la aorta, pulmonar y aurícula derecha derecho.

Nuestros resultados difieren de los encontrados por Runciman *et al.* (1990) en ovejas no gestantes. En ese estudio se describió un aumento significativo de la presión arterial materna y de la frecuencia cardíaca durante la anestesia con propofol en ovejas. No obstante muchos autores han descrito el efecto hipotensor del propofol después de su administración como ocurre en nuestro estudio experimental (Correia & Notan, 1996).

En el presente estudio, el estado ácido base materno varió significativamente del periodo control. El pH materno disminuyó significativamente durante la infusión como resultado del incremento en la PaCO_2 esta depresión respiratoria ha sido ampliamente

descrita en animales y humanos durante una anestesia con propofol (Taylor *et al.*, 1986; Thurmon *et al.*, 1996). Durante el procedimiento experimental la frecuencia cardiaca no varió de forma significativa en relación al periodo control. No obstante 3 de las 6 ovejas entraron en apnea después de la administración del bolo i.v. de propofol. En ninguno de los casos la apnea duró más de $1,4 \pm 1,1$ minuto. La apnea transitoria, tras la administración de un bolo i.v. de propofol, también ha sido descrita en ovejas (Correia & Nolan, 1996), perros y gatos (Smith *et al.*, 1993; Thurmon *et al.*, 1996) y humanos (Taylor, 1986).

Durante el estudio todos los animales se intubaron y recibieron 100% oxígeno, por lo que la PaO₂ aumentó de forma significativa durante el periodo de infusión y hasta que los animales fueron desintubados y la administración de propofol fue interrumpida. El tiempo de extubación en nuestro estudio ($5.7 \pm 1,2$ minutos) fue superior al descrito por Correia & Nolan (1996) en ovejas no gestantes. No obstante la dosis de propofol usada en nuestro estudio fue ligeramente superior a la descrita por Correia & Nolan. Así mismo durante la realización de nuestro estudio no se realizó ningún estudio quirúrgico. Estos dos puntos podrían explicar la prolongación en el tiempo de desintubación observado en nuestro estudio.

Los cambios cardiovasculares y ácido-base observados durante la anestesia con propofol en ovejas gestantes en nuestro estudio son similares a las descritas por Palahniuk & Shnider (1974) durante la anestesia con halotano o isoflurano en ovejas gestantes. No obstante los cambios ácido base observados en el presente estudio fueron superiores a los descritos para los agentes inhalatorios en ovejas gestantes.

RESULTADOS FETALES

Durante el estudio, las constantes cardiovasculares fetales así como el estado ácido-base, sufrieron un cambio significativo respecto a los valores control. La frecuencia cardíaca fetal y la presión arterial fetal incrementaron significativamente durante el periodo de infusión I₁. Estos efectos pueden reflejar la respuesta del feto al estrés materno asociado a la inducción de la anestesia o el estrés fetal debido a una reducción del flujo sanguíneo uterino. Aunque en el presente estudio el flujo sanguíneo uterino no fue monitorizado, el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial como resultado de un estrés fetal ha sido descrito para otros anestésicos como la ketamina (Fisher & Paton 1974). Alon *et al.* (1993) no observaron ningún cambio en el flujo sanguíneo uterino durante la anestesia con propofol en ovejas gestantes. No obstante, el uso de óxido nitroso y succinilcolina podría haber interferido también en los resultados fetales obtenidos en el estudio. El óxido nitroso se difunde rápidamente en la placenta y produce hipoxemia a los fetos o neonatos (Blechner *et al.*, 1969). Polvi *et al.* (1996), en un estudio realizado en mujeres gestantes a término, mostró que la resistencia vascular central materna y fetal disminuía significativamente tras la inhalación de un 30% de óxido nitroso. Debido a que el flujo sanguíneo uterino es inversamente proporcional a la resistencia vascular uterina (Thurmon *et al.*, 1996), la combinación de distintos anestésicos en el estudio de Alon *et al.* (1993) podría enmascarar los efectos que el propofol, administrado solo, podría producir. En nuestro estudio el propofol ha sido administrado como único agente anestésico por lo que no existe interacción con otros agentes anestésicos.

La acidosis fetal encontrada en nuestro estudio fue similar a la descrita después de la administración i.v. de distintos anestésicos en ovejas gestantes. Palahniuk &

Shnider (1974) describieron acidosis fetal durante niveles moderados y altos (1,5 y 2 MAC respectivamente) durante la anestesia con halotano y isoflurano, mientras que Levinson *et al.* (1973) describieron un incremento en la PaCO₂ fetal durante la anestesia con ketamina en ovejas gestantes.

Durante el periodo de recuperación todas las variables fetales volvieron a valores control. Esta rápida pérdida de acción del propofol ha sido descrita en muchos estudios durante cesáreas en pacientes humanos (Kanto & Gepts, 1989; Valtonen, 1989; Sánchez-Alcaraz *et al.*, 1998). En estos estudios los análisis de gases sanguíneos de los neonatos se encuentran dentro del rango normal y el bienestar del neonato (determinado por el Apgar Score) estaba bien preservado. En contra, otros autores (Celleno *et al.*, 1989; Gin *et al.*, 1991) describen evidencias de depresión neonatal después de la administración de propofol a la madre.

Puede concluirse que el propofol no ocasiona mayores efectos adversos en ovejas gestantes que esas descritas en pacientes no gestantes y humanos así como en ovejas gestantes bajo anestesia inhalatoria. No obstante los efectos en el feto podrían ser importantes durante infusiones prolongadas o en fetos de alto riesgo.

3. 5. Anexo: Imágenes Fotográficas Procedimiento

Experimental

3.5.1. PREPARACIÓN ANESTÉSICA

Colocación catéter para administración preanestésica

- Colocación del catéter durante la preparación preanestésica (yugular derecha).



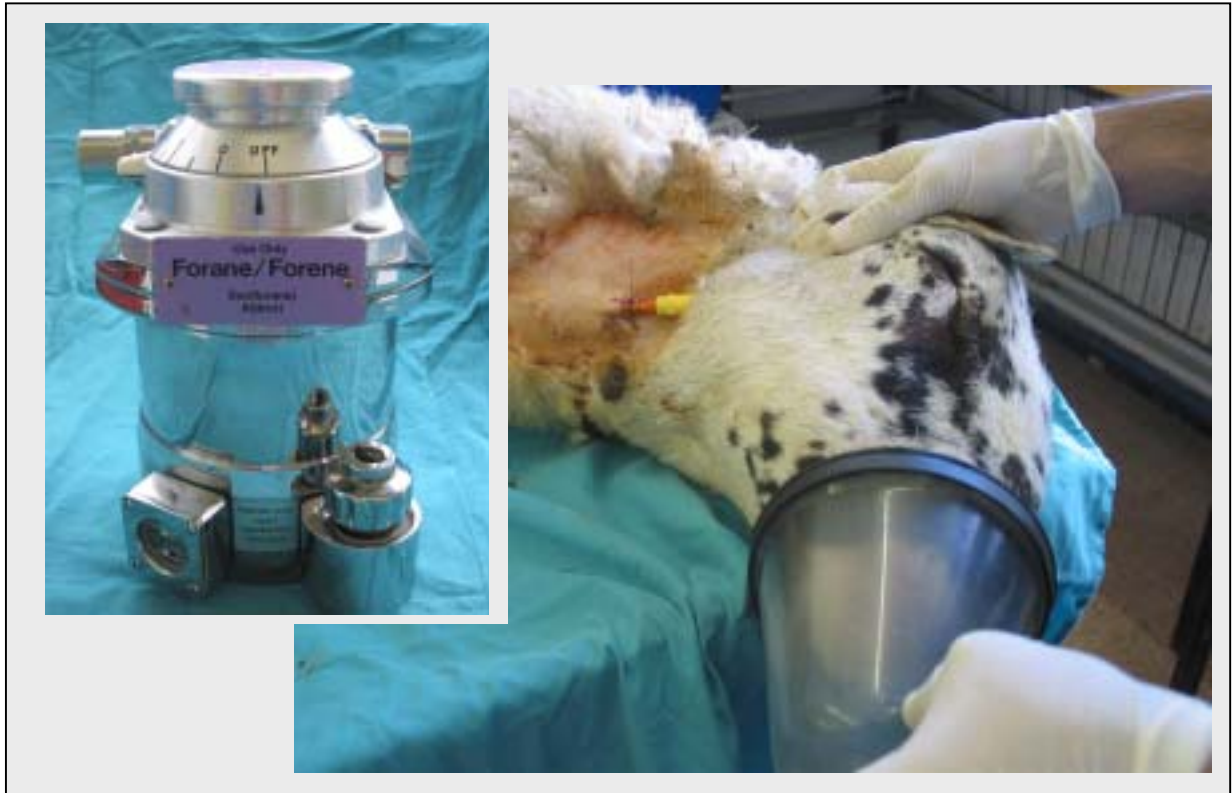
Administración de la preanestesia

- Productos usados para la premedicación i.v..



