



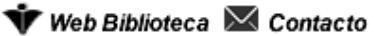
Archivos de Medicina Veterinaria
ISSN: 0301-732X
archmv@uach.cl
Universidad Austral de Chile
Chile

BARONI, E.; AHUMADA, F.; LÜDERS, C.; SAAVEDRA, I.; ZAMBUCETTI, R.
Farmacocinética de propofol en potrillos de 10 a 15 días de edad
Archivos de Medicina Veterinaria, vol. 32, núm. 2, 2000
Universidad Austral de Chile
Valdivia, Chile

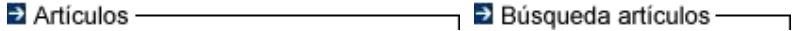
Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=173013740006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

 [Inicio Web Revistas](#)

 [Web Biblioteca](#) [Contacto](#)

Revistas Electrónicas UACH

 [Artículos](#) [Búsqueda artículos](#)

[Tabla de contenido](#) [Anterior](#) [Próximo](#) [Autor](#) [Materia](#) [Búsqueda](#) [Inicio](#) [Lista](#)



Archivos de medicina veterinaria

ISSN 0301-732X *versión impresa*

 [Como citar este artículo](#)

 [Aregar a favoritos](#)

 [Enviar a e-mail](#)

 [Imprimir HTML](#)

Arch. med. vet. v.32 n.2 Valdivia 2000

Farmacocinética de propofol en potrillos de 10 a 15 días de edad

Pharmacokinetics of propofol in 10 to 15 days old foals

E. BARONI¹, M.V., M.Sc.; F. AHUMADA², M.V. Dr. med. vet.; C. LÜDERS¹, M.V., M.Sc.;
I. SAAVEDRA¹, Q.F.; R. ZAMBUCETTI¹, Q.F.

¹Cátedra de Farmacología, Fac. de Agron. y Veterinaria, Universidad Nacional del Litoral, Argentina

²Instituto de Farmacología, Fac. de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

¹Escuela de Cs. Veterinarias, Fac. de Acuicultura. y Cs. Veterinarias, Univ. Católica de Temuco, Temuco, Chile.

¹Dpto. de Bioquímica, Fac. de Medicina, Univ. de Chile, Santiago, Chile

Aceptado: 05.09.2000.

SUMMARY

Pharmacokinetic variables of propofol were studied in 8 foals. Plasma levels of propofol at different time after a single intravenous dose of 2.4 mg/kg bw, were determined by HPLC. An open two compartments model was used to evaluate plasma levels of propofol and values of $t_{1/2a}$, $t_{1/2b}$, Vd_c , Vd_{ss} , Vdb , Cl_{total} y MRT were obtained. Propofol pharmacokinetic disposition showed a rapid distribution and removal from organic tissues, and the reported pharmacokinetic variables contribute to determine the appropriate dose

to be given .

Palabras claves: farmacocinética, propofol, potrillos.

Key words: pharmacokinetic, propofol, foals.

INTRODUCCION

El propofol (2,6 diisopropilfenol) representa una nueva clase de agente anestésico intravenoso, siendo químicamente distinto a los barbitúricos; es un derivado alquil-fenólico, altamente lipofílico, formulado solo para la vía endovenosa en forma de una emulsión acuosa con una concentración 10 mg/ml de propofol ([Branson y Booth, 1995](#); [Duke, 1995](#)). Este fármaco se caracteriza por su rápida acción anestésica, corta duración, mínimo efecto acumulativo, rápida recuperación y también ligeros efectos fisiológicos adversos debido a la velocidad por la que es metabolizado en el organismo ([Nolan y Hall, 1985](#); [Weaver y Raptopoulos, 1990](#); [Smith y col., 1993](#); [Brandson y Gross, 1994](#); [Lüders y col., 1998](#)).

Son varias las características fisiológicas del potrillo neonato que lo diferencian del adulto y que a su vez, lo hacen que esté menos adaptado a las condiciones estresantes de una anestesia general, debiendo considerárselas al momento de implementar la misma ([Brock, 1990](#)).

