

El propofol, un nuevo anestésico en medicina veterinaria

José Ignacio Redondo García*
Rafael Gómez Villamandos*
José María Santisteban Valenzuela*
Indalecio Ruiz Calatrava*
Juan Manuel Domínguez Pérez*
Inmaculada Ávila Jurado*

Abstract

Propofol is an anaesthetic drug of recent use in veterinary anaesthesiology. Its pharmacological characteristics, cardiopulmonary effects and the degree of analgesia and muscular relaxation supplied make it an excellent drug. Furthermore, its association with different preanaesthetic drugs permits its use in many anaesthetic regimens, either as an inductor previous to the inhalatory anaesthesia or as a maintenance anaesthetic administered by infusion. The recovery from anaesthesia is excellent, fast, smooth and peaceful. Apnoea and vomiting have been described as collateral effects.

Key words: PROPOFOL, ANAESTHESIA, DOG.

Resumen

El propofol es un fármaco anestésico de reciente uso en anestesiología veterinaria. Sus características farmacológicas, efectos cardiorrespiratorios y el grado de analgesia y de relajación muscular que aporta proporcionan una excelente anestesia. Su asociación con diferentes tranquilizantes permite su participación en numerosos métodos anestésicos, pudiendo utilizarse como inductor previo a la anestesia inhalatoria o como anestésico de mantenimiento administrándolo en infusión. La recuperación de la anestesia es excelente, rápida, suave, tranquila y sin excitación. Como efectos colaterales se han notificado apnea y vómito.

Palabras clave: PROPOFOL, ANESTESIA, PERRO.

Introducción

El propofol es un derivado fenólico que actualmente se emplea como anestésico intravenoso en medicina humana, y que recientemente se ha empezado a utilizar en el perro y en el gato. Se presenta en una emulsión oleosa.** Es un agente anestésico que tiene una corta

duración de acción en el perro,¹ debido a su rápida metabolización a sustancias inactivas.² Por ello, puede usarse tanto en la inducción como en el mantenimiento de la anestesia mediante dosis repetidas o infusión.³

La anestesia por infusión endovenosa proporciona una alternativa muy interesante a los agentes anestésicos inhalados. Estos últimos se consideran fáciles de usar ya que el plano anestésico puede ser modificado rápidamente debido a su rápida eliminación a través de los pulmones. Del mismo modo, anestésicos inyectables de acción corta y no acumulativa son muy eficaces en el control del plano anestésico.⁴ Por otra parte, puede señalarse como ventaja del uso de estos fármacos la ausencia de contaminación atmosférica en el quirófano

Recibido el 13 de febrero de 1997 y aceptado el 24 de junio de 1997.

* Departamento de Patología Clínica Veterinaria, Cirugía. Facultad de Veterinaria. Campus de Rabanales. Ctra. Madrid-Cádiz, Km 396 C.P. 14014. Córdoba. España.

** Dipriván. Laboratorios Zeneca Farma.

y el hecho de evitar los efectos dañinos de los gases anestésicos en el personal de quirófano.⁵

Composición química

El propofol es el 2,6 diisopropilfenol. Este fármaco anestésico fue desarrollado a partir de una serie de alquilfenoles que tienen propiedades anestésicas en los animales.⁶ La molécula base tiene una limitada solubilidad en solución acuosa, y por ello inicialmente se formuló con un surfactante.⁷ Sin embargo, esa presentación provocó varias reacciones anafilácticas en seres humanos,⁸ situación que fue relacionada con la liberación de histamina en perros y en cobayos de Guinea. También se observaron signos de dolor después de una inyección intravenosa en perros.⁹ Por todo ello, el propofol fue reformulado en 1983 en una emulsión al 10% en aceite de semilla de soja, que es como se presenta en la actualidad (Figura 1).

Estudio farmacológico

Después de una inyección intravenosa de propofol, su concentración en sangre puede ser descrita satisfactoriamente siguiendo un sistema bicompartimental. La distribución del propofol se caracteriza por una fase de distribución rápida seguida de una fase de eliminación más lenta.¹⁰

El propofol es un fármaco muy lipófilo; como consecuencia de ello, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica.¹⁰ El equilibrio entre sangre y encéfalo se alcanza a los 2.9 minutos en los seres humanos.¹¹ Este equilibrio tan rápido, que se atribuye a la solubilidad en lípidos del propofol, se relaciona con un comienzo rápido de la anestesia.

