



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y SALUD ANIMAL**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**FARMACOLOGÍA**

DISEÑO Y EVALUACIÓN ANESTÉSICA DEL PROPOFOL EN PERROS,  
EN UN VEHÍCULO DISTINTO AL PREPARADO REFERENTE.

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**DIANINA LÓPEZ LEÓN**

**TUTOR**

**HÉCTOR SUMANO LÓPEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**COMITÉ TUTORAL**

**LILIA GUTIERREZ OLVERA**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**MARIA JOSEFA BERNARD BERNARD**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y SALUD ANIMAL**

**MÉXICO, D.F., MAYO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

En la práctica clínica de la medicina veterinaria cada vez es mayor el uso del propofol como agente preanestésico o anestésico en el perro. El propofol se caracteriza por ser un agente de ultracorta duración por su rápida metabolización en hígado, tras lo cual se generan moléculas inactivas, que se eliminan por riñón. El propofol genera una inducción suave y rápida, además se logra el mantenimiento del plano anestésico por periodos prolongados sin producir acumulación del fármaco y sin alterar el tiempo de recuperación. Los objetivos del presente trabajo fueron elaborar un vehículo prototipo de propofol en solución al 1% que mantuvieran el principio activo en microemulsión, evaluación clínica de los rasgos anestésicos en perros para anestesia de inducción, con un esquema único con acepromacina como preanestésico, y evaluación del estímulo nociceptivo a lo largo de diferentes tiempos de la anestesia, así como el dolor a la inyección intravenosa. Este estudio toma como referente a la presentación comercial Diprivan®, del laboratorio Astrazeneca, al 2% en emulsión inyectable. Se desarrolló en dos etapas. La primera etapa consistió en formular el prototipo 1, el cual no presentó características deseables a pesar de conseguir su estabilización (n=12). La segunda etapa fue la formulación y estabilización del prototipo 2 con el que se desarrolló el registro fisiológico y evaluación de dolor ante la administración intravenosa en los sujetos experimentales (n=20). Se observó hipnosis entre 2-6 segundos desde el momento de la administración intravenosa, la duración del efecto en promedio fue de 37.2 minutos, el reflejo palpebral y el estímulo nociceptivo positivo se presentaron entre los 23-27 minutos, indicativo de una ventana amplia para procesos médicos poco invasivos como limpieza de heridas, estudio EEG, etc. y un margen de acción más amplio para procesos no invasivos como toma de radiografías, ultrasonidos, etc. Se puede asumir que la formulación propuesta en este estudio logra reducir el dolor a la administración intravenosa pasando de ser moderado a leve comparándolo con el propofol en su vehículo referente.

Palabras clave: propofol, perros, anestesia, vehículo prototipo, parámetros fisiológicos.

# ÍNDICE

<b>Tema</b>	<b>Páginas</b>
Introducción .....	4-6
Características farmacológicas del propofol .....	7
Farmacocinética .....	7
Farmacodinamia .....	8-9
Dolor .....	10-11
Acepromacina .....	12
Excipientes farmacológicos .....	13
Butilhidroxianisol (BHA) .....	13-14
Butilhidroxitolueno (BHT) .....	15-16
N-metil-2-pirrolidona (NMP) .....	16-17
Cromadol EO .....	18
Propilenglicol .....	18-19
Glicerolformal .....	19-20
Justificación .....	21
Hipótesis .....	22
Objetivos .....	22
Material y métodos .....	23-24
Desarrollo farmacéutico del prototipo 1 .....	25-27
Desarrollo farmacéutico del prototipo 2 .....	28-30
Sujetos experimentales para evaluación del prototipo 2 .....	31
Registro fisiológico para evaluación del prototipo 2 .....	32-35
Resultados .....	36-45

Estadística .....	46-53
Discusión .....	54
Conclusión .....	55
Bibliografía .....	56-60
Lista de figuras .....	61
Lista de cuadros.....	62
Lista de gráficas .....	63
Anexo A .....	64

## INTRODUCCIÓN

En la medicina humana el propofol es rutinariamente usado como agente anestésico. En la práctica clínica de la medicina veterinaria cada vez se demanda más su uso como agente preanestésico o anestésico en el perro <sup>1-2</sup>, ya que el médico percibe diversas ventajas, tales como: el propofol se caracteriza por ser un agente de ultracorta duración por su rápida metabolización en hígado, tras lo cual se generan metabolitos inactivos, que se eliminan por riñón <sup>3-5</sup>, una inducción suave y rápida y el mantenimiento del plano anestésico por infusión continua, generando diferentes grados de depresión sobre el sistema nervioso central (SNC). Con el propofol se logra el mantenimiento del plano anestésico por periodos prolongados sin que se produzca la acumulación del fármaco y sin alterar el tiempo de recuperación. Estas características farmacológicas no se observan con otros productos como los barbitúricos, que deprimen considerablemente al SNC y provocan excitación durante la recuperación. Quizá la característica más destacada del propofol es el equilibrio que se puede lograr entre las concentraciones plasmática y cerebral, para lograr una anestesia segura, aunado esto a su eficaz depuración. Así pues, en conjunto, se logra una anestesia por infusión continua y la posibilidad de generar rápidos cambios del plano anestésico.

A diferencia de los anestésicos barbitúricos, el propofol puede administrarse con lentitud hasta inhibir el reflejo laríngeo en pacientes comprometidos con patologías subyacentes <sup>5-8</sup>. Por ejemplo en el trabajo de Peña *et al* <sup>9</sup> comparan cuatro protocolos anestésicos para ovariectomía canina en jornadas de esterilización masiva, en las que no se conoce, a ciencia cierta, el estado de salud de todos los pacientes. Con base en las variables fisiológicas, concluyeron que, el uso de ketamina como preanestésico y propofol para mantenimiento, resultó ser la mejor combinación anestésica para ese tipo de intervenciones. Se cita textualmente: “los pacientes presentaron mejores planos de profundidad anestésica, pérdida completa del reflejo interdigital, completa relajación de la pared abdominal, adecuada duración y buena recuperación de la anestesia, despertar tranquilo y rápido, menores tiempos de latencia y recuperación anestésica, mayor duración de la anestesia, menor grado de hipotermia, menor depresión de la frecuencia respiratoria, valores normales de presión arterial y frecuencia cardiaca, y niveles adecuados de hemoglobina en sangre y de bióxido de carbono en aire espirado”. Sin embargo, en México no se ocupan anestésicos caros para este tipo de campañas y el propofol es 76.5% más caro para una anestesia, comparado con pentobarbital <sup>10,15</sup>.

Hay procedimientos específicos en los que se justifica el uso de propofol, a pesar de no ser barato. Tal

es el caso del estudio electroencefalográfico (EEG), orientado al diagnóstico de la epilepsia, entre otros problemas neurológicos, en perros. Rodríguez <sup>11</sup> comparó varios anestésicos, entre ellos isoflurano, propofol y pentobarbital, para observar sus efectos en el electroencefalograma de caninos. El autor menciona que “el propofol parece ser la mejor opción en el manejo sedante-anestésico para la realización del registro EEG, aunque su depuración rápida limita el tiempo de intervención”. No obstante el propofol permite un análisis de la actividad eléctrica de la corteza cerebral con menos depresión que otros anestésicos.

Es claro que el clínico tiene una opción anestésica viable con el propofol para realizar diversos procedimientos, como toma de placas radiográficas, registro electroencefalográfico, limpieza dental, etc. Sin embargo, a menudo se descarta como fármaco de elección debido a que presenta serias desventajas por su actual formulación lipídica, misma que requiere vigilancia continua por parte del anestesista dado que solo se puede aplicar con bomba de infusión continua de alta precisión o con soluciones glucosadas al 5% y se debe vigilar el goteo continuo para mantener el nivel anestésico adecuado y evitar que se profundice o se haga insuficiente <sup>12-13</sup>. Además tiene poca estabilidad y se contamina fácilmente <sup>2-5</sup>. Por las condiciones en las que a menudo trabaja un médico veterinario resulta claro que puede mejorarse su diseño farmacológico para uso exclusivo en medicina veterinaria. Entre los rasgos que se pueden mejorar se destaca el costo, que actualmente es considerablemente más elevado en comparación con otros anestésicos y esto se debe en buena medida a que los vehículos a base de fosfolípidos son altamente inestables en su tiempo de vida en anaquel. El propofol ocasiona dolor o ardor durante la inyección intravenosa y puede provocar reacción alérgica debido a los fosfolípidos referidos y posee poco tiempo de vida de anaquel. Los componentes del vehículo que actualmente se comercializan son un excelente medio de crecimiento bacteriano; así que una vez abierta la presentación comercial se le debe refrigerar para retrasar su contaminación <sup>2-5</sup>.

Los rasgos comentados del propofol han motivado a diversos investigadores a proponer reformulaciones dirigidas tanto a humanos como animales que mejoren la presentación comercial actual. Wallentine *et al* <sup>14</sup> estudiaron la formulación de propofol incluido en una ciclodextrina modificada. Observaron que la ciclodextrina si cumplía su función como vehículo ya que permitía solubilizar al principio activo, con ello limita el uso de fosfolípidos en la formulación y se reduce el crecimiento bacteriano. No obstante, no se logró reducir el dolor y ardor durante la administración intravenosa. Además, se ha postulado que al menos la  $\beta$ -ciclodextrina es nefrotóxica a dosis mayores a 500 mg/kg por vía intravenosa <sup>15-16</sup>. Por otro lado, Sudo *et al* <sup>17</sup> estudiaron los rasgos anestésicos de un

preparado con nanoemulsión no lipídica de propofol. Dichos autores concluyen que éste reduce los efectos adversos como el ardor a la administración intravenosa y es inductora eficaz de hipnosis y analgesia. Sin embargo, la infraestructura de las nanopartículas es costosa y de difícil escalamiento. Cho *et al*<sup>18</sup> evaluaron una microemulsión libre de triglicéridos y encontraron que tiene alta estabilidad fisicoquímica, pero causó liberación de histamina y en comparación a la formulación comercial resultó peligrosa.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PROPOFOL

El propofol es un agente hipnótico sedante y anestésico que químicamente se define como 2-6 *diisopropolfenol* y se presenta comercialmente en forma de emulsión al 2% (20 mg/mL) <sup>2,7-8</sup>. En la figura 1 se muestra su fórmula estructural. Produce una rápida pérdida de la conciencia que puede ser aditiva con muchos agentes utilizados en anestesia (benzodiazepinas, opiáceos, etc). El disolvente utilizado actualmente es una emulsión lipídica basada en aceite de soya (10 %), fosfolípidos de huevo (1.2 %) y glicerol (2.25 %). Es muy poco soluble en agua y para su administración en infusión continua se diluye exclusivamente en glucosa al 5% para formar una microemulsión razonablemente estable, aunque también se puede administrar sin diluir, directamente para inducción de la anestesia y con una bomba de infusión continua para su mantenimiento <sup>2,7-8</sup>.

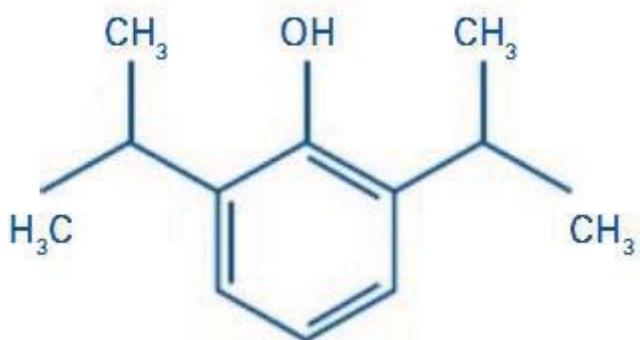


Figura 1. Estructura química del propofol

## FARMACOCINÉTICA

El propofol presenta una vida media de eliminación de 5.37 horas y un elevado volumen de distribución al estado estable de 6.5 L/kg. Tiene una rápida tasa de depuración de 50 mL/kg/min y un tiempo de estancia en el organismo de 2.19 horas. No obstante, la anestesia se pierde rápidamente por redistribución del anestésico, dada su elevada liposolubilidad. Se biotransforma rápidamente en el hígado, se une a proteínas plasmáticas y eritrocitos en una elevada proporción que fluctúa entre un 97 – 99% <sup>2,7-8</sup>.