Inducción y anestesia general

- Inducción anestésica mediante mascarilla. Agente anestésico: Isoflurane



- Mantenimiento de la anestesia general mediante anestesia inhalatoria con isoflurane

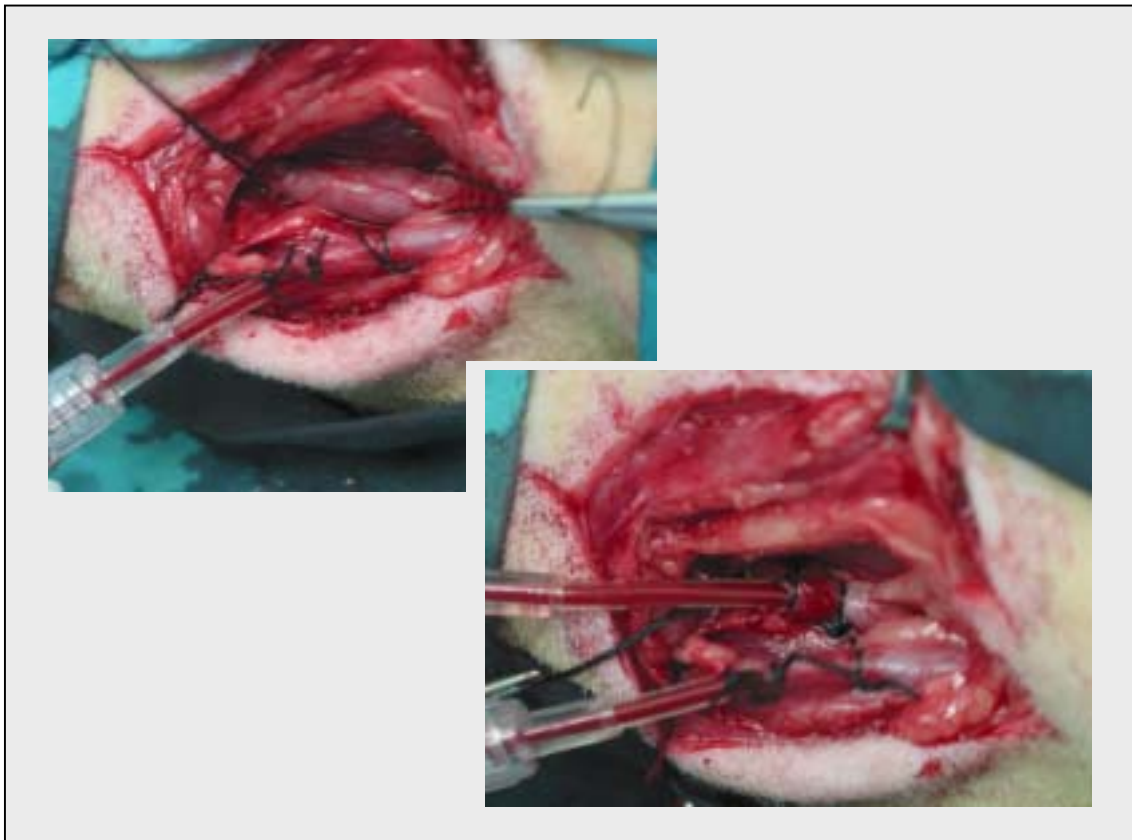


3.5.2. PREPARACIÓN QUIRÚRGICA MADRES

- Disección vena yugular y arteria carótida materna



- Colocación de los catéteres en vena yugular y arteria carótida