Dicha liposolubilidad permite al propofol atravesar fácilmente las membranas celulares, no sólo durante la fase de distribución inicial, sino también durante la redistribución desde tejidos muy perfundidos, como el cerebro, a tejidos menos vascularizados, como los tejidos muscular y adiposo. La terminación del efecto

se atribuye a esa redistribución hacia los músculos y la grasa, y a su biotransformación hepática¹² a sustancias inactivas.²

La diferencia primaria entre el propofol y los tiobarbitúricos reside en el rápido aclaramiento del propofol, lo que se atribuye al metabolismo hepático¹² y también posiblemente extrahepático.¹⁰ Por otra parte, también se sabe que la farmacocinética del propofol no se ve alterada en perros no premedicados cuando el mantenimiento anestésico se hace con halotano en O₂ y N₂O.⁵

Efectos cardiorrespiratorios

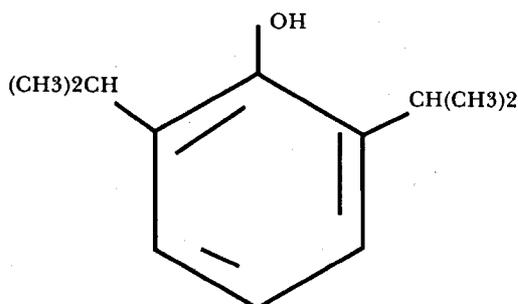
Efectos cardiovasculares

FRECUENCIA CARDIACA

Los efectos del propofol sobre la frecuencia cardiaca no están claros. Así, Watkins *et al.*¹ observaron que después de la administración de propofol en bolo, la frecuencia cardiaca aumentó en perros que previo a la inducción presentaban una frecuencia baja, y viceversa. Como origen de este efecto cronotrópico positivo, se han señalado un efecto central indirecto o directo sobre el miocardio;¹³ sin embargo, este fármaco también parece producir un descenso del gasto cardiaco, no por depresión directa del miocardio, sino por una reducción de la precarga mediante dilatación venosa periférica.^{1, 14, 15}

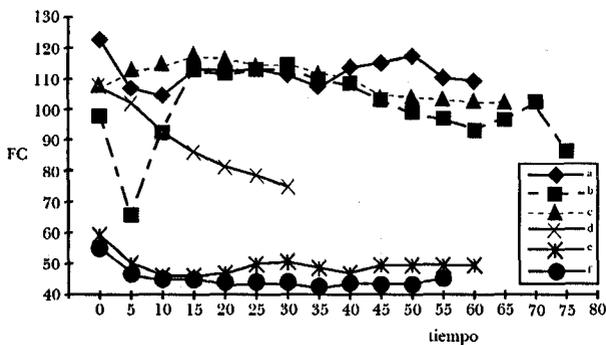
Se ha observado que el propofol provocó un aumento significativo de la frecuencia cardiaca en perros que habían sido premedicados con medetomidina.^{15, 16} Vainio y Palmu¹⁷ observaron que el empleo de este sedante produjo un descenso de la frecuencia cardiaca del 63%. Por eso se apunta que tras la bradicardia causada por la medetomidina, la administración de propofol produjo un aumento. También Cullen y Reynoldson¹⁸ señalaron que esta variable se elevó inicialmente tras inducir la anestesia con este fármaco después de emplear xilacina y medetomidina (que provocaron una clara bradicardia), para descender más tarde de forma progresiva durante la anestesia. Sin embargo, otros autores afirmaron que no hay diferencias significativas entre los valores tomados durante la anestesia en perros premedicados con medetomidina y atropina, y anestesiados con propofol y los basales.¹⁵

Por su parte, Smith *et al.*¹⁹ notaron que la frecuencia cardiaca fue menor en perros anestesiados con propofol y premedicados con acepromacina al compararla con la de los que no recibieron fármacos preanestésicos, o que fueron premedicados con diazepam o que recibieron una combinación de acepromacina y butorfanol, y que a continuación fueron anestesiados con propofol y mantenidos con isoflurano. Asimismo, se indicó que



2,6 Disopropilfenol

Figura 1. Fórmula química del propofol.