Los cambios fisiológicos y bioquímicos que sufre el neonato durante el primer mes de vida, son más acentuados en los 5 a 7 primeros días, los que se manifiestan en la capacidad de absorber, metabolizar y excretar distintos fármacos. Los mecanismos de eliminación de fármacos, vía metabolismo hepático y la excreción renal, se desarrollan rápidamente en la primera semana de vida ya que al nacimiento dicho sistema es inmaduro, continuando lentamente con la maduración del mismo en varias semanas más. A su vez [Brock, \(1990\)](#) menciona que en los potrillos a los 2 días de nacido el mecanismo de filtración y excreción renal es equivalente al de un animal adulto. Lo ante dicho puede estar marcando diferencias con el animal adulto en cuanto que el propofol sufre metabolización hepática por oxidación microsomal y conjugación con ácido glucurónico, siendo ésta la principal vía de eliminación ([Baggot y Short, 1984](#); [Baggot, 1986](#); [Adamson y col., 1991](#)).

Otra de las características fisiológicas importantes, es el porcentaje de agua corporal, la que en los neonatos es del 75% del peso total, comparado con el 60% de los animales adultos; el volumen de fluidos extracelulares es de 44% en la primera semana de vida y un 22% en los animales adultos ([Kami y col., 1984](#); [Vaala y col., 1995](#)).

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y de sus metabolitos en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica. En el terreno práctico la farmacocinética clínica juega su papel en el sistema dosiseficacia, tratando de asegurar una relación más eficiente entre estos parámetros ([Benet y col., 1996](#)). Los parámetros farmacocinéticos de importancia clínica son el volumen de distribución, clearance, vida media de eliminación y concentración efectiva ([Kamerling y Owens, 1994](#)).

El uso del propofol solo y asociado a tranquilizantes ha sido evaluado en cirugías y procedimientos diagnósticos en diferentes especies como perros, gatos, ponis y equinos adultos. Sin embargo, en potrillos de hasta seis semanas de vida existen pocos estudios referentes al uso de este anestésico para la realización de procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, como lo describen [Martínez \(1995\)](#) y [Quandt \(1996\)](#). Estos señalan que el mismo podría ser un fármaco seguro para animales con funciones hepáticas y renales aun inmaduras, por medio del cual sería esperable alcanzar períodos anestésicos más largos y estables.

Para lograr y mantener un estado de anestesia se requiere establecer una determinada concentración en el

organismo que permita mantener los efectos esperados por un período determinado. Para ello es necesario conocer diferentes parámetros farmacocinéticos a los efectos de determinar una adecuada dosis e intervalos de aplicación. Por los antecedentes que presenta el propofol como fármaco anestésico y su potencial aplicación en la anestesiología equina, se propuso describir su comportamiento farmacocinético en potrillos de 10 a 15 días de edad.

MATERIAL Y METODOS

Se trabajó con 8 potrillos, clínicamente sanos, de 10 a 15 días edad, con un peso promedio de $73,2 \pm 11,49$ kg, pertenecientes al Criadero Militar Riñihue del Ejército de Chile. Los animales seleccionados fueron pesados el mismo día de la experiencia. En la misma pesebrera y junto a la madre, se les administraaron 2,4 mg/kg de propofol¹ en vena yugular, procediéndose a la toma de las muestras de sangre en los siguientes tiempos: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 y 360 minutos luego de inyectado el propofol. Las muestras fueron obtenidas por punción de la vena opuesta a la utilizada para la administración del propofol. Las concentraciones de propofol en los distintos tiempos se determinaron por Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC), tomando como base la metodología descrita por [Plummer \(1987\)](#) y [Zoran y col., \(1993\)](#).

Las muestras de sangre se tomaron con jeringa y colocadas en tubos al vacío, que contenían oxalato de potasio como anticoagulante, se mantuvieron refrigeradas y protegidas de la luz hasta su análisis. De cada muestra de sangre obtenida se extrajo 1 ml, el que se colocó en un tubo de vidrio que contenía 1 ml de KH₂PO₄ 0,1 M; a esto se le agregaron 50 ml de una solución de hidróxido de tetrametil amonio con el fin de evitar la oxidación del propofol durante el procesado de la misma. Luego, se adicionó 40 ml de una solución de 10 mg/ml de timol como estándar interno y posteriormente 5 ml de ciclohexano, agitándose esta mezcla durante 15 minutos. De dicha mezcla, previa centrifugación durante 10 minutos a 2.000 revoluciones por minuto, se recolectaron 4 ml de la fase orgánica (superior), los que fueron depositados en tubo de vidrio para evaporar bajo bomba de vacío a 30C. La muestra evaporada se reconstituyó con 250 ml de fase móvil, agitándosela durante 1 minuto en un agitador magnético, y luego se procedió con el análisis cromatográfico. Se inyectaron 50 ml al HPLC, provisto, de una columna Phenomenex[®] de 250 mm de largo por 4 mm de diámetro y relleno LiChrospher[®], 5 RP- 18e (5mm). La lectura se realizó en UV a una longitud de onda de 220 nm y un flujo de fase móvil de 1,5 ml/min. La fase móvil se preparó con 600 ml de acetonitrilo, 400 ml de agua y 2,5 ml de HCl al 10%. Se utilizó un cromatógrafo Waters 600E con un detector Waters 484 y un integrador Waters 746.