## FARMACODINAMIA

Como es el caso de muchos anestésicos, se desconoce el mecanismo de acción para lograr sus efectos hipnóticos – anestésicos, anticonvulsivos y aún orexigénicos, es decir que estimula el apetito <sup>1-5</sup>. No obstante, como todos los anestésicos, el propofol sigue la correlación entre potencia anestésica y liposolubilidad. Las evidencias sugieren que el propofol puede aumentar la depresión del sistema nervioso central (SNC) mediada en gran medida por el ácido gama aminobutirico (GABA) <sup>21-23</sup>. En caso de ser usado como agente anestésico para mantenimiento anestésico se necesitarán aplicar dosis repetidas, dada la duración ultracorta de su efecto en el sistema nervioso central. Preferentemente, se aconseja infusión continua bajo estricta vigilancia del anestesiólogo para evitar una profundización peligrosa o un efecto demasiado superficial. Para este fin la dosis aproximada es de 150 µg/kg/minuto haciendo, como se dijo, un seguimiento del efecto <sup>2</sup>. Para inducción, se ha documentado un promedio de efecto anestésico de 2.5 a 3.8 minutos en perros no premedicados y de 2.5 a 9.4 minutos en pacientes premedicados con acepromacina o algún otro tranquilizante <sup>2, 7-8</sup>.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central y se distribuye ampliamente en todo el neuroeje. Es secretado por ciertas neuronas especializadas en la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Se forma a partir del ácido glutámico a través de la descarboxilación realizada por la glutamato-descarboxilasa con intervención de la piridoxina (vitamina B6) como cofactor. El GABA sintetizado es almacenado en vesículas y liberado a la hendidura sináptica mediante exocitosis, ya liberado interactúa con receptores específicos en neuronas del SNC ubicadas en la corteza, hipocampo y el sistema límbico <sup>22-23</sup>. Por ello se aprecian manifestaciones o cambios en diversos parámetros fisiológicos, aunque el propofol bien dosificado rara vez pone en riesgo la vida del paciente.

En un trabajo de Thibaut *et al.* <sup>1</sup> se identifican los siguientes rangos en perros al inducir anestesia con 5 mg/kg de propofol:

- Frecuencia cardiaca 70-120 lat/min.
- Frecuencia respiratoria 18-30 ciclos/min.
- Presión arterial sistólica 110-160 mm Hg.
- Presión arterial diastólica 121<sub>-</sub>22 mm Hg.

- Temperatura 37.9-38.9 °C.

Desde el punto de vista de los autores Sumano *et al.* <sup>2</sup> indican que el efecto del propofol en la frecuencia cardiaca es de poca trascendencia pero que si puede tener un efecto potenciador sobre la adrenalina y como consecuencia se le debe considerar arritmogénico, se menciona que hay una caída del 20% en la presión sanguínea, 15% en el trabajo cardiaco, 20% en el volumen sistólico, 30% en el trabajo sistólico y 15-25% en la resistencia vascular sistemática.

El propofol no tiene actividad vagolítica y, por el contrario, puede ejercer efectos centrales vagotónicos o simpaticolíticos. El mecanismo de control parasimpático del corazón puede ser superior a la respuesta simpática mediada por los barorreceptores, dando lugar a una disminución de la actividad sinusal que provoca decremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca <sup>7-8, 21-23</sup>.

El propofol al igual que la mayor parte de los fármacos anestésicos, altera el patrón respiratorio normal del paciente, modificando la respuesta de sus mecanismos de control ventilatorio, la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales sensibles a CO<sub>2</sub> u O<sub>2</sub> y de los receptores pulmonares. Así, durante la anestesia general se produce una depresión del sistema nervioso central que provoca disfunción de los quimiorreceptores centrales, responsables de establecer el volumen/minuto respiratorio adecuado para mantener los niveles de CO<sub>2</sub> dentro de límites fisiológicos. Tras la inducción con propofol pueden aparecer periodos de apnea de 4-7 minutos aunque se ha relacionado muy poco con consecuencias clínicas serias <sup>2, 7-8, 22-25</sup>.

## DOLOR

El dolor a la administración intravenosa de propofol es una problemática común en medicina humana y veterinaria y un motivo de mejoras en el diseño farmacéutico. El propofol es directamente irritante sobre la capa íntima venosa <sup>26</sup>, activa el sistema kalikreína-kinina, lo cual resulta en producción de bradikina (un potente algésico endógeno) y provoca dolor <sup>27</sup>. No todos los individuos perciben la misma escala de dolor. En seres humanos un 58% de los pacientes no presenta dolor a la inyección; 24,8% presenta dolor leve; 12,8%, dolor moderado, y 1,7%, dolor intenso. En pacientes que reciben propofol en una vía colocada en fosa antecubital, presentan menos dolor que aquellos pacientes a los cuales se les coloca en el dorso de mano, muñeca o cara anterior de antebrazo <sup>28</sup>.

Refiriéndonos únicamente a la medicina veterinaria, es importante señalar, que debido a la naturaleza de los pacientes es labor del clínico, ocuparse de reducir el dolor ante la inyección del propofol.

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor en el 2010 como una experiencia desagradable tanto emocional como sensorial, asociada a un daño actual o potencial en los tejidos <sup>29</sup>. Dado que el dolor es la adquisición de una experiencia sensorial no placentera, resulta fundamental conocer la fisiología y anatomía básicas de la vía que permite al individuo esta integración sensorial <sup>30</sup>.

El tracto espinotalámico (TE) es la vía principal del SNC, que conduce los estímulos nociceptivos y de temperatura desde un área estimulada, como la piel, la córnea, el tubo digestivo, tejidos conectivos, tímpano, pulpa dental y, prácticamente, cualquier zona del organismo, hacia el tálamo y de ahí a la corteza cerebral <sup>23-24, 31-37</sup>.

La mayoría de la literatura consultada señala que el propofol no induce analgesia sin anestesia. Sin embargo, recientes investigaciones llevadas a cabo en cultivo de neuronas corticales de ratas, indican que el propofol interactúa con subunidades del receptor de *N-metil-D-aspartato* (NMDA) inhibiendo su fosforilación en las subunidades NR1 <sup>30,38</sup>. Sin embargo, no se sabe si este efecto está asociado con las acciones de propofol a bajas dosis o si se pueda observar este efecto cuando se utiliza en concentraciones más altas, que son las comúnmente utilizadas en la práctica clínica. Otros ensayos con propofol indican que produce un efecto inhibitorio sobre el subtipo NMDA de glutamato en las neuronas del hipocampo del ratón y sobre las neuronas nociceptivas en el núcleo parafascicular del tálamo <sup>39-41</sup>.

Estudios recientes en pacientes humanos sometidos a la anestesia general con propofol, sugieren que la anestesia con propofol está asociada con una mejor analgesia post-operatoria en comparación con los anestésicos inhalatorios. Cheng <sup>41</sup> estudió mujeres programadas para histerectomía o la miomectomía. En este estudio las mujeres que fueron anestesiadas con isoflurano únicamente refirieron mayor intensidad del dolor que a las que se les administró isofluorano combinado con morfina en las primeras 24 h postcirugía. Las mujeres anestesiadas con propofol presentaron menor dolor postoperatorio pero requirieron dosis similares de morfina.

## ACEPROMACINA

Bajo el concepto de anestesia balanceada, se justifica casi siempre el uso de tranquilizantes previo a la aplicación de un anestésico. Así, para mejorar el manejo pre-propofol y debido a la naturaleza de los pacientes, se recurre al uso de la acepromacina, derivado de las fenotiacinas, que posee efectos simpaticolíticos, ansiolíticos y antiespasmódico <sup>42</sup>. Entre las fenotiacinas, la acepromacina es de los más usados en medicina veterinaria <sup>43</sup>. Las fenotiazinas son utilizadas con frecuencia en la anestesia de rutina por su efecto sedante y para potenciar el efecto de fármacos como los barbitúrico, no barbitúricos y agentes anestésicos disociativos. La acepromacina deprime al sistema nervioso central, produce relajación muscular y reduce su actividad. Se absorbe rápidamente por el tubo gastrointestinal y por vía parenteral. Las dosis indicadas para el perro son de 0.02-0.11 mg/kg por vías intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) <sup>6,8</sup>.

## EXCIPIENTES FARMACOLÓGICOS

Un excipiente o vehículo es una sustancia inactiva usada para incorporar, disolver o mezclar al principio activo para poder ser administrado en la forma adecuada <sup>45-52</sup>. Dependiendo de la vía de administración, se pueden usar distintos excipientes que se adecúen a lo requerido y que a menudo actúan como estabilizadores y/o aseguran la activación del ingrediente activo <sup>51-52</sup>.

Los componentes listados en el cuadro 2 y a las dosis referidas son inocuos y no representan un riesgo de salud al ser administrados por vía endovenosa. Sus características se mencionan a continuación.

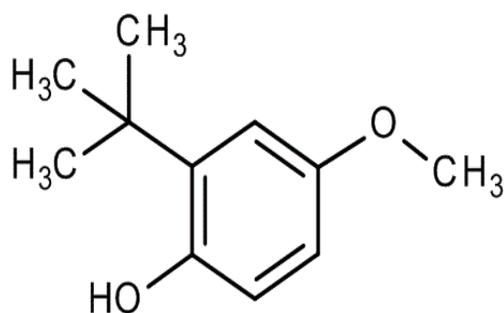
### **Butilhidroxianisol (BHA)**

Es una mezcla de dos isómeros de compuestos orgánicos, *2-tert-butil-4-hidroxianisol* y *3-tert-butil-4-hidroxianisol*. El BHA se prepara a partir de 4-metoxifenol e isobutileno. Es un sólido ceroso que exhibe propiedades antioxidantes. Es capaz de estabilizar a un radical libre, secuestrándolo. Al actuar como un agente secuestrante, se evitan posteriores reacciones de radicales libres <sup>45-52</sup>. La ficha técnica del BHA se muestran en el cuadro 1 y su estructura química en la figura 2.

Se reporta que el ser humano excreta una cantidad diminuta de BHA como el fenol libre y un sulfato de éter, mientras que la mayor parte se conjuga con ácido glucurónico. En la rata, un mayor porcentaje de dosis administrada se excreta como fenol libre y un sulfato de éter. Se observa que en ratas, perros, monos, y en la especie humana, ninguno de los productos metabólicos de BHA son los tóxicos, mientras que en estas especies, los productos metabólicos de butilhidroxitolueno tienen propiedades antioxidantes. La dosis letal 50% (DL50%) en ratas por vía oral es de 880 mg/kg <sup>54</sup> y una toxicidad aguda aproximadamente 2 g/kg para los ratones, ratas y conejos <sup>55</sup>. En el hombre, dosis únicas de BHA requieren 10 días para la eliminación, probablemente debido a la solubilidad y con ello la retención del compuesto en la grasa. La evidencia indica que la BHA no es mutagénico. Si bien hay efectos teratogénicos de BHA en un sistema de prueba en embrión aviar, varias investigaciones utilizando tres especies de mamíferos, no han establecido ningún potencial teratogénico o embriotóxico <sup>53-55</sup>. Los datos de varios estudios indican que el BHA no es una sustancia cancerígena. Hay pruebas de que el BHA puede interferir con la síntesis de los agentes cancerígenos naturales y suprimir o retardar el crecimiento de los tumores inducidos por carcinógenos químicos conocidos <sup>53-55</sup>.

<b>Butilhidroxianisol</b>	
Sinónimo	BHA, 3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole
Fórmula química	2-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C]-4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OH
Número HS	2909 50 00
Número CE	204-442-7
Masa molar	180.25 g/mol
Número CAS	121-00-6
Solubilidad en agua	(20 °C) insoluble
Punto de fusión	48-63 °C
Punto de ebullición	263 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	1.33 hPa (105 °C)
Temperatura de inflamabilidad	130 °C

**Cuadro 1. Características del Butilhidroxianisol.**



**Figura 2. Estructura química del Butilhidroxianisol**

## Butilhidroxitolueno (BHT)

El BHT es un antioxidante sintético, se usa como aditivo alimentario. No mutagénico. Se elimina en la orina. El BHT a dosis muy altas, produce lesiones hemorrágicas en ratas y ratones, pero no en otras especies animales. Esto puede ser debido fundamentalmente a que interfiere con el metabolismo de la vitamina K, a cuya carencia son especialmente sensibles estos roedores <sup>47-51</sup>. En función de estos datos, la Organización Mundial de la Salud ha rebajado recientemente la ingestión diaria admisible <sup>47-51</sup>. La ficha técnica del BHT se muestran en el cuadro 2 y su estructura química en la figura 3.

Se ha sugerido que el BHT en el tejido graso puede incluso tener un efecto similar a la de la vitamina E. Hay algunos datos que indican que el BHT en las dietas reduce la incidencia de ciertos tumores y la tasa de absorción en la rata <sup>54</sup>. La evidencia disponible no apoya la opinión de que BHT interfiere de ninguna manera específica con el metabolismo celular <sup>53-55</sup>. No hay ninguna evidencia que demuestra que el BHT causa lesiones bioquímicas francas en el hígado <sup>53-55</sup>. Se necesitan altas dosis de BHT para inducir alteraciones bioquímicas. El peso del hígado de los animales alimentados con BHT se incrementa, éstos resultados se interpretan como hipertrofia que es totalmente reversible y sin importancia toxicológica aparente. El Comité Especial de la Food and Drug Administration concluye que: hay evidencia que BHT es un peligro para el público siempre y cuando se use en altos niveles <sup>50-55</sup>. Su LD50 oral debe ser con dosificaciones mayores a 2000 mg/kg en ratas <sup>54</sup>.