a. Robertson et al.²³ (Ace. 0.025 mg/kg y Atr. 0.02 mg/kg con Prop. 3 mg/kg -inducción- y 0.4 mg/kg/min -mantenimiento-). **b. Thurmon et al.**¹⁶ (Atr. 0.044 mg/kg y Med. 30 µg/kg con Prop. 2 mg/kg -inducción- y 165 µg/kg/min -mantenimiento-). **c. Ilkiw et al.**²² (Prop. 6 mg/kg). **d. Cullen y Reynoldson**¹⁸ (Prop. 6.55 mg/kg). **e. Cullen y Reynoldson**¹⁸ (Xil. 0.8 mg/kg y Prop. 3 mg/kg). **f. Cullen y Reynoldson**¹⁸ (Med. 30 µg/kg y Prop. 3 mg/kg). Ace.: acepromacina. Atr.: atropina. Prop.: propofol. Med.: medetomidina. Xil.: xilacina.

Figura 2. Evolución de la frecuencia cardíaca, según varios autores.

la frecuencia cardíaca en perros anestesiados con propofol fue significativamente menor que la de los anestesiados con isoflurano,²⁰ mientras que se observó un aumento si se utilizan tiletamina y zolacepam en premedicación.²¹ También se ha observado lentitud del ritmo cardíaco con respecto a los valores basales en perros a los que se les indujo experimentalmente hipovolemia y que fueron anestesiados con propofol²² (Figura 2).

La respuesta de los galgos es diferente a la del resto de las razas caninas después de la inducción anestésica con propofol, ya que se deprime significativamente con respecto a la basal en los galgos,²³ pero no en el resto de las razas;^{23, 24} durante el mantenimiento, la única diferencia significativa entre los dos grupos estudiados ocurrió a los 50 minutos después de la inducción, momento en el que la frecuencia cardíaca fue significativamente menor en los galgos.²³ Mandsanger et al.²⁵ ya habían notificado esta situación. La hipótesis que se ha señalado²³ es que los galgos de carreras y entrenados deben tener un tono vagal alto, similar al de los caballos de carreras, y que éste debe quedar oculto por la aprensión que hay antes de la inducción anestésica, y que se manifiesta después de la pérdida de la conciencia.

Se han señalado contracciones ventriculares prematuras después de la administración de propofol en perros premedicados con diazepam.¹⁹ Este fármaco puede producir excitación del sistema nervioso central, con el consiguiente aumento de catecolaminas en plasma.²⁶ Por otra parte, se sabe que el propofol predispone a que aparezcan arritmias ventriculares inducidas por la epinefrina.²⁷

El propofol produce hipotensión como consecuencia de una reducción de la resistencia vascular periférica.²⁸ También se ha observado un descenso sistémico de la presión arterial media como resultado de la vasodilatación periférica que provoca, que es dosis dependiente.^{28,29} Se considera que la dilatación venosa inducida por el propofol, que reduce la precarga cardíaca y por consiguiente el gasto cardíaco, es la causa más probable de descenso de la presión sanguínea,¹⁵ aunque también puede deberse a una acción inotrópica negativa y de un descenso directo del tono arterial y venoso.¹³

Asimismo, la hipotensión puede estar originada por una depresión simpática central, lo que provoca un descenso de la resistencia vascular sistémica. Sin embargo, el volumen minuto cardíaco, el volumen latido y la frecuencia cardíaca permanecen sin cambios por una depresión en la sensibilidad de los barorreceptores.²⁸

Cullen y Reynoldson¹⁸ señalaron que el propofol produjo un descenso de la presión arterial media en perros no premedicados, aunque 7 minutos después hubo una pequeña elevación de la presión sanguínea. Los valores obtenidos fueron significativamente menores que los testigo a los 20, 25 y 30 minutos después de la inducción.¹⁸

Por otra parte, se ha descrito un aumento inicial e importante de la presión sanguínea en perros premedicados con medetomidina y anestesiados con propofol, aunque ésta después fue disminuyendo progresivamente.¹⁸ En ese estudio, también se observó un ascenso, pero no tan destacado, en perros premedicados con xilacina y anestesiados con propofol. El máximo de la presión arterial de los perros que recibieron xilacina y propofol fue de 110 ± 6.3 mm Hg, mientras que en los que fueron anestesiados con medetomidina y propofol la media fue de 127 ± 5.3 mm Hg. Se observó que el descenso de la presión sanguínea se produjo más de dos minutos después de la administración de propofol. Estos autores creen que el lento comienzo de esta acción debe ser atribuido al tiempo que tarda el propofol en distribuirse en las venas. El aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca ocurren durante un espacio de tiempo tan corto que es difícil explicar, aunque puede deberse a la constricción arteriolar. También se cree que aunque la xilacina y la medetomidina asociadas al propofol poseen acciones hipotensoras, es posible que dominen los efectos de vasoconstricción.¹⁸ Sin embargo, en otro estudio se señala que la presión arterial media no varía significativamente en relación con los valores basales en perros premedicados con atropina y medetomidina y anestesiados con propofol.¹⁶