Previo al procesado de las muestras y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se confeccionó una curva de calibración con muestras de sangre de los animales obtenidas a tiempo cero, a las que se les adicionó estándar de propofol en cantidades de 0,5; 1; 2; y 3 mg, siendo el límite de detección de 50 ng/ml.

Los valores obtenidos de concentración en función del tiempo, fueron procesados por un programa farmacocinético para la obtención de los distintos parámetros: Resid Versión 4/91 ([Ritschel, 1975](#)), adaptándose éste para estudios farmacocinético en el área de la Medicina Veterinaria², utilizándose en el análisis un modelo abierto de 2 compartimentos. Para este modelo la ecuación biexponencial es la siguiente: $C_t = A e^{-at} + B e^{-bt}$, donde, C_t es la concentración al tiempo t, A es el intercepto de la fase de distribución con el eje Y, B es el intercepto con el eje Y de la fase de eliminación, a es la constante de distribución, b constante de eliminación, t tiempo. El área bajo la curva (AUC) se determinó por: $AUC = A/a + B/b$, con AUMC describiendo el área bajo la curva en el primer momento por: $AUMC = A/a^2 + B/b^2$. El volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{dss}) por: $Vd_{ss} = Dosis(AUMC)/AUC^2$. Volumen de distribución beta (V_{db}) por: $Vd_b = Dosis/(AUC \cdot b)$. La fórmula utilizada para el cálculo del

depuración total ($C_{l\text{total}}$) fue: $C_{l\text{total}} = \text{Dosis}_{\text{total}} / \text{AUC}$. El tiempo de residencia media (MRT) por: $MRT = \text{AUMC} / \text{AUC}$.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se presentan los promedios y desviación estándar de las concentraciones sanguíneas de propofol en función del tiempo. Las concentraciones detectadas de propofol en sangre a los 2 minutos tras la administración, fue de $1,87 \pm 0,43$ mg/ml, decayendo luego hasta valores de $0,12 \pm 0,08$ mg/ml a los 60 minutos (figura 1). Las concentraciones sanguíneas decaen en forma biexponencial, lo que permitió el cálculo de los distintos parámetros cinéticos mediante la aplicación de un modelo abierto de 2 compartimentos. En el cuadro 2 se presentan los valores promedios y desviación estándar de los diferentes parámetros farmacocinéticos del propofol.

CUADRO 1. Concentraciones sanguíneas ($X \pm DE$) (mg/ml) de propofol en función del tiempo administrado por vía endovenosa a 8 potrillos de 10 a 15 días de edad.

Plasma levels ($X \pm SD$) ($\mu\text{g/ml}$) of intravenously administered propofol in 10 to 15 days old foals.

Tiempo (min.)	Media \pm D.E.
2	$1,87 \pm 0,43$
4	$1,09 \pm 0,25$
6	$0,83 \pm 0,14$
10	$0,54 \pm 0,11$
15	$0,38 \pm 0,11$
30	$0,25 \pm 0,06$
45	$0,16 \pm 0,09$
60	$0,12 \pm 0,08$

Figura 1: Concentraciones sanguíneas de propofol en función del tiempo administrado por vía endovenosa a 8 potrillos de 10 a 15 días de edad.

Plasma levels of intravenously administered propofol in 10 to 15 days old foals.

Los valores obtenidos de los distintos parámetros indican que el propofol tiene una rápida y amplia distribución a los tejidos, reflejado esto en su vida media alfa ($t_{1/2} \alpha$), volumen de distribución (Vd_{ss}) y el elevado valor que manifiesta la constante de pasaje del compartimento central a los tejidos (K_{12}) comparado con la constante de regreso del compartimento periférico al central (K_{21}).