Butilhidroxitolueno	
Sinónimo	BHT
Fórmula empírica	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O
Número HS	2907 19 90
Número CE	204-881-4
Masa molar	220.35 g/mol
Número CAS	128-37-0
Solubilidad en agua	<0.001 (25 °C)
Punto de fusión	69-70 °C
Punto de ebullición	265 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	0.02 hPa (105 °C)

Temperatura de inflamabilidad

127 °C

### Cuadro 2. Características del Butilhidroxitolueno

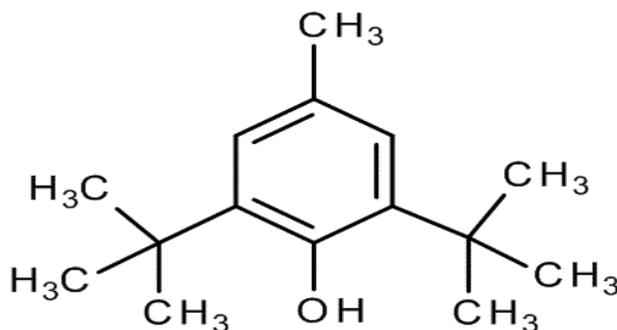


Figura 3. Estructura química del Butilhidroxitolueno

### N-metil-2-pirrolidona (NMP)

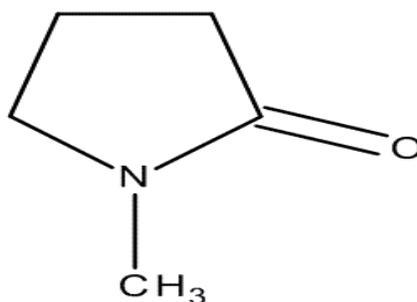
Es un líquido miscible transparente a ligeramente amarillo con agua y en disolventes como acetato de etilo, cloroformo, benceno y alcoholes inferiores o cetonas. También pertenece a la clase de disolventes dipolares apróticos. Se utiliza para disolver una amplia gama de productos químicos, especialmente polímeros. En la industria farmacéutica, N-metil-2-pirrolidona se utiliza en la formulación de fármacos por vías de administración oral y transdérmica principalmente <sup>46-51</sup>. La ficha técnica de NMP se muestran en el cuadro 3 y su estructura química en la figura 4.

En el año 2000 el Comité de Dirección de la FDA propuso un cambio en la estado de NMP para cambiarla de Clase II, correspondiente a los controles generales y especiales, (máxima exposición admisible 48.4 mg/día) a Clase III, correspondiente a controles generales y aprobación previa a la comercialización, (máxima exposición admisible 207 mg/día). El siguiente estudio fue utilizado para el cálculo de la máxima exposición admisible para el NMP: "Efectos de la exposición prenatal a la N-metil-pirrolidona en el desarrollo postnatal y comportamiento en ratas", en el que ratas Wistar se expusieron por inhalación de 150 ppm NMP durante 6 horas/día, todos los días del 7-20 de gestación. No hubo toxicidad materna y el tamaño de la camada no se vio afectada por el tratamiento. No hubo

anormalidades físicas de las crías, pero, si bajo peso al nacimiento con una diferencia estadísticamente significativa hasta las 5 semanas después del nacimiento. La función basal del sistema nervioso central fue normal y no hubo efectos en el aprendizaje de tareas de bajo grado <sup>53-56</sup>. La DL50 oral en rata es de 3,598 mg/kg y de DL50 dérmica en conejo de 8000 mg/kg <sup>54</sup>. Después de la administración intravenosa en ratas, la vía principal de biotransformación de NMP es por hidroxilación. El principal metabolito excretado en la orina, 70-75% de la dosis, se identifica como 5-HNMP. Se identificaron otros dos metabolitos polares menores (15% y 9%) <sup>57-58</sup>.

<b>N-metil-2-pirrolidona</b>	
Sinónimo	NMP
Fórmula empírica	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO
Número HS	2933 79 00
Número CE	212-828-1
Masa molar	99.13 g/mol
Número CAS	872-50-4
Solubilidad en agua	1000 g/l (25 °C)
Punto de fusión	-24 °C
Punto de ebullición	202 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	0.32 hPa (20 °C)
Temperatura de inflamabilidad	91 °C

**Cuadro 3. Características de N-metil-2-pirrolidona**



**Figura 4. Estructura química de N-metil-2-pirrolidona**

## Cromadol EO

De nombre químico etiloleato es disolvente para principios activos lipófilos. Es rápidamente absorbido por los tejidos del cuerpo. Potenciador de la penetración dérmica. Los niveles de uso tópico recomendado de 0,5-5%. Su antiguo nombre comercial era Estol 3660®. Entre las aplicaciones en las que se ocupa este excipiente, se puede mencionar como vehículo emoliente, excipiente y solvente <sup>46-50, 52</sup>. No presenta toxicidad celular en concentraciones menores al 15% <sup>46-50</sup>.

## Propilenglicol

Es un compuesto orgánico (un alcohol) incoloro, insípido e inodoro. Es un líquido aceitoso claro, higroscópico y miscible con agua, acetona, y cloroformo. Se obtiene por hidratación del óxido de propileno <sup>46-50, 52</sup>. La ficha técnica de propilenglicol se muestran en el cuadro 4 y su estructura química en la figura 5.

En la preparación de un producto farmacéutico, los ingredientes activos deben ser solubilizados en un ingrediente de base para el uso eficaz del producto. Debido a su afinidad tanto para compuestos hidrófilos como hidrófobos, así como por su seguridad comprobada, el propilenglicol constituye una base muy eficaz para la elaboración de medicamentos orales, tópicos o inyectables. Además de su solvencia, el propilenglicol también sirve como emoliente y humectante, propiedades deseables para mejorar la apariencia y la aplicación de productos tópicos <sup>53-54</sup>.

Se metaboliza en los animales como una fuente de carbohidratos. Puede ser ingerido durante largos períodos de tiempo y en cantidades sustanciales (hasta 5% de la ingesta total de alimentos) sin causar efectos tóxicos. Su dosis letal está cercana a los 6 g/kg o más, sin embargo, se ha reportado que causa daño a los riñones en varias especies y deformidades de dedos en polluelos. El Comité Especial de la FDA concluye que no hay evidencia en la información disponible en propilenglicol y monoestearato de propilenglicol que demuestre que el propilenglicol sea un peligro para el público cuando se utilizan a niveles adecuados <sup>53-54</sup>. Se reporta la LD50 oral en rata con cantidades a partir de 13,530 mg/kg <sup>54</sup>.

### Propilenglicol

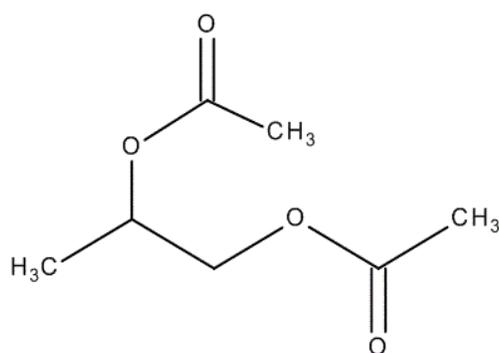
Sinónimo

Fórmula química      CH<sub>3</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH

Número HS              2915 39 00

Número CE	210-817-6
Masa molar	160.16 g/mol
Número CAS	623-84-7
Solubilidad en agua	90 g/l (20°C)
Temperatura de ignición	431 °C
Punto de ebullición	190-191 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	0.13 mmHg
Temperatura de inflamabilidad	87 °C

#### Cuadro 4. Características de propilenglicol.



**Figura 5. Estructura química de propilenglicol.**

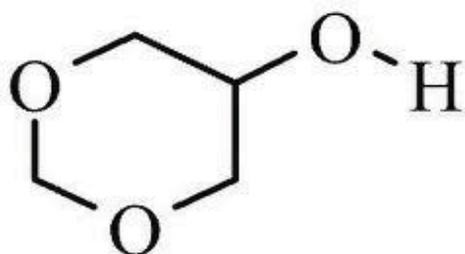
#### Glicerolformal

Se utiliza en formulaciones inyectables de una extensa gama de especialidades veterinarias. El excipiente se obtiene a partir de materias primas, entre las cuales se encuentra la glicerina, que puede ser vegetal o sintética (siempre que no sea animal) lo que asegura que el excipiente elaborado esté libre de cualquier contaminación de origen animal. Es un producto confiable y seguro para ser administrado en animales <sup>46-50</sup>. Tiene una LD50 vía oral en ratas de 10g/kg, LD50 vía intraperitoneal en ratón 7500 mg/kg y LD50 vía intraperitoneal en rata 9500 mg/kg. La ficha técnica del glicerolformal se muestra en el cuadro 5 y su estructura química en la figura 6.

### Glicerolformal

Sinónimo	1,2-(Methylidene)glycerol
Fórmula química	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
Número HS	2932.90
Masa molar	104 g/mol
Número CAS	4740-78-7
Solubilidad en agua	Miscible en todas las proporciones
Densidad	1.203 g/mL (25 °C)
Punto de ebullición	192-193 °C
Presión de vapor	0.13 mmHg (25 °C)
Temperatura de inflamabilidad	>400 °C

**Cuadro 5. Características del glicerolformal.**



**Figura 6. Estructura química del glicerolformal.**

## JUSTIFICACIÓN

El propofol es quizá el anestésico más seguro para perros <sup>1-5, 16-18</sup>. En su actual vehículo, presenta algunas desventajas en su diseño farmacéutico, como la poca estabilidad de anaquel una vez abierto el producto de menos de una semana, que solo se puede usar solo para inducción o diluido en glucosa al 5% para mantenimiento y que es necesaria la vigilancia continua por parte de un anestesista dada su rapidez de acción (profundización) y de recuperación. Asimismo, el costo es considerablemente elevado, tanto por el costo del principio activo, como por lo peculiar de sus vehículos a base de fosfolípidos de elevada pureza. Por tales razones, se pretende evaluar las características anestésicas de un nuevo preparado de propofol de diseño en el Departamento de Fisiología y Farmacología, FMVZ-UNAM, en microemulsión y que pretende ser más económico en sus vehículos al aplicarse por vía endovenosa directa dentro de un protocolo para anestesia de inducción o de corta duración.

## **HIPÓTESIS**

Es factible realizar con el propofol un nuevo preparado farmacéutico empleando vehículos que generen una microemulsión (y no una suspensión) y que este preparado brinde una buena anestesia de inducción o corta acción en perros caracterizada por cambios mínimos en las variables cardiovasculares y ventilatorias.

## **OBJETIVOS**

Elaborar el prototipo de propofol en solución al 1% en vehículos que mantengan el principio activo en microemulsión y evaluar la compatibilidad *in vitro* del o los prototipos logrados con solución salina para aplicación intravenosa.

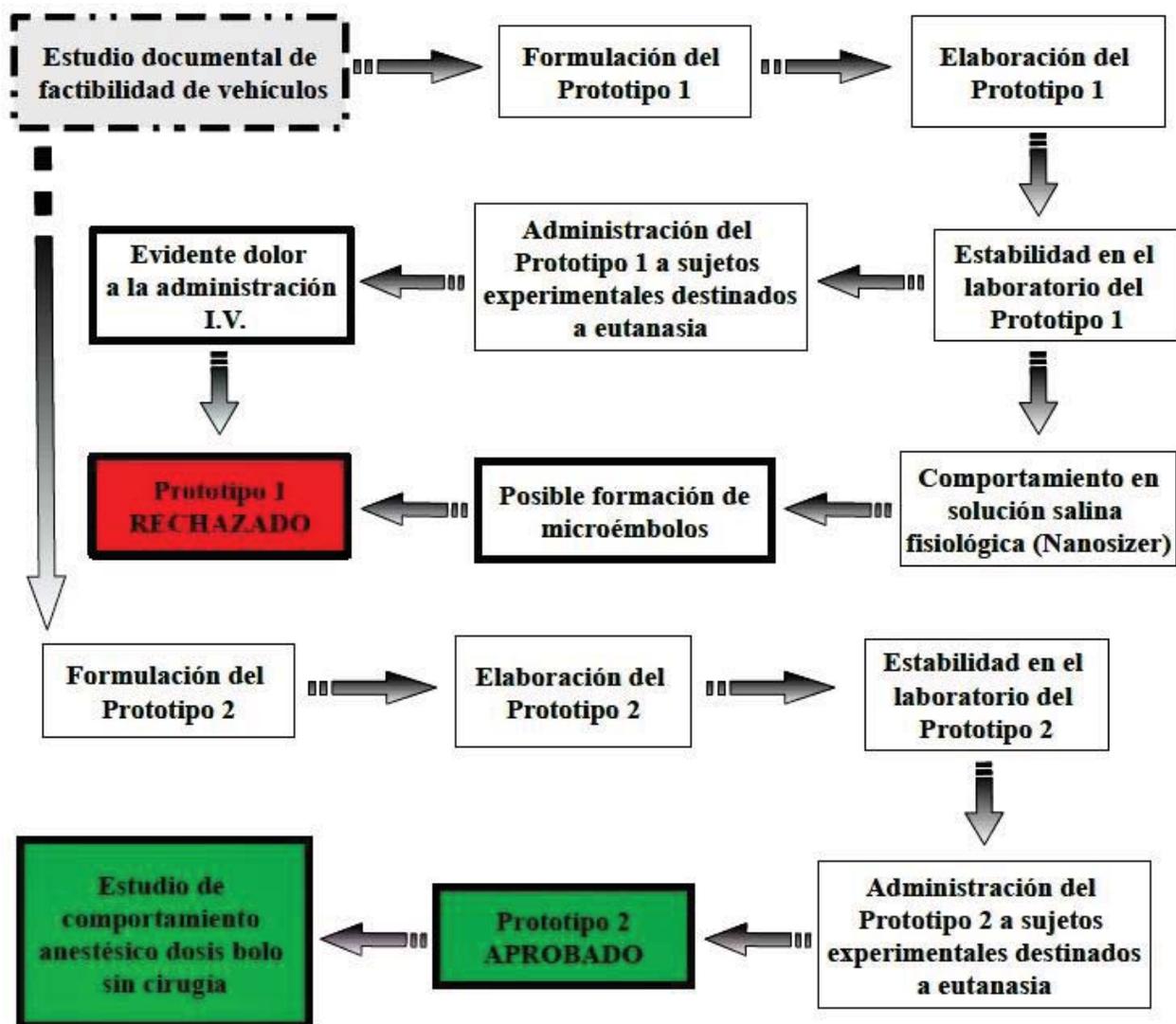
Evaluar de manera clínica, los rasgos anestésicos del prototipo de propofol en microemulsión en perros para anestesia de inducción con un esquema anestésico único con acepromacina como preanestésico.