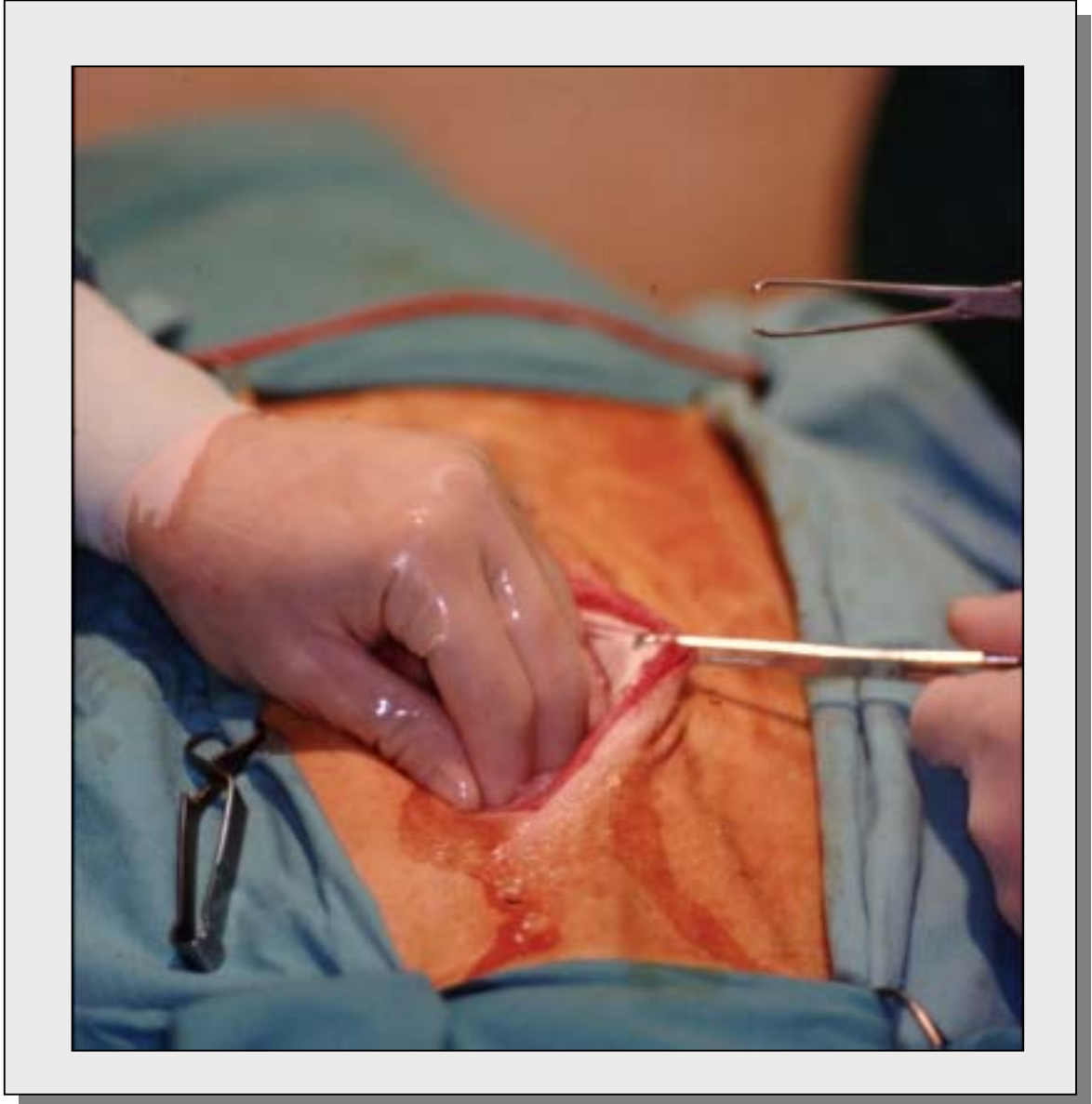


➤ Protección de los catéteres maternos

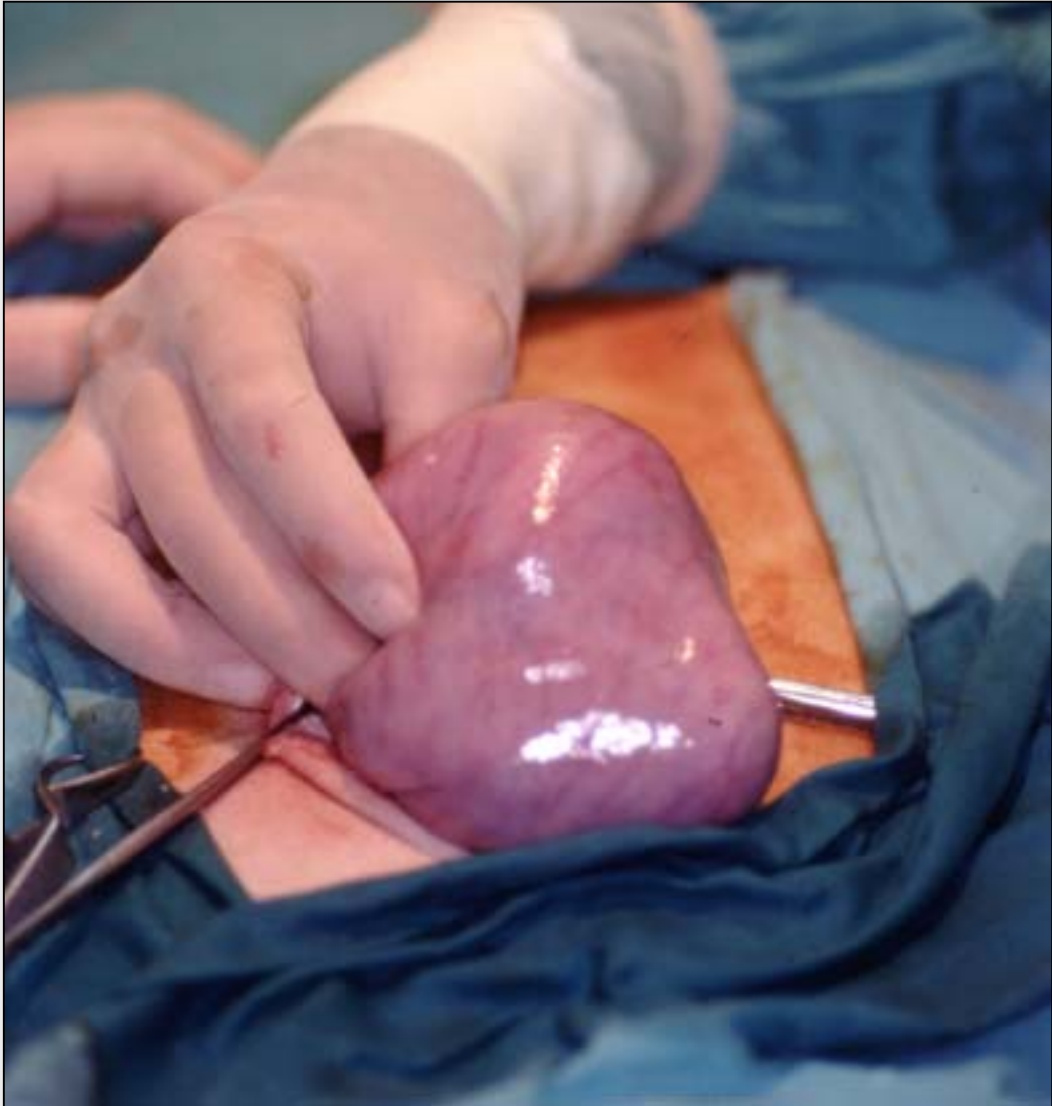


3.5.3. PREPARACIÓN QUIRÚRGICA FETOS

- Realización laparotomía exploratoria paramedial



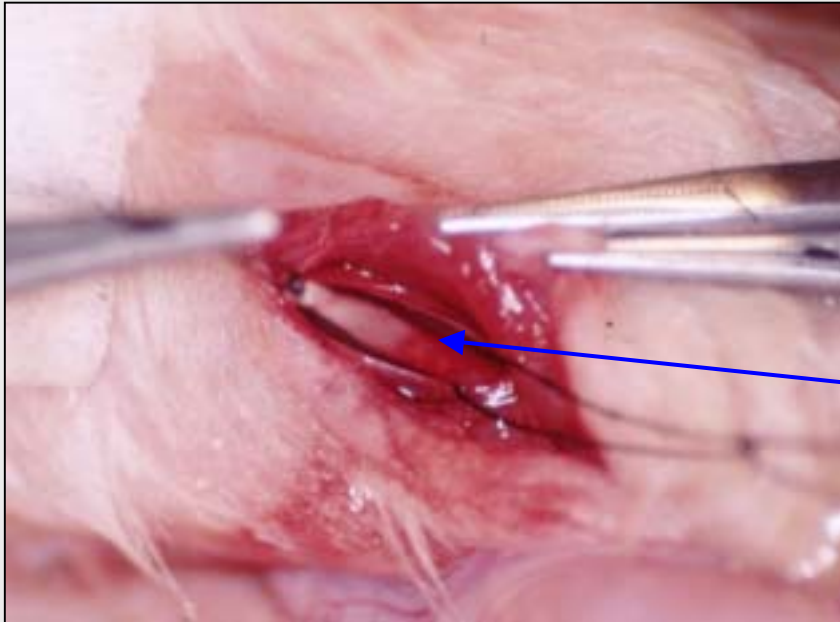
➤ Exteriorización del útero grávido



➤ Histerotomía y exteriorización del feto



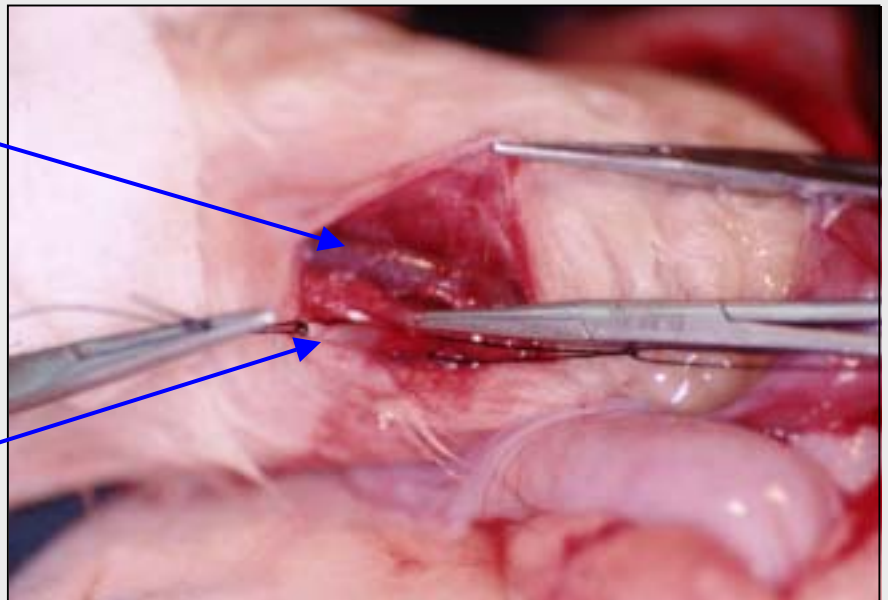
➤ Disección vena yugular y/o arteria carótida fetales