Los valores que se obtuvieron de los parámetros vida media beta ($t_{1/2} \beta$) y tiempo de residencia media (MRT), nos indican una muy corta permanencia en el organismo, dado por la elevada tasa de depuración total (C_{total}). El coeficiente de determinación (r^2) de los valores estimado versus los estimados, se aproxima a un grado de ajuste muy satisfactorio.

DISCUSION

El propofol ha sido evaluado en equinos adultos, (Nolan y Hall, 1985), sólo con premedicación (Lüders., 1996) o combinado con otros anestésicos (Nolan y col., 1996) y ha demostrado ser adecuado para su uso, tanto por las propiedades anestésicas como por las características farmacocinéticas. La presente investigación, representa el primer estudio farmacocinético del propofol realizado en potrillos de corta edad.

Los valores obtenidos de las distintas concentraciones de propofol en el tiempo, en los potrillos de 10 a 15 días, ajustan en un modelo abierto de dos compartimentos al igual que [Reid y col. \(1993\)](#); [Zoran y col. \(1993\)](#); [Mandsager y col. \(1995\)](#); [Lüders y col. \(1998\)](#) en equinos adultos, en caninos y en cabras. Asimismo, algunos animales podrían haber sido analizados por un modelo de tres compartimentos, como también lo observara [Lüders \(1996\)](#). Respecto a esto, [Nolan y col. \(1996\)](#) indican que la farmacocinética del propofol en los equinos tendría un comportamiento similar al observado en los seres humanos, lo que ha sido descrito por [Langley y Heel \(1988\)](#); [Sebel y Lowdon \(1989\)](#), y [Murat y col. \(1996\)](#) bajo un modelo abierto de tres compartimentos.

CUADRO 2: Parámetros farmacocinéticos ($X \pm DE$) de propofol administrado por vía endovenosa en 8 potrillos de 10 a 15 días de edad.

Pharmacokinetic parameters ($X \pm SD$) of intravenously administered propofol in foals 10 to 15 days old foals.

Pharmacokinetic parameters ($X \pm SD$) of intravenously administered propofol in foals 10 to 15 days old foals.

Parámetros	Media	Desvío Estándar
B (mg/ml)	0,682	0,134
$\beta(1/h)$	2,098	0,598
A (mg/ml)	3,547	2,665
$\alpha(1/h)$	30,799	26,409
$t_{1/2}\beta$ (h)	0,363	0,142
$t_{1/2}\alpha$ (h)	0,029	0,010
C(0) (mg/ml)	4,23	2,673
K_{12} (1/h)	18,008	23,665
K_{21} (1/h)	6,46	1,489
K_{10} (1/h)	8,428	2,244
Vd_c (l/kg)	0,689	0,241
Vd_{ss} (l/kg)	1,983	0,314
Vd_β (l/kg)	2,624	0,383
Cl_{total} (ml/h)	402273,8	133855,169
(ml/min)	6704,563	2230,920
(ml/min/kg)	90,303	24,375
AUC ((mg/ml)h)	0,477	0,155
AUMC ((mg/ml)h ²)	0,218	0,202
MRT (h)	0,404	0,197
r^2	0,978	0,015
kg	73,25	11,498
mg totales	175,8	27,596

B = intercepto de la fase de eliminación; b = constante de la fase de eliminación; A= intercepto de la fase de distribución; a = constante de la fase de distribución ; t _ b = vida media de eliminación ; t _ a = vida media de distribución; C (0) = concentración a tiempo cero; K₁₂ = constante de distribución del compartimento central al periférico; K₂₁ = constante de distribución del compartimento periférico al central; K₁₀ = constante de eliminación del compartimento central; Vdc = volumen del compartimento central; Vdss = volumen de distribución en el estado de equilibrio; Vdb = volumen aparente de distribución; Cl total = clearance total; AUC = área bajo la curva ; AUMC = área bajo la curva en el primer momento; MRT = tiempo de residencia media; r² coeficiente de determinación de los valores de

concentración observados versus los estimados.

Frente a las concentraciones sanguíneas y a los parámetros farmacocinéticos analizados en el presente estudio, se observa una rápida distribución de la sangre a los tejidos, manifestado por la caída de las concentraciones en los primeros minutos y el valor que obtiene el parámetro vida media de distribución ($t_{1/2} a$). Este parámetro concuerda con lo observado por [Lüders y col. \(1998\)](#) en equinos adultos.