Evaluar la sensación de dolor ante un estímulo nociceptivo en los sujetos experimentales a lo largo de diferentes tiempos de la anestesia con propofol en su vehículo prototipo, así como el dolor a la inyección intravenosa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aprobado por el Subcomité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación (SICUAE) de la FMVZ, UNAM, y está de acuerdo a los lineamientos que dicta la Norma Oficial Mexicana sobre Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (NOM-062-ZOO-1999) <sup>59</sup>.

Para facilitar el entendimiento del desarrollo del presente ensayo se presenta a continuación una síntesis en forma de esquema.



El presente estudio toma como preparado referente a la presentación comercial Diprivan®, del laboratorio Astrazeneca, al 2% en emulsión inyectable con una composición de 20 mg de propofol por mL, cabe mencionar que no fue usado en este estudio y solo se consideró como marco de referencia. Su forma farmacéutica es una emulsión acuosa de aceite en agua, isotónica, blanca en jeringa de vidrio prellenada o en frasco ampola. Su formulación está diseñada para medicina humana, y se usa en medicina veterinaria sin registro oficial de SAGARPA. Su precio comercial en México al distribuidor farmacéutico es de \$1,022.00 caja con 5 ampolletas de 20 mL de emulsión <sup>19-20</sup>.

Los criterios para evaluar al dolor son muy diversos y para efectos de la presente investigación se planteó el uso de una escala de grado de dolor (cuadro 1) adaptada de Mathews KA y Redondo JI <sup>60-61</sup>. Se debe tomar en cuenta que el anterior criterio es pensado para aplicar un estímulo doloroso (pellizco interdigital con pinza de Kelly) a individuos con sus vías del dolor sin alteraciones y estado de alerta.

	<b>PUNTOS</b>	<b>GRADO DE DOLOR</b>	<b>SIGNOLOGÍA PRESENTADA</b>
<b>-</b>	0	Ausente	No hay expresión alguna por parte del paciente.
<b>x</b>	25	Leve	Ligero movimiento del miembro estimulado
<b>xx</b>	50	Moderado	Movimiento marcado del miembro estimulado, puede haber movimiento de cabeza.
<b>xxx</b>	75	Intenso	Movimiento marcado del miembro estimulado, movimiento de cabeza y/o vocalización (chillido).
<b>xxxx</b>	100	Insoportable	Intento de huída, vocalización (chillido), puede haber agresión (mordida).

**Cuadro 6. Escala de grado del dolor en el perro.**

**Adaptado de Mathews KA y Redondo JI <sup>60-61</sup>.**

## DESARROLLO FARMACEÚTICO DEL PROTOTIPO 1

Con la siguiente formulación del prototipo 1, se realizó la evaluación *in vitro* e *in vivo*. Así, el contenido de cada mL del prototipo 1 se muestra en el cuadro 7.

	COMPONENTE	CANTIDAD
1	Propofol	10.00 mg
2	N-metil-2-pirrolidona	200.00 mg
3	Butilhidroxianisol (BHA)	10.00 mg
4	Butilhidroxitolueno (BHT)	1.00 mg
5	Propilenglicol USP	300.00 mg
6	Agua ósmosis inversa c.b.p.	1.00 mL

**Cuadro 7. Componentes de vehículo prototipo 1 para propofol**

En la prueba realizada de la fase *in vivo*, a pesar de un pequeño peligro inherente al uso del propofol en su prototipo 1, se usó el anestésico para la administración intravenosa en perros (n = 12) destinados a eutanasia como parte del protocolo previo a la administración del pentobarbital para eutanasia. Cabe enfatizar que no se administró en solución salina fisiológica.

Se observaron claros signos de dolor severo durante la administración con la puntuación por individuo de xxxx (100 puntos en la escala de dolor). Lo anterior es indicativo que el grado de dolor es muy alto, por lo que el prototipo 1 se considera inaceptable para la administración intravenosa.

Debido a que se proyecta el uso del propofol en su vehículo prototipo para mantenimiento prolongado de la anestesia se pensó diluirlo en suero salino fisiológico, a lo que se observó un cambio de color de transparente a blanquizco, lo que sugería precipitación del fármaco.

Para conocer si el propofol en su prototipo 1 precipitaba se realizó una prueba que permite conocer el tamaño de las partículas usando el Nanoziser ZEN 2600. Se realizaron diluciones en solución salina fisiológica con concentraciones al 0.1%, 1%, 5% y 10% del fármaco. Se tomaron lecturas al tiempo 0 y a los 30 minutos para cada dilución. Los resultados arrojados se presentan en el cuadro 8.

<b>0.1%</b>		
<b>Tiempo 0 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	78.68	100
Partícula 2	0	0
Partícula 3	0	0

**A simple vista no precipita.**

**El resultado muestra presencia de partículas grandes.**

<b>0.1%</b>		
<b>Tiempo 30 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	89.46	100
Partícula 2	0	0
Partícula 3	0	0

**A simple vista no precipita.**

**El resultado muestra agregación de partículas.**

<b>1%</b>		
<b>Tiempo 0 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	142.4	100
Partícula 2	0	0
Partícula 3	0	0

**A simple vista no precipita.**

**El resultado muestra que hay presencia de partículas grandes.**

<b>1%</b>		
<b>Tiempo 30 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	253.7	100
Partícula 2	0	0
Partícula 3	0	0

**A simple vista no precipita.**

**El resultado muestra agregación de partículas.**

<b>5%</b>		
<b>Tiempo 0 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	731.6	56.2
Partícula 2	185.1	44.2
Partícula 3	2615	0.6

**A simple vista muestra un ligero cambio de color.**

**El resultado muestra agregación de partículas.**

<b>5%</b>		
<b>Tiempo 30 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	402.7	65.5
Partícula 2	2109	34.5
Partícula 3	0	0

**A simple vista muestra un ligero cambio de color.**

**El resultado muestra marcada agregación de partículas.**

<b>10%</b>		
<b>Tiempo 0 min</b>	Diámetro (nm)	%
Partícula 1	681.3	67.6

**A simple vista muestra un intenso cambio de color.**

**El resultado muestra marcada agregación de partículas.**

Partícula 2	136	25.3
Partícula 3	2404	7.1

<b>10%</b>			
<b>Tiempo 15 min</b>	Diámetro (nm)	%	
Partícula 1	669.7	63.4	<b>A simple vista muestra un intenso cambio de color.</b>
Partícula 2	132.2	24.9	<b>El resultado muestra marcada agregación de partículas.</b>
Partícula 3	2422	11.7	

<b>10%</b>			
<b>Tiempo 30 min</b>	Diámetro (nm)	%	
Partícula 1	107.4	52	<b>A simple vista muestra un intenso cambio de color.</b>
Partícula 2	261.9	48	<b>El resultado muestra PRECIPITACIÓN.</b>
Partícula 3	0	0	

### **Cuadro 8. Resultados del análisis para tamaño de partícula al prototipo 1**

Por las pruebas realizadas se concluye de la fase *in vitro* del prototipo 1 que se generaron precipitados y/o agregados de partículas en todas las diluciones. El tamaño no parece ser grande en las diluciones bajas, pero no deja esto de representar una problemática y el potencial de generar microembolias que pueden ser graves en pacientes con patologías agregadas.

Aunado a lo anterior el excesivo dolor ante la administración intravenosa se consideró necesario reformular el prototipo 1.

## DESARROLLO FARMACEÚTICO DEL PROTOTIPO 2

No existen antecedentes del uso de los vehículos utilizados para lograr una dilución del propofol de esta naturaleza. Se le estabilizó como microemulsión como se ha hecho en varios estudios <sup>18, 42-43</sup>. No se recurrió a nanoparticularizar el principio activo <sup>14, 44</sup> dado que se elevaría considerablemente el costo de manufactura además de que se reconoce un elevado grado de toxicidad de muchas nanopartículas <sup>1-5, 14-18, 42-43</sup>. En el cuadro 9 se detalla la composición de los ingredientes usados. En la figura 7 se muestra el frasco de propofol en su vehículo prototipo. El resultando es una microemulsión aceite en agua con una fase interna de propofol más cromadol EO con un co-solvente como propilenglicol. La fase externa o continua lo dan la N-metil-2-pirrolidona y glicerolformal. El uso del butilhidroxianisol y el butilhidroxitolueno se justificó para evitar la oxidación de cromadol EO. La acción de la formulación es proteger al propofol para que una vez que ingresa a torrente sanguíneo se diluya la microemulsión liberando al propofol para que haga efecto en los receptores para GABA. A continuación se detalla la formulación.

Cada 1 L contiene:

	COMPONENTE	CANTIDAD
1	Propofol	10.00 mg
2	Butilhidroxianisol	10.00 mg
3	Butilhidroxitolueno	1.00 mg
4	N-metil-2-pirrolidona	310.00 mg
5	Crodamol EO	50.00 mg
6	Propilenglicol	350.00 mg
7	Glicerolformal c.b.p.	1.00 mL

**Cuadro 9. Componentes de vehículo prototipo 2 para propofol.**



**Figura 7. Frasco de propofol en vehículo prototipo 2**

Para mejorar la fórmula de prototipo 1 se decidió reformularla a la que se muestra en el cuadro 2. La descripción de sus componentes se lee en el apartado prototipo con propofol y en los cuadros 3-7.

A grandes rasgos se describe a continuación el procedimiento para la preparación de un litro:

1. En un recipiente de 2 Litros de capacidad, adicionar 310.0 g de NMP y 350 g de PG agitar hasta obtener una mezcla homogénea
2. Al recipiente del paso anterior adicionar en el siguiente orden, manteniendo la agitación constante, 10.0 g de BHA y 1.0 g de BHT hasta su completa incorporación.
3. En un recipiente alterno de 250 mL de capacidad, colocar 50.0 g de C-EO, 200.0 g de Glicerol formal y posteriormente adicionar 10.0 g de Propofol. Llevar a cabo la agitación a 1000 rpm durante 10 minutos.
4. Adicionar la mezcla del paso anterior al recipiente principal de 2L, manteniendo agitación constante de 1000 rpm durante 10 minutos.
5. Finalmente llevar a volumen con glicerol formal y agitar a 1000 rpm durante 15 minutos.

La solución obtenida debe ser homogénea sin presencia de partículas visibles.

El prototipo 2 no mostró cambio de color al ser mezclado con solución salina fisiológica y tampoco provocó dolor excesivo, sino mínimo, a la administración intravenosa a perros destinados a eutanasia (n=12), diferentes a los ocupados en el prototipo 1, con la puntuación por individuo de xx (50 puntos en la escala de dolor), por lo que se acordó aceptar la formulación del prototipo 2 para el estudio de comportamiento anestésico dosis bolo.

## SUJETOS EXPERIMENTALES PARA EVALUACIÓN DEL PROTOTIPO 2

Con base en experimentos similares en cuanto a la evaluación de anestésicos se utilizaron 20 perros como tamaño de la muestra. Cada perro fue su propio control, ya que se midieron y registraron parámetros previos a la administración del propofol y durante el efecto del propofol.

Para fines de este estudio y primeros análisis del propofol en un vehículo distinto al referente, se acudió a clínicas veterinarias particulares, para ocupar pacientes destinados a procedimientos que no implicaran procedimientos quirúrgicos complicados o muy invasivos. Los sujetos se presentaban clínicamente sanos, se conocía su historial clínico debido a que son pacientes frecuentes de las clínicas veterinarias y a los que previamente se les realizó una revisión general de salud. Para poder tener acceso al paciente se contó con el permiso del propietario asentado en una carta de consentimiento para el procedimiento y a quienes se les detallaron las características del ensayo (ANEXO A).

El uso de propofol no tiene restricciones de edad, raza o género, pero para fines estadísticos se escogieron pacientes machos de 1.5-10 años y que se encontraran en condición corporal 3 o muy cercano a 3 propio de su fenotipo y edad mostrado en la figura 8. El tipo de estudio requiere que exista cierta variación natural de los sujetos incluidos en el ensayo.