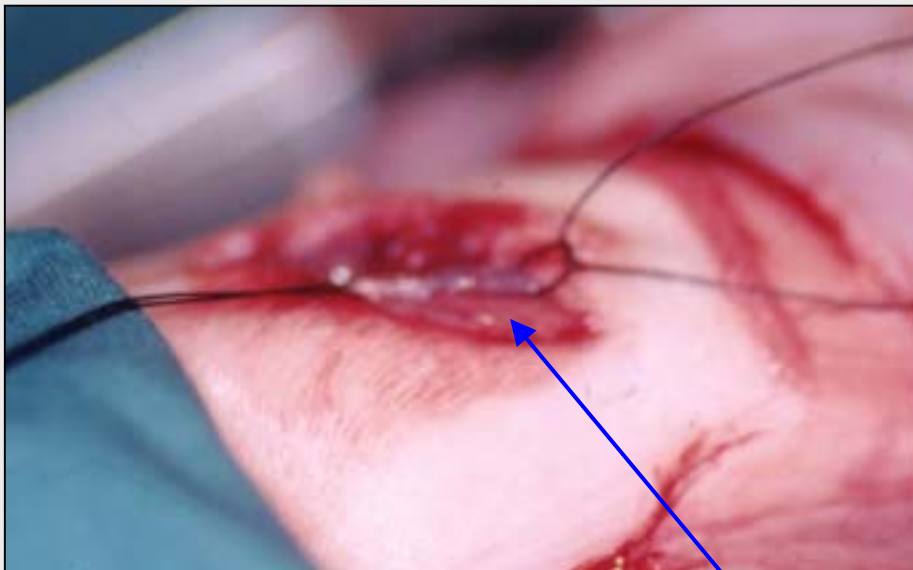
Arteria Carótida

Vena Yugular

Arteria Carótida



- Disección vena yugular y/o arteria carótida fetales



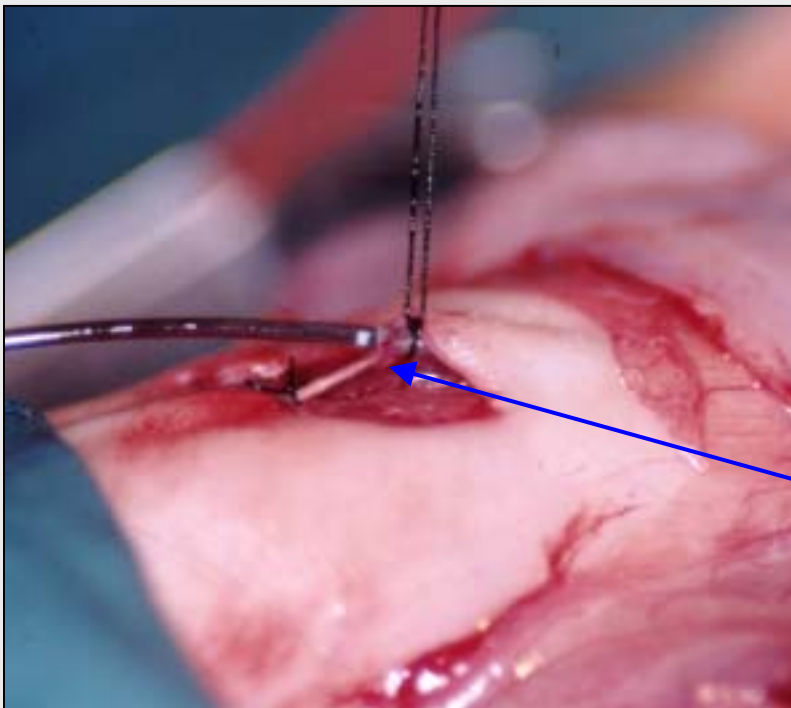
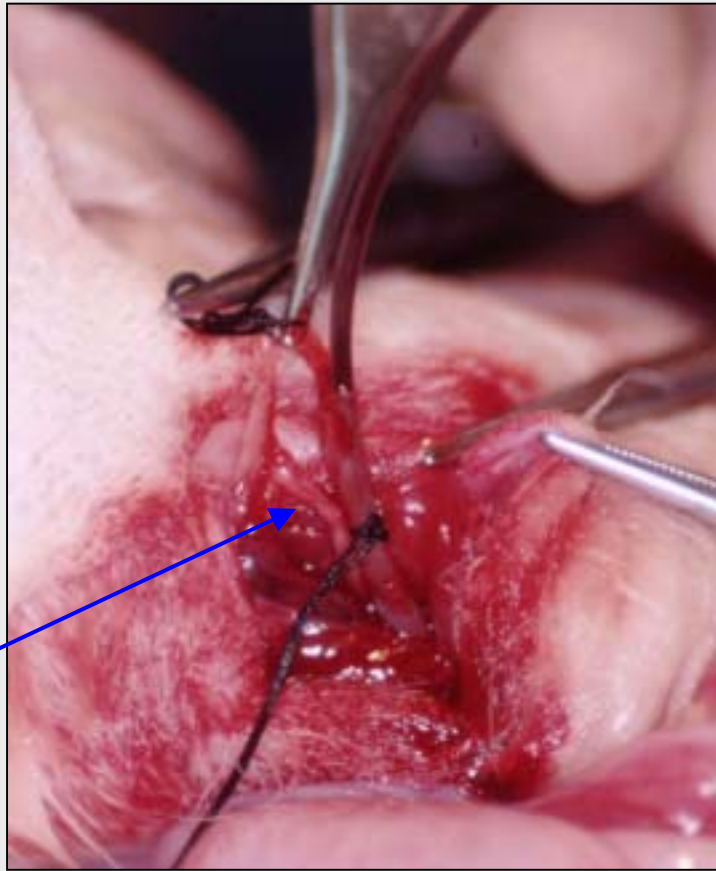
Arteria Carótida