Después de la infusión con propofol en perros premedicados con medetomidina, fue señalado un descenso significativo (17%) en la presión arterial media;¹⁵ sin

embargo, el mínimo que se obtuvo fue de 115 ± 11 mm Hg, que está dentro de los límites fisiológicos. La medetomidina usada sola produce cambios vasculares característicos de los α_2 -agonistas, ya que tiene una acción directa sobre los receptores α_2 de la capa muscular vascular; esto último permite un incremento inicial de la presión sanguínea, que después de 30 minutos vuelve al nivel basal. El periodo ligeramente hipotensor se considera mediado centralmente.¹⁷

Se ha señalado que la presión arterial sistólica desciende en perros premedicados con acepromacina o con una combinación neuroleptoanaléptica de acepromacina y butorfanol, y que después fueron anestesiados con propofol e isoflurano en mantenimiento; clínicamente, este descenso no fue importante porque se mantuvo en niveles aceptables. Sin embargo, en los perros que no recibieron premedicación o que recibieron sólo diazepam la presión arterial sistólica no cambió significativamente.¹⁹ Por una parte, se sabe que la presión arterial de los perros anestesiados con propofol es mayor que la de los anestesiados con isoflurano.²⁰ Por otra, la acepromacina produce un descenso en la resistencia vascular por bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos, provocando una hipotensión dosis-dependiente; además, los opioides (como el butorfanol) potencian los efectos de la acepromacina.^{30,31} Skues *et al.*³² han observado que un protocolo preanestésico con glicopirrolato (pero no con atropina) atenúa los efectos hipotensores del propofol asociado con alfentanilo en seres humanos, como consecuencia del efecto periférico de la resistencia vascular sistémica. Por ello se aconseja usar glicopirrolato como preanestésico cuando se usan como agentes preanestésicos acepromacina y butorfanol.³²

En relación a las diferencias interraciales,²³ la presión arterial media no cambió significativamente en los galgos respecto de los valores preinducción (que se hizo con propofol) en los primeros cinco minutos después de la inducción ni durante el tiempo en que se mantuvo la anestesia con propofol, previa administración de acepromacina y atropina. En ese mismo estudio, en los perros de otras razas, la única diferencia significativa fue el descenso de la presión arterial media desde 90.2 ± 5.1 mm Hg, después de la administración de acepromacina, a los 76.7 ± 8 mm Hg a los 30 minutos. Estos autores observaron diferencias significativas entre la presión arterial media de los galgos, que fue significativamente menor, y la del resto de las razas a los 25 y 35 minutos tras la inducción. Sin embargo, la presión arterial media nunca descendió por debajo de los 67 mm Hg en ningún perro de su estudio, y la disminución de la presión tuvo una duración corta (menos de 10 minutos). Los valores superiores a 65 mm Hg se consideran suficientes para asegurar una correcta perfusión de todos los órganos vitales y tejidos; en este sentido, la hipotensión no es considerada clínicamente grave hasta que no desciende por debajo de los 65 mm Hg. Estos autores²³ creen que este ligero descenso de la

presión arterial es resultado del descenso en el volumen-latido y la resistencia vascular periférica.

Efectos respiratorios

Diversos autores han señalado que la depresión respiratoria producida por el propofol es comparable con la del tiopental,^{1,33,34} pero mayor que la que inducen el etomidato³⁵ o la ketamina.^{26,36} El propofol provoca depresión respiratoria, con periodos de apnea y cianosis^{20,34,37,38} al actuar directamente sobre el centro respiratorio y como respuesta de la ventilación a la $PpCO_2$.³⁷ También se ha observado que se produce un descenso del volumen respiratorio/minuto al disminuir el volumen tidal y la frecuencia respiratoria.³⁸

Thurmon *et al.*¹⁶ notificaron que la frecuencia respiratoria media y el pH arterial estaban por debajo de los valores basales en perros anestesiados con propofol y premedicados con medetomidina y atropina. Estos autores observaron bradipnea tras la sedación respecto de los valores basales, lo cual ya fue señalado por otros autores.³⁹ Después de la inducción de la anestesia, el pH descendió significativamente y la $PpCO_2$ aumentó; estas variables permanecieron alteradas durante toda la anestesia.