**Figura 8. Grados de condición corporal en el perro**

## REGISTRO FISIOLÓGICO PARA EVALUACIÓN DEL PROTOTIPO 2

Los sujetos experimentales tuvieron 8 horas de ayuno de agua y alimento previo al estudio. Una vez llevado el sujeto de experimentación a la clínica se esperó de 10-20 minutos para que reconociera el lugar y se tranquilizara durante este tiempo para evitar exceso de estrés. Se pesó en una báscula electrónica Transcell modelo TI-1600, como se muestra en la figura 9 y se registró: presencia o ausencia de reflejo palpebral, frecuencia cardíaca, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, tiempo de llenado capilar y respuesta al estímulo nociceptivo (pellizco interdigital con pinza Kelly recta).



**Figura 9. Pesaje**

Hecho lo anterior, el sujeto de estudio se subió a la mesa de registro para administrar maleato de acepromacina a dosis de 0.025 mg/kg, IM con el fin de tranquilizarlo y no opusiera resistencia y evitar el exceso de estrés durante el manejo físico. Una vez tranquilizado se repitió el registro de: frecuencia cardíaca, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura y tiempo de llenado capilar. Ya que el paciente se mostró tranquilo, es decir, que mantuvo sus ojos relajados y sus ritmos cardíaco y respiratorio fueron estables, se procedió a rasurar y limpiar el área radial del miembro anterior derecho para canalizarlo en la vena cefálica, por medio de un catéter intravenoso surflo 18gX32, marca Terumo®, con el fin de tener una vía abierta a torrente sanguíneo para la administración del propofol como se muestra en la figura 10.

Se administró el propofol en su prototipo 2 a una dosis de 3 mg/kg, IV como se muestra en la figura 11 con un volumen de 0.3 mL/kg de peso. A lo largo del tiempo, con el efecto del propofol, se registró lo siguiente: presencia o ausencia de reflejo palpebral, frecuencia cardíaca, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, tiempo de llenado capilar y respuesta al estímulo nociceptivo (pellizco interdigital) en los minutos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, etc., hasta que el propofol ya no tuvo efecto anestésico tal como se



**Figura 12. Toma de constantes fisiológicas y estímulo nociceptivo**

Una vez pasado el efecto anestésico se vigiló la completa recuperación del paciente, posterior a ello se retiró el catéter y limpieza de la zona. Los sujetos experimentales se fueron de la clínica caminando, concientes y con sus parámetros fisiológicos en rangos normales y estables.

Adicionalmente se logró ocupar el aparato EDAN iM8 VET de registro-monitoreo fisiológico, ver figura 12 y 13, con algunos sujetos experimentales en donde se observó en un registro continuo el efecto del propofol en su vehículo prototipo en temperatura ( $t^{\circ}$ ), presión parcial de oxígeno ( $SpO_2$ ), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (PR) y presión arterial (PA). Los datos arrojados se observan en el cuadro 28.



**Figura 13. Monitor fisiológico veterinario**



**Figura 14. Registro con monitor fisiológico veterinario**

## RESULTADOS

Los datos basales como edad, peso, reflejo palpebral (RP), frecuencia cardíaca (FC), pulso (P), frecuencia respiratoria (FR), temperatura ( $t^{\circ}$ ), tiempo de llenado capilar (TLLC) y estímulo nociceptivo (EN) de los sujetos experimentales, sin efecto de agentes químicos se muestran en el cuadro 10. Para efectos estadísticos se excluyó de análisis al sujeto 9 para posteriormente ser analizado como caso aislado debido a que el comportamiento anestésico que presentó fue totalmente diferente, aunque si se presenta en todas las tablas de datos.

Sujeto	Edad (años)	Peso (kg)	SIN EFECTO DE FÁRMACOS							
			RP	FC	P	FR	$t^{\circ}$	TLLC (seg.)	EN	EN (puntaje)
1	1.5	7	positivo	99	98	28	38.4	1	xxxx	100
2	4	24	positivo	103	105	30	38.2	1	xxxx	100
3	2	10	positivo	90	91	25	38.5	1	xxxx	100
4	5	15	positivo	115	112	35	38.4	1	xxxx	100
5	4	20	positivo	120	117	40	38.5	1	xxxx	100
6	7	7	positivo	91	92	26	38.3	1	xxxx	100
7	2	30	positivo	95	95	26	38.4	1	xxxx	100
8	3.5	4	positivo	90	91	25	38.5	1	xxxx	100
9	2	45	positivo	92	90	32	38.3	1	xxxx	100
10	4	24	positivo	112	111	30	38.4	1	xxxx	100
11	1.5	9.5	positivo	75	75	21	38.1	1	xxxx	100
12	2	7.5	positivo	85	86	25	38.4	1	xxxx	100
13	2	9	positivo	90	89	31	38.2	1	xxxx	100
14	5	10	positivo	120	120	40	38.5	1	xxxx	100
15	6	23	positivo	114	113	40	38.4	1	xxxx	100
16	8	21	positivo	79	81	34	38.5	1	xxxx	100
17	2.5	9.5	positivo	85	85	30	38.5	1	xxxx	100
18	3	6	positivo	93	90	23	38.4	1	xxxx	100

19	3.5	16	positivo	120	118	39	38.3	1	xxxx	100
20	4	6	positivo	78	77	22	38.5	1	xxxx	100

**Cuadro 10. Datos generales de sujetos experimentales y sin efecto farmacológico**

Los datos arrojados al usar maleato de acepromacina como dosis en miligramos (mg) y mililitros (mg) edad, peso, frecuencia cardiaca (FC), pulso (P), frecuencia respiratoria (FR), temperatura (t°) y tiempo de llenado capilar (TLLC) se muestran en el cuadro 11.

Sujeto	Dosis mg	Dosis mL	FC	P	FR	t°	TLLC (seg.)
1	0.18	0.04	88	87	20	38.4	1
2	0.60	0.12	82	62	26	38.4	1
3	0.25	0.05	75	76	18	38.3	1
4	0.38	0.08	90	88	25	38.4	1
5	0.50	0.10	85	86	20	38.2	1
6	0.18	0.04	83	83	21	38.4	1
7	0.75	0.15	82	80	23	38.3	1
8	0.10	0.02	88	87	25	38.5	1
9	1.13	0.23	92	89	35	38.2	1
10	0.60	0.12	80	60	24	38.4	1
11	0.24	0.05	75	70	19	38.3	1
12	0.19	0.04	80	81	24	38.4	1
13	0.23	0.05	86	80	25	38.4	1
14	0.25	0.05	91	91	25	38.2	1
15	0.58	0.12	90	85	26	38.2	1
16	0.53	0.11	75	70	20	38.4	1
17	0.24	0.05	82	75	22	38.4	1
18	0.15	0.03	90	87	30	38.4	1
19	0.40	0.08	85	80	20	38.4	1
20	0.15	0.03	70	69	17	38.4	1

**Cuadro 11. Datos arrojados al administrar maleato de acepromacina**

Los datos arrojados al usar propofol es su vehículo prototipo como dosis en miligramos (mg) y mililitros (mg) y ardor a la administración intravenosa se muestran en el cuadro 12.

Sujeto	Dosis mg	Dosis mL	EN	EN (puntaje)
1	21	2.1	x	25
2	72	7.2	x	25
3	30	3.0	x	25
4	45	4.5	x	25
5	60	6.0	xx	50
6	21	2.1	x	25
7	90	9.0	x	25
8	12	1.2	xx	50
9	135	13.5	xx	50
10	72	7.2	x	25
11	28.5	2.9	xx	50
12	22.5	2.3	x	25
13	27	2.7	xx	50
14	30	3.0	x	25
15	69	6.9	x	25
16	63	6.3	x	25
17	28.5	2.9	xx	50
18	18	1.8	x	25
19	48	4.8	x	25
20	18	1.8	x	25

**Cuadro 12. Dosis en mg mL y medición del EN a la administración intravenosa de propofol en vehículo prototipo 2**

Los parámetros fisiológicos reflejo palpebral (RP), frecuencia cardiaca (FC), pulso (P), frecuencia respiratoria (FR), temperatura (t°), tiempo de llenado capilar (TLLC) así como el estímulo nociceptivo (EN) se midieron al minuto 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60. Los datos se muestran en los cuadros 13-19.

Sujeto	REFLEJO PALPEBRAL - (ausente) + (presente)									
	MINUTO									
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	
1	-	-	-	+	+					
2	-	-	-	-	-	+				
3	-	-	-	-	-	-	+			
4	-	-	-	-	+	+				
5	-	-	-	-	-	+				
6	-	-	-	+	+					
7	-	-	-	-	-	+	+			
8	-	-	-	-	-	-	-	+		
9	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
10	-	-	-	-	-	+	+	+		
11	-	-	-	-	-	+	+			
12	-	-	-	+	+					
13	-	-	-	+	+					
14	-	-	-	-	+	+				
15	-	-	-	-	-	-	-	+		
16	-	-	-	+	+					
17	-	-	-	-	-	+				
18	-	-	-	-	-	-	+			
19	-	-	-	-	-	+	+			
20	-	-	-	-	+	+				

**Cuadro 13. Presencia o ausencia del reflejo palpebral durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

FRECUENCIA CARDIACA (ciclos cardiacos por minuto)	MINUTO									
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50	60
1	84	104	88	92	80					
2	56	112	96	76	72	68				
3	40	99	90	91	88	70	76			
4	52	115	113	100	98	91				
5	48	100	89	92	91	90				
6	60	113	111	111	100					
7	63	112	100	102	99	92	92			
8	47	101	89	95	94	93	98	100		
9	32	135	80	104	84	84	136	152	132	
10	56	112	96	76	72	68	100	98		
11	67	85	85	87	85	85	91			
12	60	99	89	91	90					
13	53	100	95	98	95					
14	71	116	100	100	96	90				
15	68	112	86	90	85	82	89	90		
16	46	75	66	80	80					
17	37	89	80	87	87	85				
18	40	93	78	79	75	74	88			
19	60	89	80	72	58	57	68			
20	65	93	77	91	70	60				

**Cuadro 14. Frecuencia cardiaca durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

PULSO	MINUTO									
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50	60
1	83	100	87	90	78					
2	50	111	85	73	70	67				
3	42	98	91	91	87	69	76			
4	50	115	111	99	99	90				
5	48	98	89	91	90	90				
6	61	111	108	112	98					
7	58	110	99	100	96	92	91			
8	40	100	87	96	90	92	97	102		

9	12	136	81	105	85	84	137	153	133
10	50	111	85	73	70	67	99	97	
11	66	86	86	89	85	84	90		
12	60	100	89	90	88				
13	53	98	90	98	93				
14	65	112	98	99	95	89			
15	65	108	84	90	84	80	90	90	
16	40	80	66	82	79				
17	36	87	78	88	86	84			
18	41	90	78	80	74	72	89		
19	55	89	76	73	58	59	68		
20	65	90	78	90	67	59			

**Cuadro 15. Pulso durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

Sujeto	FRECUENCIA RESPIRATORIA (respiraciones por minuto)									
	MINUTO									
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	
1	28	16	40	28	32					
2	64	68	100	104	80	40				
3	32	51	60	58	65	75	60			
4	60	23	55	55	60	43				
5	29	60	68	60	64	40				
6	60	59	62	58	59					
7	40	49	54	50	57	55	47			
8	36	45	54	55	58	56	43	35		
9	32	40	40	36	28	28	24	24	24	
10	64	68	100	104	80	40	28	21		
11	39	38	40	42	50	50	35			
12	25	64	71	64	69					
13	20	70	75	71	76					
14	50	67	72	65	66	43				
15	47	66	70	70	75	40	30	27		
16	25	38	56	51	58					
17	20	62	74	72	72	47				

18	34	48	68	60	65	61	48
19	41	54	68	58	59	57	51
20	52	56	77	71	70	50	

**Cuadro 16. Frecuencia respiratoria durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

TEMPERATURA (°C)	MINUTO									
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50	60
1		38.6	38.6	38.4	38.2	38.1				
2		37.9	38.1	38.0	37.9	37.9	37.8			
3		37.9	38.0	38.3	38.3	38.4	37.9	38.1		
4		38.5	38.5	38.5	38.4	38.4	38.0			
5		38.6	38.1	38.4	38.5	38.4	38.1			
6		38.5	38.4	38.5	38.5	38.3				
7		37.9	38.1	38.2	38.2	38.3	38.1	38.3		
8		38.6	38.4	38.5	38.4	38.4	38.2	38.3	38.3	
9		38.5	38.3	38.3	38.0	38.0	38.1	38.0	37.9	37.9
10		37.9	38.1	38.0	37.9	37.9	37.8	38.0	38.0	
11		38.6	38.4	38.5	38.3	38.3	38.2	38.3		
12		38.5	38.5	38.5	38.4	38.4				
13		38.6	38.1	38.1	38.2	38.3				
14		38.6	38.1	38.3	38.3	38.3	38.3			
15		37.9	38.0	38.2	38.2	38.3	38.2	38.2	38.2	
16		37.9	38.4	38.5	38.4	38.4				
17		38.5	38.1	38.2	38.3	38.3	38.1			
18		38.6	38.6	38.5	38.5	38.4	38.1	38.3		
19		38.5	38.1	38.3	38.5	38.5	38.4	38.4		
20		37.9	38.0	38.1	38.2	38.3	38.2			