El valor del volumen de distribución en estado de equilibrio (Vd_{ss}) en la presente investigación, ha sido menor al obtenido por [Lüders y col. \(1998\)](#) en equinos adultos. Esta diferencia, se debería principalmente a la variación en la composición corporal entre los adultos y potrillos en cuanto a grasa y masa muscular presente.

En contraste, [Baggot y Short, \(1984\)](#) mencionan que el contenido de grasa corporal en los potrillos neonatos, alcanza sólo a un 2-3%. Por otra parte, [Sebel y Lowdon, \(1989\)](#) atribuyen la gran distribución del propofol a la alta liposolubilidad del fármaco. Mediante estudios en diferentes razas caninas, [Zoran y col. \(1993\)](#), observan que el volumen de distribución presentado en perros galgos y mestizos fue de 6,289 y 9,748 ml/kg respectivamente, similar a lo demostrado por [Nolan y Reid \(1993\)](#) en perros beagles con valores de $6,510 \pm 0,524$ ml/kg. Por otra parte, [Reid y Nolan \(1996\)](#) mencionan valores de $3,864 \pm 1,647$ ml/kg en perros de edad avanzada y [Reid y col. \(1993\)](#) de $2,560 \pm 0,32$ ml/kg en cabras, pudiéndose apreciar que los mismos son superiores a los obtenidos en este estudio. Estas diferencias podrían deberse no sólo a la edad de los animales, sino también a la variabilidad observada por diversos autores con respecto a la especie, raza y condición corporal.

De manera similar, en humanos, [Langley y Heel \(1988\)](#) y [Smith y col. \(1993\)](#) describen valores que oscilan entre 1,83 a 22,6 l/kg. Sin embargo, [Nolan y col. \(1996\)](#) observaron en ponis un valor medio de 0,894 l/kg para el volumen de distribución, indicando que se encuentra por debajo de los manifestados en otras especies, como también menores a los obtenidos en el presente estudio.

La corta vida media de eliminación representada por el $t_{1/2} b$ y el elevado valor que obtiene el clearance total (Cl total) observadas en el presente estudio, indican una muy rápida eliminación, lo que se refleja en una pronta recuperación del potrillo. Estos parámetros presentan diferencias con los observados por [Lüders y col. \(1998\)](#) en equinos adultos. Sin embargo, son concordantes con lo mencionado por [Murat y col. \(1996\)](#) en niños de 1 año de edad, donde se obtuvieron valores de $0,053 \pm 0,0131$ l/kg/min, siendo el mismo un 20 a 55% mayor que el de pacientes de más de tres años, los autores explican que los valores de clearance elevados se deberían a un relativo incremento en el flujo sanguíneo hepático, ya que el tamaño del hígado en relación al peso total del cuerpo es de un 4% y en los adultos alcanza sólo a un 2%. Asimismo, este autor, en base a sus observaciones, indica que se debe incrementar la dosis de propofol para inducción y mantenimiento de la anestesia en niños de 1 a 3 años de edad. [Westrin \(1991\)](#) realiza similares aseveraciones, utilizándolo a una dosis de 3,8 mg/kg en niños de 1 a 6 meses y 2,7 mg/kg en niños de 10 a 16 años.

Por otra parte, estudios en caninos arrojan un valor de $t_{1/2b}$ de 175.68 minutos en galgos ([Zoran y col., 1993](#)) y de 322.3 minutos en beagles ([Nolan y Reid, 1993](#)). [Sebel y Lowdon \(1989\)](#) destacan las diferencias encontradas en $t_{1/2b}$, en seres humanos de avanzada edad y jóvenes, siendo de 834 ± 170 minutos en los adultos y de 674 ± 120 minutos en jóvenes, a su vez, con un clearance significativamente reducido para los adultos, de 86 versus 107 l/h. En el mismo estudio, también se pudo apreciar que las concentraciones sanguíneas de propofol a los dos minutos posteriores a su inyección fueron significativamente más altas en adultos que en jóvenes. [Reid y Nolan \(1996\)](#) describen similar observación en caninos de edad avanzada con un clearance de 34.5 ± 12.1 ml/kg/min, dándole especial importancia a la edad como causa de las diferencias observadas, ya que la eliminación total del propofol depende estrechamente del metabolismo hepático.