- Catéter usado para cateterizar arteria y vena fetales

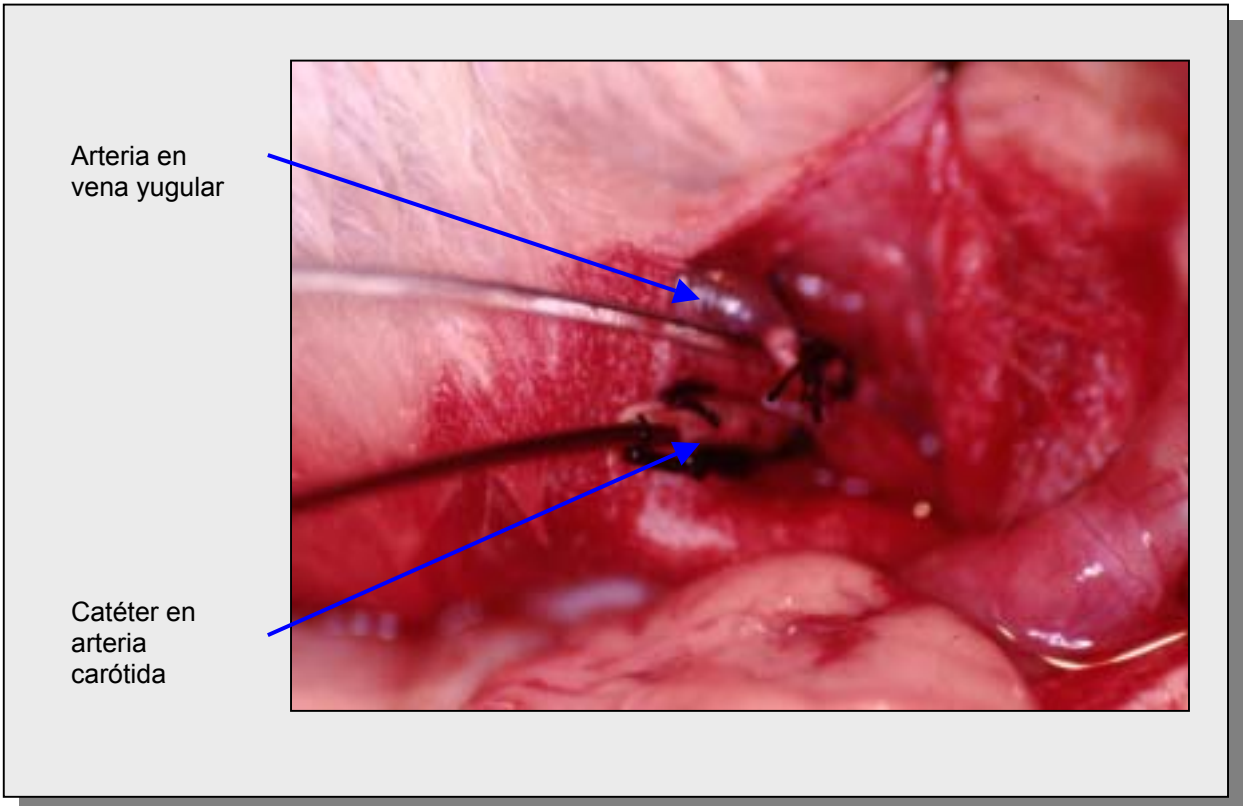


➤ Colocación catéteres fetales

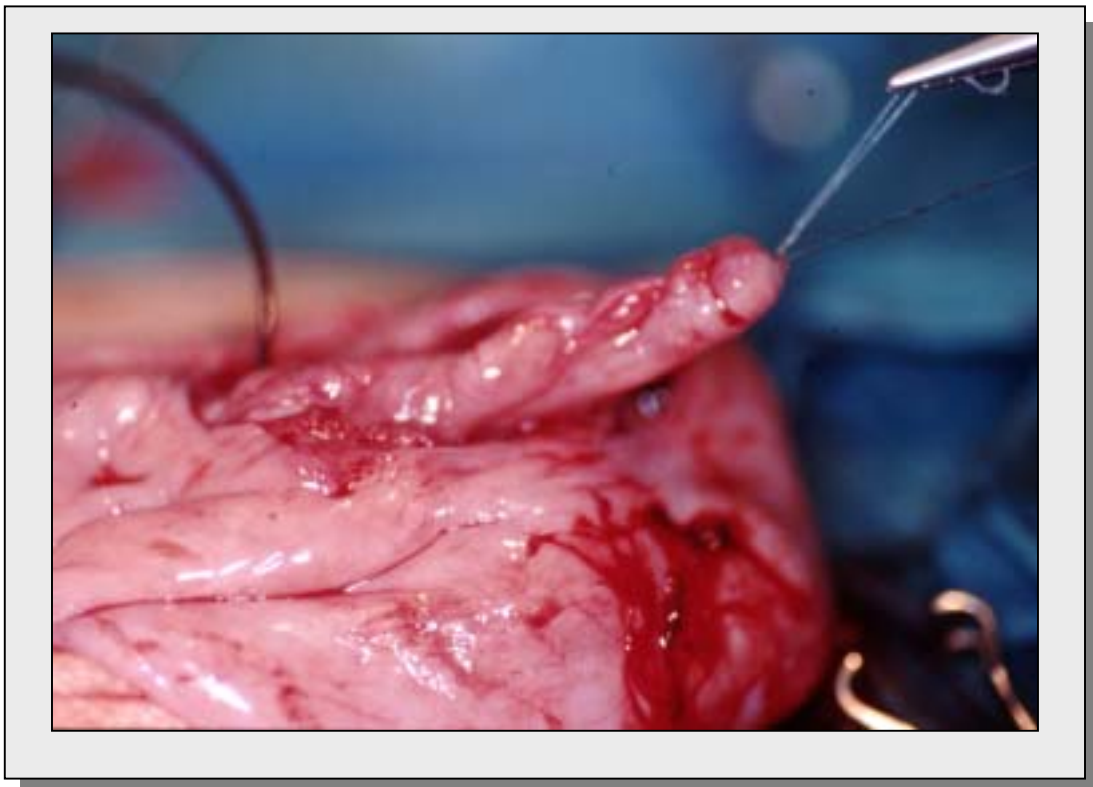
Arteria Carótida

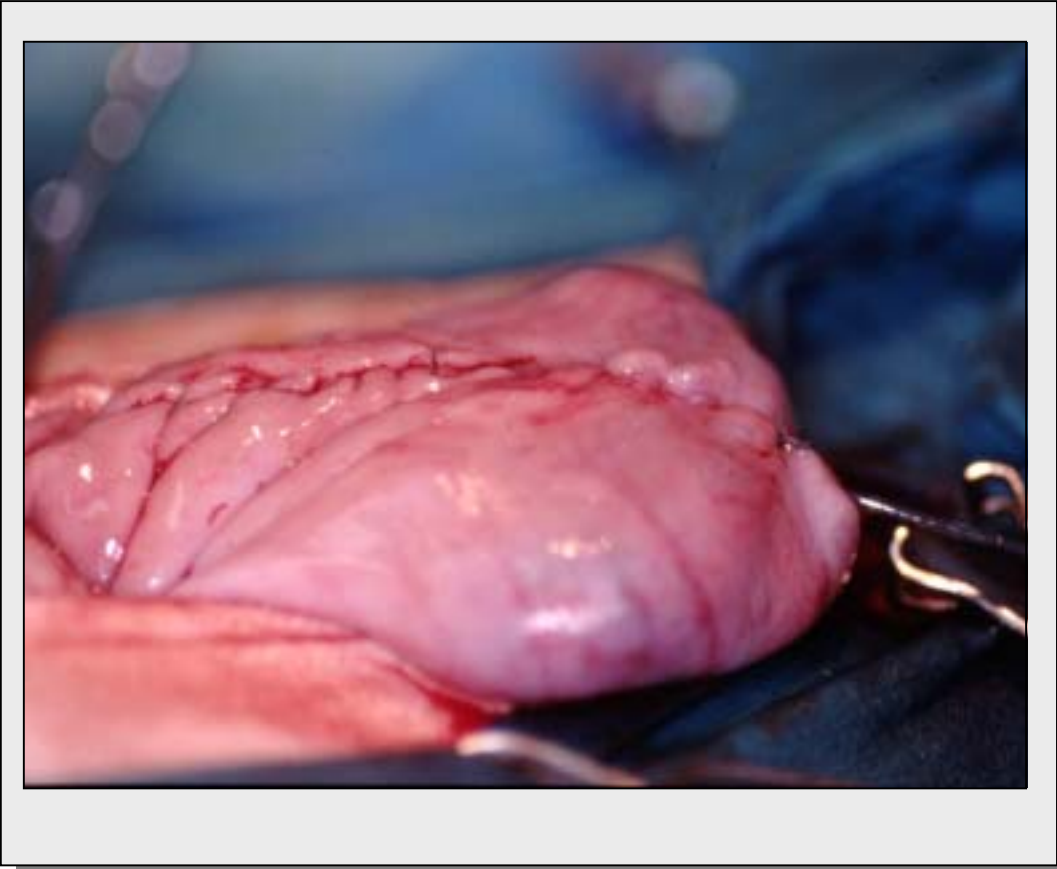


Colocación del
catéter en la
arteria carótida



- Cierre de la histerotomía con un patrón de reinversión





3.5.4. FASE EXPERIMENTAL

- Bomba de infusión usada para el procedimiento experimental



- Analizador de gases sanguíneos



4. Conclusiones

Tras la realización y desarrollo de los procedimientos experimentales descritos podemos concluir:

- 1- Tras la inyección de propofol en ovejas gestantes hemos visto que el propofol cruza la placenta muy rápidamente, observándose concentraciones máximas en madre y feto ya en la primera determinación realizada a los 2 minutos post- administración del bolo i.v..
- 2- Las concentraciones encontradas en sangre fetal han resultado menores, en todo momento, a las encontradas en sangre materna.
- 3- El propofol se elimina relativamente rápido de sangre materna. La eliminación en los fetos resultó ser más lenta, con una vida media de más del doble en los fetos que en las madres.
- 4- Los efectos cardiovasculares así como del equilibrio ácido- base observados en ovejas gestantes comprenden: marcada hipotensión, disminución en la PaO_2 y pH y aumento en la $PaCO_2$.
- 5- Las alteraciones cardiovasculares y del equilibrio ácido- base en ovejas gestantes han desaparecido rápidamente tras la supresión de la administración del propofol.
- 6- En los fetos las alteraciones cardiovasculares observadas (hipertensión y taquicardia) podrían coincidir con signos de stress fetal.
- 7- Los efectos del equilibrio ácido- base en fetos han sido equivalentes a los descritos en sus madres (incremento del $PaCO_2$ y disminución del pH).

- 8- Las alteraciones cardiovasculares y del equilibrio ácido- base en los fetos han desaparecido rápidamente tras la supresión de la administración del propofol.
- 9- Las alteraciones en las constantes fisiológicas que se observan durante la administración de propofol en madres y fetos sanos y no sometidos a un acto quirúrgico desaparecen a los pocos minutos de la supresión de la administración de propofol.

5. Bibliografía

1. ABAD-SANTOS F., GALVEZ-MUGICA M.A., SANTOS M.A., NOVALBOS J., GALLEGO-SANDIN S., MENDEZ P., CASIMIRO C., GILSANZ F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single bolus of propofol 2% in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* **43**, 397- 405.
2. ABOULEISH E., WINGARD L.B., DE LA VEGA S., UY N. (1980). Pancuronium in caesarean section and its placental transfer. *British Journal of Anaesthesia* **52**, 531- 536.
3. ADAM H.K., GLEN J.B., HOYLE P.A. (1980). Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthesia agent. *British Journal Anaesthesia* **52**, 743- 736.
4. ALON E., BALL R.H., GILLIE M.H., PARER J.T., ROSEN M.A., SHNIDER S.M. (1993). Effects of propofol and thiopental on maternal and fetal cardiovascular and acid-base variables in pregnant ewe. *Anesthesiology* **78**, 562- 576.
5. ANDRESS J.L., DAY T.K., DAY D.G. (1995). The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary Surgery* **24**, 277- 282.
6. ARTHUR G.H., NOAKES D.E., PEARSON H. (1989). In: *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 6th edition. pp 53. London. WB. Saunders.