**Cuadro 17. Temperatura durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

TIEMPO DE LLENADO CAPILAR (seg)	MINUTO									
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50	60
1	1	1	1	1	1	1				
2	1	1	1	1	1	1	1			
3	1	1	1	1	1	1	1	1		
4	1	1	1	1	1	1	1			
5	1	1	1	1	1	1	1			
6	1	1	1	1	1	1				
7	1	1	1	1	1	1	1	1		
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
11	1	1	1	1	1	1	1	1		
12	1	1	1	1	1	1				
13	1	1	1	1	1	1				
14	1	1	1	1	1	1	1			
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
16	1	1	1	1	1	1				
17	1	1	1	1	1	1	1			
18	1	1	1	1	1	1	1	1		
19	1	1	1	1	1	1	1	1		
20	1	1	1	1	1	1	1			

**Cuadro 18. Tiempo de llenado capilar durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

ESTÍMULO NOCICEPTIVO	MINUTO									
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50	60
1	-	-	x	xxx	xxx					
2	-	-	-	-	-	xx				
3	-	-	-	-	-	x	xx			
4	-	-	-	-	x	xx				
5	-	-	-	-	x	xx				
6	-	-	x	x	xx					
7	-	-	-	x	-	xx	xx			
8	-	-	-	-	-	-	x	xxx		

9	-	-	-	-	-	XX	XX	XX	XXX
10	-	-	-	-	-	XX	X	XX	
11	-	-	-	-	-	X	XX		
12	-	-	X	XX	XX				
13	-	-	XX	XX	XX				
14	-	-	-	-	X	XX			
15	-	-	-	-	-	-	-	XX	
16	-	-	X	X	XXX				
17	-	-	-	-	XX	XX			
18	-	-	-	-	-	X	XX		
19	-	-	-	-	-	XX	XX		
20	-	-	-	-	XX	XX			

**Cuadro 19. Ausencia o presencia del estímulo nociceptivo durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

ESTÍMULO NOCICEPTIVO (puntaje)	MINUTO									Puntaje por sujeto	
	Sujeto	0	5	10	15	20	30	40	50		60
1	0	0	25	75	75						175
2	0	0	0	0	0	50					50
3	0	0	0	0	0	25	50				75
4	0	0	0	0	25	50					51
5	0	0	0	0	25	50					51
6	0	0	25	25	50						100
7	0	0	0	25	0	50	50				125
8	0	0	0	0	0	0	25	75			100
9	0	0	0	0	0	50	50	50	75		225
10	0	0	0	0	0	50	25	50			125
11	0	0	0	0	0	25	50				75
12	0	0	25	50	50						125
13	0	0	50	50	50						150
14	0	0	0	0	25	50					75
15	0	0	0	0	0	0	0	50			50
16	0	0	25	25	75						125

17	0	0	0	0	50	50				100
18	0	0	0	0	0	25	50			75
19	0	0	0	0	0	50	50			100
20	0	0	0	0	50	50				100
Puntaje por minutos	0	0	150	250	427	575	350	225	75	2052

**Cuadro 20. Puntaje del estímulo nociceptivo durante el efecto del propofol en vehículo prototipo 2**

<b>DURACIÓN DEL EFECTO DEL PROPOFOL EN VEHÍCULO PROTOTIPO</b>	
<b>Sujeto</b>	<b>Minutos</b>
1	27
2	39
3	45
4	32
5	38
6	27
7	40
8	50
9	70
10	51
11	42
12	28
13	29
14	30
15	51
16	29
17	33
18	41
19	45
20	30
<b>PROMEDIO</b>	<b>38.9</b>

**Cuadro 21. Duración del efecto anestésico del propofol en vehículo prototipo 2**

## ESTADÍSTICA

Los datos se analizaron en el software estadístico SPSS v16.0. Se utilizaron los datos, obtenidos del registro fisiológico para determinar su estadística descriptiva con una n=19 en el grupo sin efecto farmacológico y n=19 en los grupos con efecto farmacológico. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilks (modificado) con el supuesto de distribución normal ( $p < 0.05$ )<sup>62</sup>.

La estadística descriptiva obtenida del análisis de datos obtenidos del registro fisiológico sin el efecto de algún fármaco se observa en el cuadro 22. La prueba de normalidad arrojada del análisis de datos obtenidos del registro fisiológico sin el efecto de algún fármaco se observa en el cuadro 23.

	EDAD	PESO	t°	FR	PULSO	FC
<b>n</b>	19	19	19	19	19	19
<b>Media</b>	3.63	16.80	38.39	30.10	98.80	97.30
<b>Mínimo</b>	1.50	4.00	38.10	21.00	75.00	75.00
<b>Máximo</b>	8.00	45.00	38.50	40.00	120.00	120.00
<b>Mediana</b>	3.50	12.50	38.40	30.00	91.50	92.50

**Cuadro 22. Estadística descriptiva del registro fisiológico sin efecto farmacológico**

VARIABLE	n	MEDIA	D.E.	W*	p
Edad	20	3.63	1.84	0.88	0.0446
Peso	20	16.80	11.32	0.86	0.0153
t°	20	38.39	0.12	0.83	0.0028
FR	20	30.10	6.21	0.89	0.0537
Pulso	20	96.80	14.10	0.89	0.0698
FC	20	97.30	14.78	0.88	0.0308

**Cuadro 23. Prueba de normalidad del registro fisiológico sin efecto farmacológico**

La estadística descriptiva arrojada del análisis de datos obtenidos del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina se observa en el cuadro 24. La prueba de normalidad arrojada del análisis de datos

obtenidos del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina se observa en el cuadro 25.

	t°	FR	PULSO	FC
<b>n</b>	19	19	19	19
<b>Media</b>	38.36	22.63	78.79	83.00
<b>Mínimo</b>	38.20	17.00	60.00	70.00
<b>Máximo</b>	38.50	30.00	91.00	91.00
<b>Mediana</b>	38.40	23.00	80.00	83.00

**Cuadro 24. Estadística descriptiva del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina**

VARIABLE	n	MEDIA	D.E.	W*	p
t°	19	38.36	0.08	0.76	<0.0001
FR	19	22.63	3.34	0.94	0.5546
Pulso	19	78.79	9.01	0.90	0.1020
FC	19	83.00	6.06	0.91	0.1920

**Cuadro 25. Prueba de normalidad del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina**

La estadística descriptiva obtenida del análisis de datos obtenidos del registro fisiológico con el efecto del propofol en su vehículo prototipo se observa en el cuadro 26. La prueba de normalidad arrojada del análisis de datos obtenidos del registro fisiológico con el efecto del propofol en su vehículo prototipo se observa en el cuadro 27.

	VARIABLE	n	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
<b>Min 0</b>	FC	19	56.47	37.00	84.00	56.00
	Pulso	19	54.11	36.00	83.00	53.00
	FR	19	40.32	20.00	64.00	39.00
	t°	19	38.32	37.90	38.60	38.50
<b>Min 5</b>	FC	19	101.00	75.00	116.00	100.00
	Pulso	19	99.68	80.00	115.00	100.00
	FR	19	52.74	16.00	70.00	56.00
	t°	19	38.24	38.00	38.60	38.10

<b>Min 10</b>	<b>FC</b>	19	89.89	66.00	113.00	89.00
	<b>Pulso</b>	19	87.63	66.00	111.00	87.00
	<b>FR</b>	19	66.53	40.00	100.00	68.00
	<b>t°</b>	19	38.32	38.00	38.50	38.30
<b>Min 15</b>	<b>FC</b>	19	90.00	72.00	111.00	91.00
	<b>Pulso</b>	19	89.68	73.00	112.00	90.00
	<b>FR</b>	19	62.95	28.00	104.00	60.00
	<b>t°</b>	19	38.29	37.90	38.50	38.30
<b>Min 20</b>	<b>FC</b>	19	85.00	58.00	100.00	87.00
	<b>Pulso</b>	19	83.53	58.00	99.00	86.00
	<b>FR</b>	19	63.95	32.00	80.00	65.00
	<b>t°</b>	19	38.29	37.90	38.50	38.30
<b>Min 30</b>	<b>FC</b>	14	78.93	57.00	93.00	83.50
	<b>Pulso</b>	14	78.14	59.00	92.00	82.00
	<b>FR</b>	14	49.79	40.00	75.00	48.50
	<b>t°</b>	14	38.10	37.80	38.40	38.10
<b>Min 40</b>	<b>FC</b>	8	87.75	68.00	100.00	90.00
	<b>Pulso</b>	8	87.50	68.00	99.00	90.00
	<b>FR</b>	8	42.75	28.00	60.00	45.00
	<b>t°</b>	8	38.24	38.00	38.40	38.30
<b>Min 50</b>	<b>FC</b>	3	96.00	90.00	100.00	98.00
	<b>Pulso</b>	3	96.33	90.00	102.00	97.00
	<b>FR</b>	3	27.67	21.00	35.00	27.00
	<b>t°</b>	3	38.17	38.00	38.30	38.20

**Cuadro 26. Estadística descriptiva arrojada del propofol en vehículo prototipo 2**

	VARIABLE	n	MEDIA	D.E.	W*	p
<b>Min 0</b>	FC	19	56.47	12.00	0.96	0.8355
	Pulso	19	54.11	11.93	0.94	0.5156
	FR	19	40.32	14.67	0.89	0.0820
	t°	19	38.32	0.33	0.64	<0.0001
<b>Min 5</b>	FC	19	101.00	11.59	0.91	0.1688
	Pulso	19	99.68	10.52	0.90	0.1198
	FR	19	52.74	15.33	0.88	0.0438
	t°	19	38.24	0.21	0.79	0.0010
<b>Min 10</b>	FC	19	89.89	11.56	0.97	0.8634
	Pulso	19	87.63	10.88	0.95	0.6568
	FR	19	66.53	15.94	0.92	0.2243
	t°	19	38.32	0.18	0.82	0.0026
<b>Min 15</b>	FC	19	90.00	10.11	0.95	0.7046
	Pulso	19	89.68	10.23	0.92	0.2962
	FR	19	62.95	17.99	0.90	0.1043
	t°	19	38.29	0.18	0.85	0.0103
<b>Min 20</b>	FC	19	85.00	11.57	0.92	0.3065
	Pulso	19	83.53	11.51	0.93	0.3243
	FR	19	63.95	11.34	0.93	0.3242
	t°	19	38.29	0.16	0.75	<0.0001
<b>Min 30</b>	FC	14	78.93	12.48	0.86	0.0505
	Pulso	14	78.14	12.27	0.84	0.0225
	FR	14	49.79	10.24	0.86	0.0607
	t°	14	38.10	0.18	0.92	0.3524
<b>Min 40</b>	FC	8	87.75	10.78	0.90	0.3762
	Pulso	8	87.50	10.43	0.87	0.2059
	FR	8	42.75	11.03	0.94	0.6759
	t°	8	38.24	0.13	0.88	0.2680
<b>Min 50</b>	FC	3	96.00	5.29	0.89	0.3614
	Pulso	3	96.33	6.03	0.99	0.8231
	FR	3	27.67	7.02	0.99	0.8439
	t°	3	38.17	0.15	0.96	0.6394

**Cuadro 27. Prueba de normalidad del propofol en vehículo prototipo 2**

Durante la exploración fisiológica previa a la administración de los fármacos, los sujetos experimentales mostraron las variables fisiológicas dentro del rango normal para perros clínicamente sanos. El registro mostró la edad promedio de 3.5 años, el peso promedio de 12.9 kg, el reflejo palpebral positivo, una frecuencia cardíaca de 92.5 ciclos/min., el pulso de 91.5 pulsaciones/min., la frecuencia respiratoria de 30 ciclos/min., la temperatura de 38.4 °C, el tiempo de llenado capilar de 1 segundo y la respuesta al estímulo nociceptivo +++ (75 puntos).

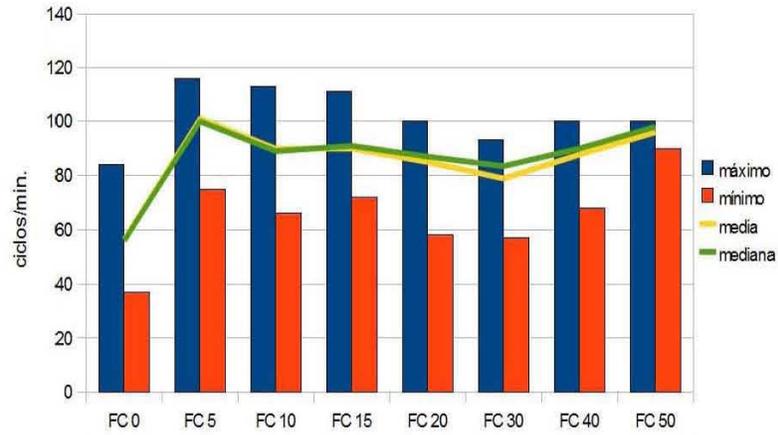
El promedio de acepromacina administrados fue de 0.3 miligramos por perro y un promedio de 0.1 mililitros del producto administrados por perro. El registro fisiológico ante el efecto de la acepromacina mostró los siguientes promedios: frecuencia cardíaca de 83 ciclos/min., pulso de 78.8 pulsaciones/min., frecuencia respiratoria de 22.6 ciclos/min., temperatura de 38.4 °C y tiempo de llenado capilar de 1 segundo.