La corta duración del efecto anestésico del propofol se atribuye a una redistribución a los músculos, a las grasas y a la biotransformación hepática ([Shafer, 1993](#); [Zoran y col., 1993](#); [Mandsager y col., 1995](#); [Reid y Nolan, 1996](#)). En este aspecto, la diferencia primordial del propofol con los tiobarbitúricos reside en los valores elevados del clearance total del primero, atribuible a su metabolismo hepático, siendo diez veces más rápido que el del tiopental ([Shafer, 1993](#)). Se ha observado que el clearance metabólico del propofol excede al aporte de flujo sanguíneo al hígado, por lo que varios autores sugieren que existe un metabolismo extrahepático, acumulación en tejidos aún no determinados, o una vía diferente que contribuye a la eliminación del propofol de la sangre ([Langley y Heel, 1988](#); [Shafer, 1993](#); [Reid y col., 1993](#)). [Matot y col. \(1993\)](#) posterior a experiencias realizadas con propofol en gatos, evidencian que el pulmón es uno de los órganos que participa en la captación y en posible metabolismo extrahepático. También [Sebel y Lowdon \(1989\)](#), frente al hallazgo de una pequeña diferencia en el clearance de seres humanos adultos y jóvenes destacan la importancia del gasto cardíaco y como consecuencia la del flujo hepático, los que disminuyen con la edad y condicionan las diferencias observadas en el clearance, demostrado esto, a su vez, con los resultados de menores requerimientos de dosis para inducción de anestesia en adultos.

En el metabolismo de dicho fármaco, juega un rol importante la vía metabólica del citocromo P-450, observándose en caninos que al inhibirlo con cloramfenicol, los valores de vida media de eliminación ($t_{1/2b}$) se elevaron en un 209% y descendió el Cl_{total} , en un 45%, incrementándose los índices de recuperación entre un 768 y 946% ([Mandsager y col., 1995](#)). En humanos se observó que la mayor eliminación es vía urinaria, encontrándose en forma conjugada en un 88% y menos de un 2 % en las heces, además, un 0,3% se elimina en forma inalterada ([Langley y Heel, 1988](#)).

Se concluye que las concentraciones sanguíneas de propofol se ajustan, para su análisis, a un modelo abierto de dos compartimentos, posee una rápida y pronta distribución a los tejidos y una rápida eliminación del organismo. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos permiten efectuar cálculos de dosificación para su uso eficiente en estos animales de corta edad.

RESUMEN

Se estudian las características farmacocinéticas de propofol en 6 potrillos de 10 a 15 días de edad. Se determinaron parámetros farmacocinéticos de propofol, cuantificando sus concentraciones sanguíneas en función del tiempo por HPLC, tras su administración de 2,4 mg/kg por vía endovenosa al grupo de animales. Los datos de concentración se interpretaron por un modelo abierto de 2 compartimentos, obteniéndose, entre otros, los valores de $t_{1/2a}$, $t_{1/2b}$, V_d^c , V_d^{ss} , V_d^b , Cl_{total} y MRT. El análisis de los parámetros farmacocinéticos del propofol, indican que éste posee una rápida y pronta distribución a los tejidos y una rápida eliminación del organismo. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos contribuyen a efectuar cálculos para una correcta dosificación.

¹ Diprivan, ampollas de 20 ml al 10%, Laboratorio Zeneca Ltda U.K.

² Comunicación personal del Prof. W. A. Ritschel.

BIBLIOGRAFIA

ADAMSON, P.J.W., W.D. WILSON, J.D. BAGGOT, S.K. HIETALA, J. MIHALYI. 1991. Influence of age on the disposition kinetics of chloramphenicol in equine neonates. *Am. J. Vet. Res.* 52 :426-431.

BAGGOT, J.D. 1986. Principios de la Farmacología Clínica Veterinaria. Acribia S.A., Zaragoza.