7. AUN C.S.T., SUNG R.Y.T., O'MEARA M.E., SHORT T.G., OH T.E. (1993). Cardiovascular effects of i.v. induction in children: comparison between propofol and thiopentone. *British Journal of Anaesthesia* **70**, 647-653.
8. BACON R.C., RAZIS P.A. (1994). The effect of Propofol sedation in pregnancy on neonatal condition. *Anaesthesia* **49**, 1058-1060.
9. BERROZPE J., LANAS J.M., PLA-DELFINA J.M. (1997). *Biofarmacia y farmacocinética* **1**, 167-200.
10. BLECHNER J.N., MAKOWSKI E.L., COTTER J.R., MESCHIA G., BARRON D.H. (1969). Nitrous oxide transfer from mother to fetus in sheep and goat. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **105**, 368-373.
11. BORGEAT A., DESSIBOURG C., POPOVIC V. (1991). Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* **74**, 24- 27.
12. BRANSON K.R., GROSS M.E. (1994). Propofol in veterinary medicine. *Journal American of Veterinary Medical Association* **204**, 1888-1890.
13. BREARLEY J.C., KELLAGHER R.E.B., HALL L.W. (1988). Propofol anaesthesia in cats. *Journal of Small Animal Practice* **29**, 315- 322.
14. BRIGGS L.P., DUNDEE J.W., BAHAR M. (1982). Comparison of the effects of diisopropylphenol (ICI 35 868) and thiopentone on response to somatic pain. *British Journal of Anaesthesia* **54**, 307.

15. BRUSSEL T., THEISSEN J.L., VIGFUSSON G. (1989). Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and Analgesia* **69**, 35-40.
16. BULJUBASIC N., MARIJIC J., BERCI V., SUPAN D.F., KAMPINE J.P., BOSNJAK K.J. (1996). Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel current in canine myocardial cells. *Anesthesiology* **85**, 1092-1099.
17. CAMPBELL G.A., MORGAN D.J., KUMAR K., CRANKSHAW D.P. (1988). Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *British Journal of Clinical Pharmacology* **26**, 187- 190.
18. CAPECE B.P.S., PÉREZ R., ANDALUZ A., PÉREZ F., GARCÍA F., CASTELLS G., ARBOIX M. AND CRISTÒFOL C. (2002). Placental transfer of albenbazole sulphoxide enantiomers in sheep. *The Veterinary Journal* **163**, 155-160.
19. CARROLL G.L., HARTSFIELD S.M. (1996). General anesthetic techniques in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **12**, 627- 661.
20. CELLENO D., CAPOGNA G., TOMASSETTI M., CONSTANTINO P., DI FEO G., NISINI, R. (1989). Neurobehavioural effects of Propofol on the neonate following elective caesarean section. *British Journal of Anaesthesia* **62**, 649-654.

21. CHERALA S.R., EDDIE D.N., SECHZER P.H. (1989). Placental transfer of succinylcholine causing transient respiratory depression in the newborn. *Anaesthesia and Intensive Care* **17**, 202- 204.
22. CILIBERTO C.F., MARX G.F. (1998). Physiological changes associated with pregnancy. *Physiology Update in Anaesthesia*. Issue 9, 1-3. www.nda.ox.ac.uk/wfsa
23. COCKSHOTT I.D., BRIGGS L.P., DOUGLAS E.J. (1987). Pharmacokinetics of propofol in female patients: studies using single bolus injections. *British Journal of Anaesthesia* **59**, 1103- 1110.
24. COCKSHOTT I.D., DOUGLAS E.J., PLUMMER G.F., SIMONS P.J. (1992). The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* **22**, 369- 375.
25. COLLINS C. (1998). Anaesthesia for caesarean section. Update in *Anaesthesia* . Issue 9, 1-6. www.nda.ox.ac.uk/wfsa
26. CONCAS A., SANTORO G., SERRA M., SANNA E., BIGGIO G. (1991). Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABAA receptors. *Brain Research* **1**, 225- 232.
27. CORREIA D., NOLAN A.M. (1996). Pharmacokinetics of Propofol infusions, either alone or with ketamine, in sheep premedicated with acepromazine and papaveretum. *Research in Veterinary Science* **60**, 213- 217.

28. COY P. (1995). Fisiología de la Gestación. En *Fisiología de la Veterinaria*. Ed Interamericana- Mc Graw- Hill, Madrid. Pp 861- 874.
29. DAILEY P.A., FISHER D.M., SHNIDER S.M., BAYSINGER C.L., SHINOHARA Y., MILLER R.D., ABBOUD T.K. KIM K.C. (1984). Pharmacokinetics, placental transfer, and neonatal effects of vecuronium and pancuroni administered during caesarean section. *Anesthesiology* **60**, 569- 574.
30. DAILLAND P., COCKSHOTT I.A., LIRZIN J.D., JACQUINOT P., JORROT J.C., DEVERY J., HARMEY J.L., CONSEILLER C. (1989). Intravenous Propofol during caesarean section: Placental transfer, concentrations in breast milk and neonatal effects. A preliminar study. *Anaesthesiology* **71**, 827-833.
31. DAVIES C. (1991). Excitatory phenomena following the use of Propofol in dogs. *Journal Veterinary of Anaesthesia* **18**, 48-51.
32. DERIU P. L., PETRUZZI V., TESTA C. (1990). Propofol anticonvulsivant activity in experimental epileptic status. *British Journal of Anaesthesia* **64**, 59-63.
33. DERIVAUX J., ECTORS F. (1984). Gestación. En *Fisiología de la Gestación y Obstetricia Veterinaria*. Ed le Point Veterinaire, Alfort. Pp 53- 63.

34. DUKE T. (1995). A new intravenous anesthetic agent: Propofol. *Canadian Veterinary Journal* **36**, 181- 183.
35. DUTTA S., EBLING W.F. (1998). Formulation-dependent brain and lung distribution kinetics of propofol in rats. *Anesthesiology* **89**, 678- 685.
36. FARRIER D.S. (1997). PK Solutions (version 2.0.2): A Noncompartmental Pharmacokinetic Data Analysis program. Ashland, Ohio: Summit Research.
37. FAVETTA P., DEGOUTE C.S., PERDRIX J.P., DUFRESNE C., BOULIEU R., GUITTON J. (2002). Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *British Journal of Anaesthesia* **88**, 653- 658.
38. FISHER D.E., PATON J.B. (1974). The effects of maternal anesthetic and analgesic drugs on the fetus and newborn. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **17**, 275- 287.
39. FLECKNELL P. (1996). Anestesia de las especies habituales de laboratorio. En *Anestesia de Animales de Laboratorio*. Ed Acribia, Zaragoza. Pp159- 221.
40. FLOREZ J., ARMIJO J.A., MEDIAVILLA A (1987). La neurotransmisión en el sistema nervioso central. En *Farmacología Humana*. Ed Eunsa, Pamplona. Pp 267- 286.

41. GANONG W.F. (1994). Bases generales y celulares de la fisiología médica. En *Fisiología Médica* 14ª edición. Ed. Manual Moderno, Mexico. Pp: 3- 51.
42. GEORGE C.F. (1979). Drug kinetics and hepatic blood flow. *Clinical Pharmacokinetics* **4**, 433- 448.
43. GILLIES G.W., LEES N.W. (1989). The effects of speed of injection on induction with propofol. *Anaesthesia* **44**, 171- 176.
44. GIN T., YAU G., JONG W., TAN P., LEUNG R.K.W., CHAN K. (1991). Disposition of Propofol at caesarean section and in the postpartum period. *British Journal of Anaesthesia* **67**, 49-53.
45. GLEN J.B. (1980). Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. *British Journal of Anaesthesia* **52**, 731- 742.
46. GLEN, J.B AND HUNTER S.C (1984). Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868. *British Journal of anaesthesia* **56**, 617-625.
47. GONZALEZ CANTALAPIEDRA A.(1999). Utilización del Propofol en la práctica clínica. *Consulta de Difusión Veterinaria* **7**, 51-58.
48. GOODMAN A., GOODMAN L., RALL T.W., MURAD F. (1986). Principios Generales. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed Panamericana Pp 17- 79.

49. GRIM K.A., THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J., GREENE S.A. (2001). Anaesthetic and Cardiopulmonary effects of Propofol in dogs premedicated with atropine, butorphanol, and medetomidine. *Veterinary Therapeutics* **2**, 1-10.
50. GROOD P.M.R.M., HARBERS J.B.M., VAN EGMOND J., CRUL J.F. (1987). Anesthesia for laparoscopy. A comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. *Anaesthesia* **42**, 815- 823.
51. GROUNDS R.M., MAXWELL D.C., TAYLOR M.B. (1987). Acute ventilatory changes during I.V.. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man: studies using inductance plethysmography. *British Journal of Anaesthesia* **59**, 1098- 1102.
52. GROUNDS R.M., TWIGLEY A.J., CARLI F., WHITWAM J.G., MORGAN M. (1985). The hemodynamics effects of intravenous induction. Comparison of the effects of Thiopentone and Propofol. *Anaesthesia* **40**, 735- 740.
53. GUAY J., GAUDREAU P., BOULANGER A., TANG A., LORTIE L., DUPUIS C. (1992). Lidocaine hydrocarbonate and lidocaina hydrocholride for cesarean section: transplacental passage and neonatal effects. *Acta Anaesthesiology of Scandinavia* **36**, 722- 727.