Para la administración del propofol en su vehículo prototipo 2 el promedio fue de 40.8 miligramos por perro y 4.1 mililitros del producto administrados por perro. El registro fisiológico ante el efecto del propofol en su vehículo prototipo se muestran en las gráficas 1-5. A la administración IV del propofol en su vehículo prototipo hubo dolor leve en el 70% y dolor moderado en el 30% de los sujetos como se observa en el cuadro 20.

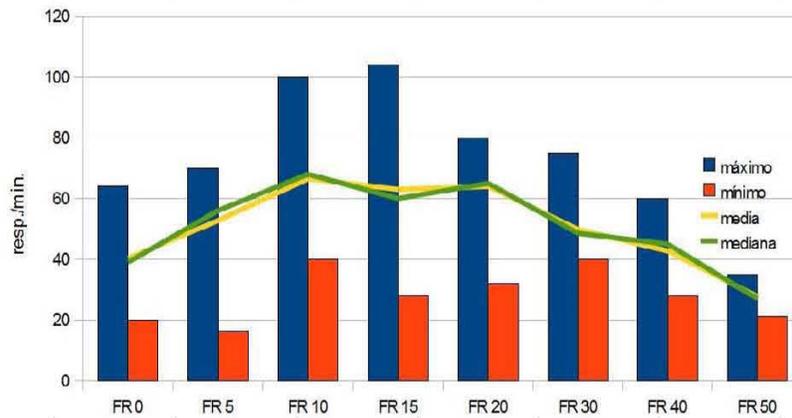
Tanto la FC como el pulso descendieron al inicio de la administración del propofol en su vehículo referente en comparación a lo registrado en los sujetos experimentales sin el efecto farmacológico. En cuanto a la FR no se registró un descenso al inicio del efecto farmacológico, sin embargo no es así al final del efecto farmacológico a los pocos minutos que los sujetos experimentales levantaron la cabeza. La temperatura se mantiene constante pero presenta descenso de hasta 0.3°C y es más baja al final del efecto farmacológico a los pocos minutos que los sujetos experimentales levantaron la cabeza. Una vez administrado el propofol en su vehículo prototipo el reflejo palpebral fue ausente, siendo presente a los 27.75 minutos. Ante la estimulación nociceptiva el EN fue positivo a los 23.3 minutos. El tiempo de efecto farmacológico fue de 37.2 minutos tomando como final del efecto cuando los sujetos experimentales levantaron la cabeza y logran responder a su medio ambiente.

Se decidió omitir de todo el análisis estadístico, al sujeto número 9, debido a que su comportamiento fue muy extremo y a pesar de que su condición corporal no era elevada, si es posible que la relación músculo grasa afectara la distribución del fármaco en su organismo, provocando una redistribución

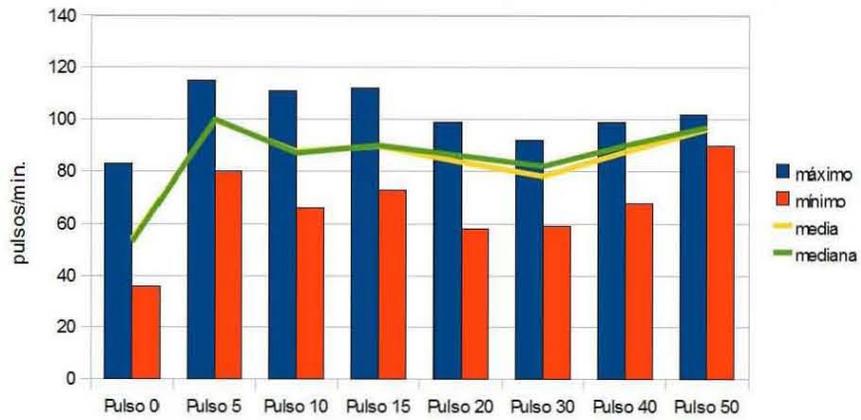
constante y con ello se explicara, que el perro, levantara la cabeza hasta el minuto 70.



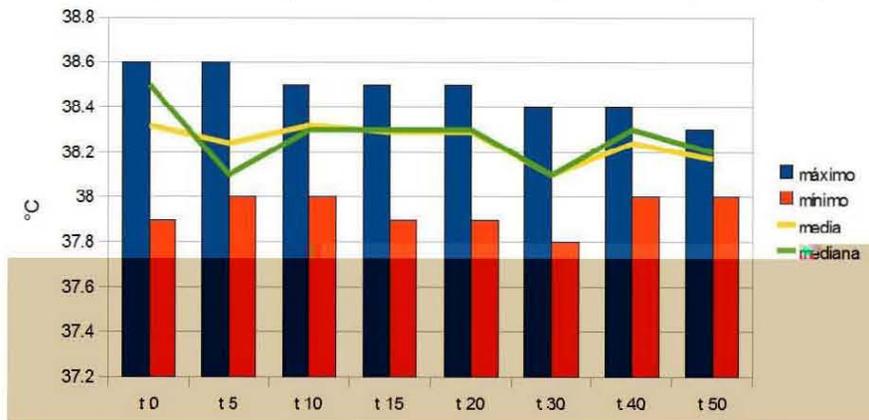
**Gráfica 1. Comportamiento del registro de la frecuencia cardiaca bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2**



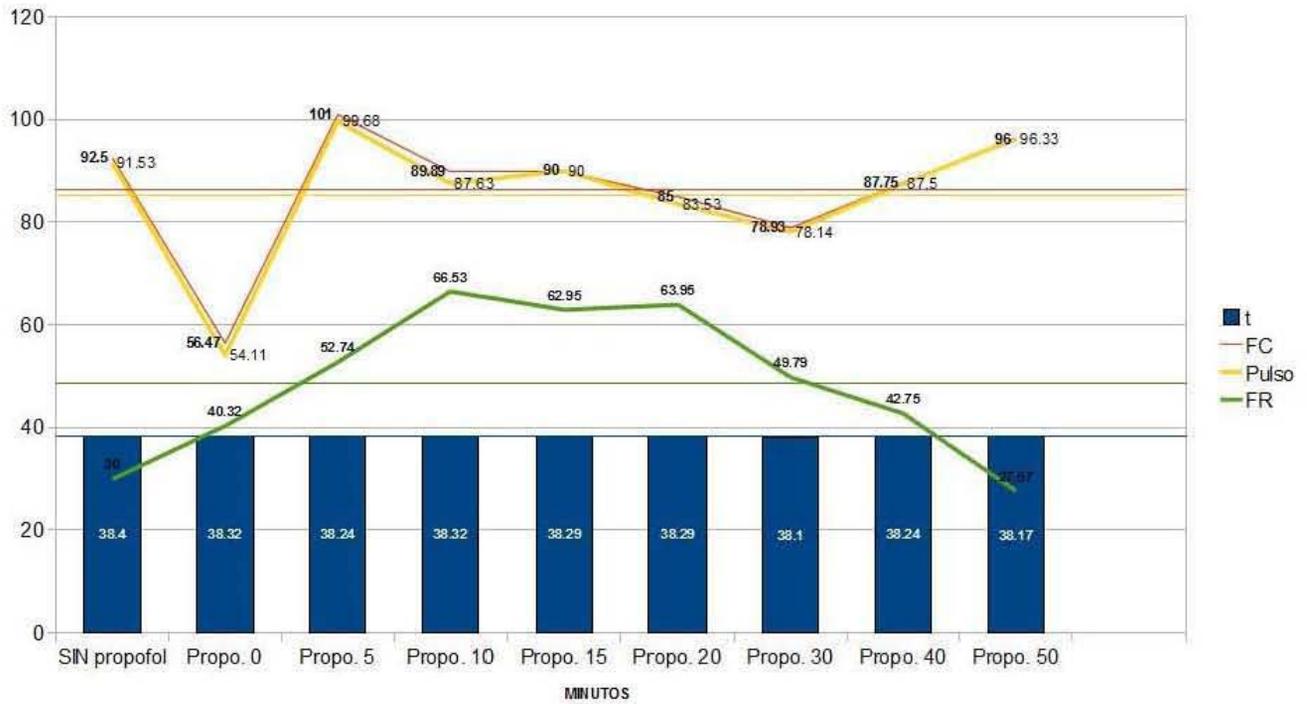
**Gráfica 2. Comportamiento del registro de la frecuencia respiratoria bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2**



**Gráfica 3. Comportamiento del registro de la frecuencia de pulso bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2**



**Gráfica 4. Comportamiento del registro de la temperatura bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2**



Gráfica 5. Registro de diferentes variables fisiológicas sin y con propofol en vehículo prototipo 2

	T°	SpO2	FC	FR	PA
<b>Promedio total</b>	38°C	97.5	167.5	22	116/78
<b>Promedio Inicio</b>	38°C	97	75	20	114/78
<b>Promeido Final</b>	38°C	98	200	20	116/79

Cuadro 28. Parámetros fisiológicos de registro continuo con monitor fisiológico bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2

## DISCUSIÓN

El propofol en su vehículo actual produce un efecto de hipnosis en 40 segundos desde el inicio de la inyección. El equilibrio sangre-cerebro se establece en el periodo de 1 a 3 minutos, por lo que la inducción de la anestesia es sumamente rápida. La duración de la acción de la dosis bolo es de 2-2.5 mg/kg es de 3 a 5 minutos.

En este estudio se observó que la hipnosis producida es entre 2-6 segundos desde el momento de la administración intravenosa, la duración del efecto en promedio fue de 37.2 minutos en donde los individuos no se movieron a voluntad, pero el reflejo palpebral y el estímulo nociceptivo positivo se presentó antes, de 23-27 minutos, lo que indica que existe una ventana bastante amplia para procesos médicos poco invasivos como limpieza de heridas, estudio EEG, etc. y un margen de acción más amplio para procesos no invasivos como toma de radiografías, ultrasonidos, etc.

Se puede asumir que la formulación propuesta en este estudio logra reducir el dolor a la administración intravenosa pasando de ser moderado a leve, comparándolo con el propofol en su vehículo referente.

En cuanto al costo, éste se reduce hasta un 50%, no solo debido al precio neto del producto en anaquel, sino también porque no se contamina de la misma manera que el vehículo referente. En este estudio se ocupó el propofol del mismo frasco para diversos pacientes y al mantenerlo en refrigeración no se observó contaminación como se observaría en el contenido del frasco con el vehículo actual ya abierto y después de algunos días en refrigeración<sup>3-5</sup>.

Se recomienda en futuros estudios complementarios a éste, seguir aumentando el número de sujetos experimentales, corroborar *in vitro* e *in vivo* el uso del propofol en su vehículo prototipo aplicado a la infusión continua tanto en solución salina como en solución glucosada. Mejorar la fórmula para reducir al máximo el dolor a la administración intravenosa.

Es importante resaltar que es una gran ventaja económica contar con un producto farmacéutico como el propofol en un vehículo diseñado para uso veterinario que sea económico y no pierda las propiedades y ventajas del propofol como sustancia activa.

## CONCLUSIONES

El vehículo prototipo 2 para propofol mostró ser buena opción para la administración intravenosa del anestésico. La combinación mostró rápida inducción, así como aceptable duración del efecto. Los sujetos experimentales mostraron parámetros fisiológicos dentro del rango tanto en la inducción, transcurso y término del proceso anestésico.

Se redujo el dolor a la administración intravenosa, lo cual, es una de las mayores ventajas que se obtiene, debido a que, la naturaleza de los pacientes en medicina veterinaria dificulta las inyecciones intravenosas si el producto administrado ocasiona dolor.