- BAGGOT, J.D., C.R. SHORT. 1984. Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal. *Equine Vet. J.* 16 :364-367.
- BENET, L.Z., L. DEANNA, L.B. SHEINER. 1996. The Dynamic of Drug Absorption, Distribution and Elimination. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed., Mc Graw Hill, New York.
- BRANSON, K.R., N.H. BOOTH. 1995. Injectable Anesthetics. En: ADAMS, R. (ed.). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th ed. Iowa State University Press - Ames. Iowa.
- BRANSON, K.R., M.E. GROSS. 1994. Propofol in veterinary medicine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204: 1888-1890.
- BROCK, K.A. 1990. Sedation and Anesthesia. En: KOTERBA, A.M., W.H. DRUMMOND, P.C. KOSCH. (eds.) Equine Clinical Neonatology, Lea & Febiger. Philadelphia.
- CORREIA, D., A.M. NOLAN, J. REID. 1996. Pharmacokinetics of propofol infusions, either or with ketamine, in sheep premedicated with acepromazine and papaveretum. *Res. Vet. Sci.* 60: 213-217.
- DUKE, T. 1995. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. *Can. Vet. J.* 36: 181-183.
- KAMERLING, S.G., J.G. OWENS. 1994. Models for Assessing the Relationship Between Drug Concentration and Drug Effect in Performance Horses. *Br. Vet. J.* 150: 507-525.
- KAMI, G., A.M. MERRITT, P. DUELLY. 1984. Preliminary studies of plasma and extracellular fluid volume in neonatal ponies. *Equine Vet. J.* 16: 356-358.
- ANGLEY, M.S., R.C. HEEL. 1988. Propofol. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous Anaesthetic. *Drugs.* 35: 334-372
- LÜDERS, C. F. 1996. Evaluación de una alternativa anestésica inyectable en el equino. Tesis, Mg.Cs., Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Valdivia, Chile.
- LÜDERS, C., F. AHUMADA, E. BARONI, I. SAAVEDRA, R. ZAMBUCETTI. 1998. Estudio farmacocinético de propofol en equinos. *Arch. Med. Vet.* 30: 85-91.
- MANDSAGER, R.E., C.R. CLARKE, R.V. SHAWLEY, C.M. HAGUE. 1995. Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 56: 95-99.
- MARTINEZ, E.A. 1995. Anesthetizing neonatal foals. *Vet. Med.* 90: 879-884.
- MATOT, I., C.F. NEELY, R.I. KATZ, G.R. NEUFELD. 1993. Pulmonary uptake of propofol in cats. *Anesthesiology* 78: 1157-1165.
- MURAT, Y., BILLARD, V., VERNOIS, J., ZAOUTER, M., MARSOL, P., SOURON, R. 1996. Pharmacokinetics of Propofol after a Single Dose in Children Aged 1-3 Years with Minor Burns. *Anesthesiology* 84: 526-532.
- NOLAN, A.M., L.W. HALL. 1985. Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. *Equine Vet. J.* 17: 394-398.
- NOLAN, A., J. REID. 1993. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing

surgery. *Br. J. Anaesth.* 70: 546-551.

NOLAN, A., J. REID, E. WELSH, D. FLAHERTY, R. McCORMACK, A.M. MONTEIRO. 1996. Simultaneous infusion of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Res. Vet. Sci.* 60: 262-266.

PLUMMER, G.F. 1987. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatography* 421: 171-176.

QUANDT, J.E. 1996. Anesthetic Techniques and Considerations in Foals. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 18: 307-312.

REID, J., A.M. NOLAN, E. WELSH. 1993. Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 16: 488-493.

REID, J., A.M. NOLAN. 1996. Parmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. *Res. Vet. Sci.* 61: 169-171.

RITSCHEL, W. A. 1975. RESID: A curve-fitting program to generate pharmacokinetic parameters. International Symposium on Clinical Pharmacokinetics July 20-21. Salzgitter-Ringelheim. Germany.

SEBEL P.S., J.D. LOWDON. 1989. Propofol: A New Intravenous Anesthetic. *Anesthesiology* 71: 260-277.

SHAFTER, S.L. 1993. Advances in Propofol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J. Clin. Anesth.* 5: 14-21.

SMITH, J.A., J.S. GAYNOR, R.M. BEDNARSKI, W.W. MUIR. 1993. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assos.* 202: 1111-1115.

VAALA, W. E., J. K. JOHNSTON, C. M. MARR, J.A ORSINI. 1995. Intensive care. In: HIGGINS, A. J., I. M. WRIGHT. (eds.). The Equine Manual. Saunders, Londres.

WEAVER, B.M.Q., D. RAPTOPOULOS. 1990. Induction of anaesthesia in dog and cats with propofol. *Vet. Rec.* 126: 617-620.

WESTRIN, P. 1991. The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. *Anesthesiology* 74: 455-458.

ZORAN, D. L., D. H. RIEDESEL, D. C. DYER. 1993. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 54: 755-760.