54. HALL L.W. (1984). A clinical study of a new intravenous agent in dogs and cats. *The Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists* **12**, 115-119.
55. HALL L.W., CLARKE K.W., TRIM C.M. (2001). Anaesthesia for obstetrics. En *Veterinary Anaesthesia* 10th ed. WB Saunders, Londres. Pp 481- 493.
56. HALL L.W., LAGERWEIJ E., NOLAN A.M., SEAR J.W. (1994). Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* **55**, 116-120.
57. HALL, L.W. AND CHAMBERS, J.P. (1987). A clinical trial of Propofol infusion anaesthesia in dogs. *Journal of Small Animal Practice* **28**, 623-637.
58. HE Y.L., UEYAMA H, TASHIRO C., MASHIMO T., YOSHIYA I. (2000). Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* **93**, 986- 991.
59. HEAVNER J.E. (1992). Propofol vs. thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. *Anesthesiology* **77**, 802.
60. HETTRICK D.A., PAGEL P.S., WARLTIER D.C. (1997). Effects of isoflurane and propofol on arterial mechanical properties. *Anesthesia and Analgesia* **84**, 940- 941.

61. HIGUCHI H., ADACHI Y., ARIMURA S., KANNO M., SATOH T. (2001). Early pregnancy does not reduce the C(50) of propofol for loss of consciousness. *Anesthesia and Analgesia* **93**, 1565- 1569.
62. HILDEBRAND S.V. (1992). Neuromuscular blocking agents. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **22**, 341- 351.
63. HO P.C., STEPHENS I.D., TRIGGS E.J. (1981). Caesarean section and placental transfer of alcuronium. *Anaesthesia Intensive Care* **9**, 113- 118.
64. HOPKINS C.S. (1988). Recurrent opisthotonus associated with anaesthesia. *Anaesthesia* **43**, 904.
65. HUGHES J.M., NOLAN, A.M. (1999). Total intravenous anaesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and fentanyl. A preliminary study. *Veterinary Surgery* **28**, 513-524.
66. HYNYNEN M., KORTTILA K., TAMMISTO T. (1985). Pain on i.v.. injection of propofol (ICI 35 868) in emulsion formulation. Short communication. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* **29**, 651- 652.
67. JAUNIAUX E., GULBIS B., SHANNON C., MAES V., BROMLEY L., RODECK C. (1998). Placental Propofol transfer and foetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *The lancet* **352**, 290-291.
68. JONES R.D.M. (1990). Pharmacokinetics of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* **65**, 661-667.

69. JORGENSEN J.S., CANNEDY A.L. (1996). Physiologic and pathophysiologic considerations for ruminant and swine anaesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **12**, 481- 500.
70. KAN R.E., HUGHES S.C., ROSEN M.A., KESSIN C., PRESTON P.G., LOBO E.P. (1998). Intravenous remifentanyl. Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* **88**, 1467- 1474.
71. KANTO J., GEPTS E. (1989). Pharmacokinetics implications for the clinical use of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics* **17**, 308-326.
72. KANTO J., ROSENBERG P. (1990). Propofol in Cesarean Section: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Methods Finland Experimental Clinical Pharmacology* **12**, 707- 711.
73. KAY N.H., UPPINGTON J., SEAR J.W., DOUGLAS E.J., COCKSHOT I.D. (1985). Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) as an induction agent. *Postgrad Medicine Journal* **61**, 55- 57.
74. KEEGAN R.D., GREENE S.A. (1993). Cardiovascular effects of a continuous two-hour Propofol infusion in dogs. *Veterinary Surgery* **22**, 537- 543
75. KIRKPATRICK T. (1988). Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia* **60**, 146- 150.

76. KLEIN I.V. (1987). Neuromuscular Blocking Agents. In Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Williams & Wilkins, Baltimore Pp: 140 – 146.
77. KO J.C.H., GOLDBERGER F.J., MANDSAGER R.E., HEALTON-JONES T. MATTERN K.L. (1999). Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a 1:1 mixture of Propofol and thiopental sodium in dogs. *Journal Of American Veterinary Medicine Association* **215**, 1292-1296.
78. KURITA T., MORITA K., KAZAMA T., SATO S. (2002). Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology* **96**, 1498- 1504.
79. LANGLEY M.S., HEEL R.C. (1988). Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* **35**, 334-372.
80. LEVINSON G., SHNIDER S.M., GILDEA J.E., DELORIMIER A.A. (1973). Maternal and foetal cardiovascular and acid-base changes during ketamine anaesthesia in pregnant ewes. *British Journal of Anaesthesia* **45**, 1111- 1115.
81. LI Y., RUI J., ZHOU Y., WANG L., FU S., YANG J., LIU F., HU S., WEN Q., XU J. (2003). Population pharmacokinetics of propofol in Chinese patients. *Acta Pharmacologica Sinica* **24**, 581- 588.

82. LIN H.C., POROHIT R.C., POWE T.A. (1997). Anaesthesia in sheep with Propofol or with xylacine-ketamine followed by halothane. *Veterinary Surgery* **26**, 247-252.
83. LUNN J.K., LIU W.S., STANLEY T.H., GENTRY S., ENGLISH J.B. (1977). Peripheral vascular and cardiac effects of nitrous oxide in the bovine. *Canadian Anaesthesia Society Journal* **24**, 571- 585
84. LYNNE J.M., NOLAN A.M. (1999). Total intravenous anesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and fentanyl- A preliminar study . *Veterinary Surgery* **28**, 513-524.
85. MAMA K.R., PASCOE P.J., STEFFEY E.P., KOLLIAS- BAKER C. (1998). Comparison of two techniques for total intravenous anesthesia in horses. *American Journal veterinary Research* **59**, 1292- 1298.
86. MAMA K.R., STEFFEY E.P., PASCOE P.J. (1995). Evaluation of propofol as a general anesthetic for horses. *Veterinary Surgery* **24**, 188 - 194.
87. MAMA K.R., STEFFEY E.P., PASCOE P.J. (1996). Evaluation of propofol for general anesthesia in premedication horses. *American Journal veterinary research* **57**, 512- 516.
88. MARSICO. F., TENDILLO F.J., GÓMEZ DE SEGURA I.A., CRIADO A.B., CEDIEL R. (1991). Un nuevo anestésico intravenoso: Propofol. Evaluación clínica y experimental en el perro. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. **11**, 231-239

89. MATHER L.E. (1989). Propofol: assay and regional mass balance in sheep. *Xenobiotica* **19**, 1333- 1347.
90. MATOT J. (1993). Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology* **78**, 1157- 1165.
91. MATOT J. (1994). Fentanyl and propofol uptake by the lung: effect of time between injections. *Acta Anesthesiogy Scandinavica* **38**, 711-705
92. MAZOIT J.X., SAMII K. (1999). Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *British Journal Clinical* **47**, 35- 42.
93. McCULLOC M.J., LEES N.W. (1985). Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* **40**, 117- 1120.
94. MIRAKHUR R.K., SHEPHERD W.F.I. (1985). Intraocular pressure changes with propofol (Diprivan): Comparison with thiopental. *Postgraduate Medical Journal* **61**, 41- 44.
95. MOORE J., BILL K.M., FLYNN R.J., MCKEATING K.T., HOWARD P.J. (1989). A comparison between Propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anesthesia. *Anesthesiology* **44**, 753-757.
96. MOREIRA P. (1998). Maternal physiologyc changes during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. Pp 1-6. www.medstudents.com

97. MORGAN D.J., CAMPBELL G.A., CRANKSHAW D.P. (1990). Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *British Journal of Clinical Pharmacology* **30**, 144-148.
98. MUIR W.W (2001). Fármacos anestésicos intravenosos específicos. In *Manual de Anestesia Veterinaria*. 3ª edición. Harcourt. Madrid. Pp: 134-153.
99. MURISON P.J. (2001). Effects of Propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. *Journal of Small Animal Practice* **42**, 71-74
100. NOAKES D.E, PARKINSON T.J., ENGLAND G.C. (2001). Development of the conceptus. En *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8ª ed. WB Saunders, Londres. Pp 57- 68.
101. NODEL D.M., LAHUNTA A. (1985). In *The Embriology of Domestic Animals. Development Mechanism and Malformation*. Pp 50-69. Baltimore. Williams and Wilkings.
102. NODEL D.M., LAHUNTA A.D. (1990). Placenta. *En embriología de los Animales Domésticos*. Ed Acribia, Zaragoza. Pp 57- 60.
103. NOLAN A.M., HALL L.W. (1985). Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. *Equine Veterinary Journal* **17**, 394- 398.
104. NOLAN A.M., REID J., WELSH E., FLAHERTY D., MCCORMACK R., MONTEIRO A.M. (1996). Simultaneous infusions of propofol and

ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Research in veterinary Science* **60**, 262- 266.