El vehículo prototipo reduce costos tanto al médico veterinario como al propietario.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.** Thibaut, J.; Rivera, T. y Ahumada, F. Anestesia endovenosa en perros mediante el uso de propofol en dosis única, premedicado con acepromazina-atropina y xilazina-atropina. *Arch. Med. Vet.* 2002, vol.34, pp. 25-35.
- 2.** Sumano H; Pérez N. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. Experiencias clínicas. *Veterinaria México*, 25 (3), 1994.
- 3.** Redondo J; Gómez R. El propofol, un nuevo anestésico en medicina veterinaria. Departamento de patología clínica veterinaria. Facultad de veterinaria. Madrid, España. 1997.
- 4.** Watkins SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an intravenous agent in dogs. *Vet. Rec.* 1987; 120:326-329.
- 5.** Ezquerro-Calvo LJ, Vives-Vallés MA. Anestesia práctica de pequeños animales. Madrid, España. McGraw Hill. Interamericana, 1992.
- 6.** Sumano H; Ocampo L. *Farmacología Veterinaria*. México. 3a edición, McGraw-Hill, 2006.
- 7.** Adams, H.R. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. Imprim Ames: Iowa State University, 2001.
- 8.** Ocampo L; Sumano H. *Manual de farmacología clínica para pequeñas especies*. 4a Edición, Imágen editorial Yire, México, D.F., 2009.
- 9.** Peña JA, Sánchez RA. Comparación de cuatro protocolos anestésicos para ovariectomía canina en jornadas de esterilización masiva. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2007; 20:260-268.
- 10.** Portal electrónico del laboratorio Pet's Pharma de México.  
[http://www.petspharma.com.mx/productos\\_peq.php?d=7](http://www.petspharma.com.mx/productos_peq.php?d=7)
- 11.** Rodríguez C. Estudio electroencefalográfico (EEG) comparativo del efecto de la administración de tiopental- isoflurano, propofol, xilacina, pentobarbital y diazepam en perros criollos adultos machos sanos. Tesis de maestría, FMVZ, UNAM. 2010.
- 12.** Sim, J.-Y., Lee, S.-H., Park, D.-Y., Jung, J.-A., Ki, K.-H., Lee, D.-H. and Noh, G.-J. Pain on injection with microemulsion propofol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67:316–325. 2009.
- 13.** Timothy E. Morey, Jerome H. Modell, Dushyant Shekhawat, Todd Grand, Dinesh O. Shah, Nikolaus Gravenstein, Susan P. McGorray, Donn M. Dennis. Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsion in rat. *Anesthesiology*. 2006 June; 104(6): 1184–1190.
- 14.** Crystal B. Wallentine, MD. Propofol in a Modified Cyclodextrin Formulation: First Human Study of Dose–Response with Emphasis on Injection Pain. *Anesth Analg* 2011;113:738–41.

15. Loftsson T., Guomundsdottir K. 1996. The influence of water-soluble polymers and pH on hydroxypropyl- $\beta$ - cyclodextrin complexation of drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22 (5): 401-405. 7.
16. Rajewski R.A., Stella J.V. 1996. Pharmaceutical applications of cyclodextrins 2. In vivo drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(11): 1142-1168.
17. Sudo, RT. et al. Anesthetic profile of a non-lipid propofol nanoemulsion. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2010, vol.60, n.5, pp. 475-483.
18. Cho J., Lee P. et al. Formulation and evaluation of an alternative triglyceride-free propofol microemulsion. *Arch Pharm Res.* Vol. 33 No.9 1375-1387, 2010.
19. Portal electrónico P.R. Vademécum.  
<http://mx.prvademecum.com/>
20. Portal electrónico de la Secretaría de Economía.  
[http://www.economia.gob.mx/files/transparencia/focalizada/precios\\_maximos\\_medicamentos\\_junio\\_2013.pdf](http://www.economia.gob.mx/files/transparencia/focalizada/precios_maximos_medicamentos_junio_2013.pdf)
21. Sumano H; Ocampo L. *Farmacología Veterinaria*. México. 3a edición, McGraw-Hill, 2006.
22. López A. *Anatomía funcional del sistema nervioso*. Décima impresión, Editorial Limusa, México, D.F. 2003.
23. William FG *Fisiología Médica*. 23a edición, Editorial Mc Graw Hill, México, 2010.
24. Snel, RS. *Neuroanatomía clínica*. Quinta edición, Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2003.
25. Glowaski M; Wetmore L. Propofol: Application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Techniques in small animal practice*. Vol. 14 No.1, 1999.
26. Dubey, PK, Kumar A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. *Anesth Analg* 2005.
27. Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostatmesilate. *Br J Anaesth* 1999.
28. Rodriguez R; Rojas R et al. Dolor a la inyección de propofol en sedación para colonoscopia: rol que desempeña el sitio de cateterización venosa. *Acta méd. costarric.* 2013, vol.55, n.1 2013, pp. 35-40
29. The International Association for the Study of Pain (IASP), Seattle, USA. 2010.  
[http://www.iasppain.org/AM/Template.cfmSection=Pain\\_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728](http://www.iasppain.org/AM/Template.cfmSection=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728)
30. Caballero ChSC y Villa GA, editores. *Fisiología Veterinaria e Introducción a la Fisiología de los Procesos Productivos México: FMVZ UNAM*, 2010.

- 31.** García ÁL. Sentidos Corporales. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, 2007.
- 32.** Garrido G. La percepción táctil: consideraciones anatómicas, psico-fisiología y transtornos relacionados. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. México, enero-abril, vol. 10, número 001, 2005.
- 33.** Smaili N. Manejo del dolor agudo en el postoperatorio. MEDICRIT Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica. Volumen 1, número 3, julio 2004.
- 34.** Kandel ER., y colad. Principios de Neurociencia 4a edición. Editorial Mc Graw Hill, Madrid, España 2000.
- 35.** Boeree G. El Dolor. Departamento de Psicología, Universidad de Shippensburg. 2006.
- 36.** González O. Fisiopatología del dolor. Revista. Venezolana de Anestesia, Artículo revisión. 1998; 3: 1: 26-33.
- 37.** Schoen AM. Veterinary Acupuncture. Ancient Art to Modern Medicine. Second edition. Mosby, Inc, USA, 2001.
- 38.** Kingston S, Mao L, Yang L, et al. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons. Anesthesiology 2006; 104:763–769
- 39.** Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. Br J Pharmacol 1995; 116:1761–1768.
- 40.** Wang JP, Guo Z. Propofol suppresses activation of the nociception specific neuron in the parafascicular nucleus of the thalamus evoked by coronary artery occlusion in rats. Eur J Anaesthesiol 2009; 26:60–65
- 41.** Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. Anesth Analg 2008; 106:264–269
- 42.** Nunes N, Massone F, Pompermayer LG, Pirolo J. Estudo da atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela quetamina. Cienc Rural. 1999;29(2):291-5.
- 43.** Meyer EK. Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1997;210(8):1114-5
- 41.** Sim, J.-Y., Lee, S.-H., Park, D.-Y., Jung, J.-A., Ki, K.-H., Lee, D.-H. and Noh, G.-J. Pain on injection with microemulsion propofol. British Journal of Clinical Pharmacology, 67:316–325. 2009.
- 42.** Timothy E. Morey, Jerome H. Modell, Dushyant Shekhawat, Todd Grand, Dinesh O. Shah, Nikolaus Gravenstein, Susan P. McGorray, Donn M. Dennis. Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsion in rat. Anesthesiology. 2006 June; 104(6): 1184–1190.

44. Johsson M, Barauskas J, Norlin A. Physicochemical and drug delivery aspects of lipid-based liquid crystalline nanoparticles: a case study of intravenously administered propofol. *Physical Chemistry*, 2006 Sep-Oct; 6(9-10):3017-24
45. Baños JE; Farré M. Principios de farmacología clínica. Editorial Masson, España, 2002.
46. Remington. Farmacia. Editorial médica panamericana. Argentina, 2003.
47. Amboage C. Guía de administración intravenosa de medicamentos de urgencias. Arán Ediciones, Madrid, 2003.
48. Hernández; Moreno. Tratado de Medicina Farmacéutica. Editorial médica panamericana. España, 2011.
49. Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. European Medicines Agency Inspections London, 19 June 2007
50. Mata A. Ciclodextrinas: Enlace de la B-Ciclodextrina a un soporte polimérico. Editorial Académica Española, 2012
51. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical Press, 2012:525–533.
52. Aulton ME. *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. Second edition, Edinburgh, Churchill livingstone, 2002.
53. Portal electrónico de la Convención de la farmacopea de Estados Unidos (USP).  
<http://www.usp.org/es/usp>
54. Portal electrónico de Merck Millipore.  
<http://www.merckmillipore.com/mexico>
55. Portal electrónico de US Food and drug administration.  
<http://www.fda.gov/SiteIndex/default.htm>
56. Hass U. et al. Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behaviour in rats, *neurotoxicol. Teratol.*: 1994, 16, (3), 241- 249
57. Wells D, Digenis GA. Disposition and metabolism of double-labelled [3H and 14C] N- methyl-2-pyrrolidone in the rat. *Drug metabolism and disposition*, 1998. 16:243–249.
58. Wells D, Hawi AA, Digenis GA. Isolation and identification of the major urinary metabolite of N-methylpyrrolidone in the rat. *Drug metabolism and disposition*, 1992. 20:124–126.
59. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana sobre Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (NOM062ZOO1999). [http://dof.gob.mx/busqueda\\_detalle.phptextobusqueda=NOM-062-ZOO-](http://dof.gob.mx/busqueda_detalle.phptextobusqueda=NOM-062-ZOO-)

999&viene de=

- 60.** Mathews KA. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 37: 539-545. 1996.
- 61.** Redondo JL, Rubio M, Carrillo JM, Sopena J, Soler C, Serra I. Diagnóstico del dolor. *Argos* 65: 35-39. 2005.
- 62.** Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Cuarta edición. Editorial Limusa Wiley, México, 2002.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estructura química del propofol
- Figura 2.** Estructura química del Butilhidroxianisol
- Figura 3.** Estructura química del Butilhidroxitolueno
- Figura 4.** Estructura química de N-metil-2-pirrolidona
- Figura 5.** Estructura química de propilenglicol
- Figura 6.** Estructura química de glicerolformal
- Figura 7.** Frasco de propofol en vehículo prototipo 2
- Figura 8.** Grados de condición corporal en el perro
- Figura 9.** Pesaje
- Figura 10.** Colocación de catéter intravenoso
- Figura 11.** Administración y efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Figura 12.** Toma de constantes fisiológicas y estímulo nociceptivo
- Figura 13.** Monitos fisiológico veterinario
- Figura 14.** Registro con monitor fisiológico veterinario

## LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1.** Características del Butilhidroxianisol
- Cuadro 2.** Características del Butilhidroxitolueno
- Cuadro 3.** Características de N-metil-2-pirrolidona
- Cuadro 4.** Características de propilenglicol
- Cuadro 5.** Características de glicerolformal
- Cuadro 6.** Escala de grado de dolor en el perro
- Cuadro 7.** Componentes de vehículo prototipo 1 para propofol
- Cuadro 8.** Resultados del análisis para tamaño de partícula al prototipo 1
- Cuadro 9.** Componentes de vehículo prototipo 2 para propofol
- Cuadro 10.** Datos generales de sujetos experimentales y sin efecto farmacológico
- Cuadro 11.** Datos arrojados al administrar maleato de acepromacina
- Cuadro 12.** Dosis en mg., mL., y medición del EN a la administración intravenosa de propofol en vehículo prototipo 2
- Cuadro 13.** Presencia o ausencia del reflejo palpebral durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 14.** Frecuencia cardíaca durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 15.** Pulso durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 16.** Frecuencia respiratoria durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 17.** Temperatura durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 18.** Tiempo de llenado capilar durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 19.** Ausencia o presencia del estímulo nociceptivo durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 20.** Puntaje del estímulo nociceptivo durante el efecto del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 21.** Duración del efecto anestésico del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 22.** Estadística descriptiva del registro fisiológico sin efecto farmacológico
- Cuadro 23.** Prueba de normalidad del registro fisiológico sin efecto farmacológico
- Cuadro 24.** Estadística descriptiva del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina
- Cuadro 25.** Prueba de normalidad del registro fisiológico con el efecto de la acepromacina
- Cuadro 26.** Estadística descriptiva arrojada del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 27.** Prueba de normalidad del propofol en su vehículo prototipo 2
- Cuadro 28.** Parámetros fisiológicos de registro continuo con monitor fisiológico

## LISTA DE GRÁFICAS

**Gráfica 1.** Comportamiento del registro de la frecuencia cardiaca bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2.

**Gráfica 2.** Comportamiento del registro de la frecuencia respiratoria bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2.

**Gráfica 3.** Comportamiento del registro de la frecuencia de pulso bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2

**Gráfica 4.** Comportamiento del registro de la temperatura bajo el efecto de propofol en vehículo prototipo 2

**Gráfica 5.** Registro de diferentes variables fisiológicas sin y con propofol en vehículo prototipo 2

## ANEXO A

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:**

“Diseño y evaluación anestésica del propofol en perros, en un vehículo distinto al preparado referente”

Yo \_\_\_\_\_ siendo el responsable de  
(nombre del paciente) \_\_\_\_\_, el cual es un perro de  
raza \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de edad; doy mi consentimiento para que participe  
en un estudio médico veterinario que consiste en la administración IV de un anestésico denominado  
propofol con un vehículo distinto al usado comercialmente, que se sabe no le causarán daño; para lo  
cual debiera ser rasurado y canalizado en la región \_\_\_\_\_.

Se me ha explicado que aunque es un procedimiento seguro, que no causará efectos indeseables en  
(nombre del perro) \_\_\_\_\_, durante el estudio pudieran presentarse complicaciones o  
riesgos como: depresión respiratoria inherentes a la acción del anestésico y que en determinado  
momento pudieran comprometer su vida.

Estoy consciente de esto y excluyo de toda responsabilidad a la clínica  
\_\_\_\_\_ y al personal médico que participa en el procedimiento.

Acepto la participación en este estudio y con mi firma certifico que he leído y comprendo el texto aquí  
impreso, dando mi autorización para que se lleve a cabo.

Firma del responsable: \_\_\_\_\_

México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2013.