105. PADDLEFORD, R. (1999). In *Manual of small animal anaesthesia*, 2nd edition, ed R.R. Paddleford. Churchill Livingstone. WB Saunders Company. Pp: 51-55
106. PAGEL P.S., WARLTIER D.C. (1993). Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* **78**, 100- 108.
107. PALAHNIUK R.J., SHNIDER S.M. (1974). Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anaesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology* **41**, 463-471.
108. PARMA A., MASSEI R., PESENTI A. (1989). Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure alter single bolus of propofol. *Neurological Research* **11**, 150- 152.
109. POLVI H.J., PIRHONEN J.P., ERKKOLA R.U. (1996). Nitrous oxide inhalation: effects on maternal and fetal circulations at term. *Obstetrics and Gynecology* **87**, 1045- 1048.
110. RANG H.P., DALE M.M., RITTER J.M. (2000). Neurotransmisores aminoácidos. En *Farmacología*. 4^a ed. Harcourt, Barcelona. Pp 503- 517.

111. REID J., NOLAN A.M., WELSH E. (1993). Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study. *Journal Veterinary Therapeutics* **16**, 488- 493.
112. REVES J.G. (1994). Nonbarbiturate intravenous anaesthetics. In RD Miller, *Anaesthesia* 4th edition. Churchill Livingstone, Pp 247- 290.
113. REYNOLDS F., KNOTT C. (1989). Pharmacokinetics in pregnancy and placental transfer drug. *Oxford Review Reproduction Biology* **11**, 389- 449.
114. ROBERTS S.J. (1984). Periodo de gestación. En *Obstetricia Veterinaria y Patología de la Reproducción*. Ed Hemisferio Sur, Argentina. Pp 45- 61.
115. ROBERTSON S.A., JOHNSTON S., BEEMSTERBOER J. (1992). Cardiopulmonary anesthetic and postanesthetic effects of intravenous infusions of Propofol in greyhounds and nongreyhounds. *American Journal of Veterinary Research* **53**, 1027- 1032.
116. ROBINSON F.P., PATTERSON C.C. (1985). Changes in liver function tests after propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* **61**, 160- 161.
117. ROLLY G., VERSICHELEN L., HUYGHE L. (1985). Effect of speed of injection on induction of anesthesia using propofol. *British Journal of Anaesthesia* **57**, 743- 746.
118. ROMAGNOLI, S.(1999). Anaesthesia of the Caesarean Section. *European Veterinary Society for Small Animal Reproduction* **2**, 6-9.

119. RUNCIMAN W.B., MATHER L.E., SELBY D.G. (1990). Cardiovascular effects of Propofol and of thiopentone anaesthesia in the sheep. *British Journal of Anaesthesia* **65**, 353-359.
120. SANCHEZ-ALCARAZ A., QUINTANA M.B., LAGUARDA M. (1998). Placental transfer and neonatal effects of Propofol in caesarean section. *Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics* **23**, 19-23.
121. SCHREINER W.E. (1977). Placenta. En *Fisiopatología Clínica*. Ed Toray, Barcelona Pp 400- 410.
122. SCHYWALSKY M., IHMSEN H., TZABAZIS A., FECHNER J., BURAK E., VORNOV J., SCHWILDEN H. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol produg GPI 15715 in rats. *European Journal Anesthesiology* **20**, 182- 190.
123. SEAR J.W., UPPINGTON J., KAY N.H. (1985). Haematological and biochemical changes during anaesthesia with propofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal* **61**, 165- 168.
124. SERVIN F., COCKSHOTT I.D., FARINOTTI R. (1990). Pharmacokinetics of propofol infusions in patient with cirrhosis. *British Journal of Anaesthesia* **65**, 177- 183.
125. SERVIN F., DESMONTS J.M., HABERER J.P. (1988). Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patient with cirrhosis. *Anesthesiology* **69**, 887- 891.

126. SEYMOUR C., GLEED R. (2001). Cesárea. En *Manual de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Colección BSAVA. Ediciones S, Barcelona. Pp 291- 300.
127. SHAFER A., DOZE V.A., SHAFER S.L., WHITE P.F. (1988). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. *Anesthesiology* **69**, 348- 356.
128. SHAH K.A., HOGHE D.R., ZIMMARDI J.A. (1992). High-performance liquid chromatographic analysis of docusate sodium in soft gelatin capsules. *Pharmacology Science* **4**, 349- 361.
129. SHIBUYA N., HIGUCHI A., HATAKEYAMA N., YAMAZAKI M., ITO Y., MOMOSE Y. (1996). Effects of propofol on contractility and electrophysiological properties of canine single cardiomyocytes. *Masui* **45**, 408- 414.
130. SHORT C.E., BUFALARI A. (1999). Propofol Anaesthesia. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice* **29**, 747-778.
131. SMITH J.A., GAYNOR J.S., BEDNARSKY R.M. (1993). Adverse effects of administration of Propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* **202**, 1111- 1115.

132. SOAR J., SMITH M.B., MORRIS P.J., DOLIN S.J. (1991). Does glycine antagonism underlie the excitatory effects of propofol and methohexitone?. *British Journal of Anaesthesia* **66**, 398.
133. TAYLOR M.B., GROUNDS R.M., MULROONEY P.D., MORGAN V. (1986). Ventilatory effects of Propofol during induction of anaesthesia. *Anaesthesia* **41**, 816-820.
134. THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J. (1996). Injectable anaesthetics. In *Lums and Jones' Veterinary Anesthesia, Williams & Wilkins*. Baltimore 3rd ed, pp 210-240.
135. THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J. (1999): In: *Essentials of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. Ippincott: Williams & Wilkins, 483-491.
136. TRAPANI G., ALTOMARE C., LISO G., SANNA E., BIGGIO G. (2000). Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure- activity relationships, and drug delivery. *Current in Medicine Chemistry* **7**, 249-271.
137. VALTONEN M., KANTO J., ROSEMBERG P. (1989). Comparison of Propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective Caesarean Section. *Anaesthesia* **44**, 758-762.
138. VATTI G., BLAISTEN R.J. (1969). Preñez. En *Ginecología y Obstetricia Veterinaria*. 2^a ed. Uteha, México. Pp 94- 107.

139. VEROLI P. (1992). Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *British Journal of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia* **68**, 183- 186.
140. VILLAS MARTÍNEZ F., JORAL A., GARMENDIA F.J. (1997). Reacción anafiláctica en la inducción anestésica con propofol. *Revisión Española de Alergología y Inmunología Clínica* **12**, 364- 366.
141. WATERMAN, A.E. (1988). Use of Propofol in sheep. *The Veterinary Record* **12**, 260.
142. WATKINS S.B., HALL L.W., CLARKE K.W. (1987). Propofol as an intravenous anaesthetic agents in dogs. *Veterinary Record* **4**, 326- 329.
143. WATNEY G.C., PABLO L.S. (1992). Median effective dosage of Propofol for induction of anaesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research* **53**, 2320-2322.
144. WEAVER B.M., STADDON G.E., RAPTOPOULOS D., MAPLESON W.W. (1998). Partitioning of Propofol between blood cells, plasma and deproteinised plasma in sheep. *Journal of Veterinary Anaesthesia* **25**, 19-23-.
145. WOOTEN C.L. (1992). The effect of 2.6 diisopropylphenol (propofol) on cerebrospinal fluid pressure in the dog. *Veterinary Surgery* **21**, 85.

146. YAU G., GIN T., EWART M.C., KOTUR C.F., LEUNG R.K.W., OH T.E. (1991). Propofol for induction and maintenance of anaesthesia at Caesarean Section. *Anaesthesia* **46**, 20-23.
147. ZACNY J.P., LICHTOR J.L., COALSON D.W. (1992). Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology* **76**, 696- 702.
148. ZHENG D., UPTON R.N., MARTINEZ A.M. (2003). The contribution of the coronary concentrations of propofol to its cardiovascular effects in anesthetized sheep. *Anesthesia Analgesia* **96**, 1589- 1597.
149. ZORAN, D.L.; RIEDESEL, D.H. AND DYER, D.C. (1993). Pharmacokinetics of Propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research* **54**, 755-760.