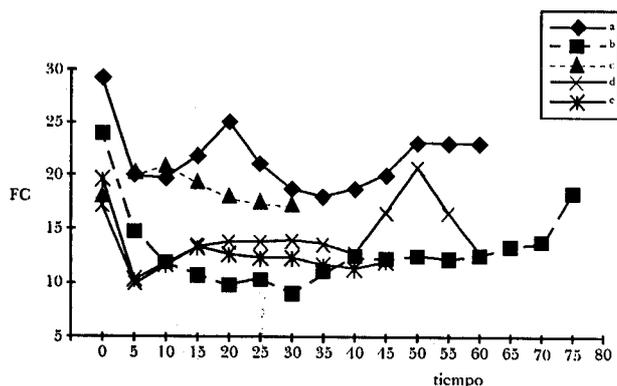
Otros autores también observaron un descenso en la frecuencia respiratoria y en el volumen minuto, así como un incremento en la $PpCO_2$, en perros premedicados con medetomidina y butorfanol y anestesiados con propofol.⁴⁰ En la misma línea, se señaló una depresión respiratoria evidente tres minutos después de inducir la anestesia con propofol a perros hipovolémicos,²² apareciendo un incremento significativo de la $PpCO_2$ en sangre arterial y venosa. A los 15 minutos, la $PpCO_2$ venosa estaba todavía elevada, pero la arterial había regresado a sus valores normales. El pH arterial y venoso descendió a los 3 minutos como consecuencia del aumento de la $PpCO_2$.

Vainio¹³ señaló que la anestesia con propofol en perros premedicados con medetomidina provoca un descenso de la PpO_2 (el valor observado más bajo fue de 60 mm Hg), pero no observó signos de cianosis. Este autor sugiere administrar O_2 mediante sonda endotraqueal o mascarilla, ya que esto sería beneficioso para el paciente. Siguiendo este consejo la PpO_2 que se describe es siempre mayor de 45 mm Hg.¹⁶ Tras la anestesia con propofol se observa un descenso en el pH, debido a la hipercapnia (la $PpCO_2$ aumentó desde el inicio de la anestesia), produciéndose una ligera acidosis respiratoria,¹³ aunque permanecieron dentro de unos niveles clínicamente aceptables.³⁰

La frecuencia respiratoria desciende significativamente en perros galgos tras la anestesia con propofol, pero no en los perros de otras razas. En los galgos, la frecuencia descendió de 21 ± 2 respiraciones/min a 13 ± 4 a los 5 minutos después de la inducción. Sin embargo, pese a la bradipnea, sólo se detectó acidosis

respiratoria durante los últimos minutos de la anestesia. La presión parcial de CO₂ (PpCO₂) nunca fue mayor de 60 mm Hg en ningún perro, lo que constituye un valor clínicamente aceptable. Esa hipercapnia hacia el final de la anestesia fue relacionada con un descenso en el pH arterial. Los cambios la PpCO₂ indicaron que los galgos mantuvieron una adecuada ventilación alveolar por incremento del volumen tidal, o por una modificación de la relación espacio muerto/volumen tidal, o por ambos. En perros de otras razas no se observó un descenso significativo de la frecuencia respiratoria; sin embargo, los valores de la PpCO₂ tuvieron un incremento importante desde los primeros 5 minutos hasta el final de la anestesia. Hay una relación directa entre el aumento de la PpCO₂ y un descenso del pH arterial. Se dedujo que a pesar del mantenimiento de la frecuencia, la ventilación alveolar debía haber descendido. Estos autores no midieron el volumen tidal, pero observaron que mientras que los galgos hacían respiraciones profundas y lentas, en los perros de otras razas las respiraciones eran superficiales²³ (Figura 3).

La apnea es frecuente después de la anestesia con propofol en perros^{24, 41, 42, 43} y en seres humanos.^{37, 38, 44, 45} La base fisiológica de la apnea no está clara, pero la causa más probable es una depresión en la actividad aferente del cuerpo carotídeo.⁴⁶ Normalmente es de corta duración (menos de 60 segundos), pero a veces puede llegar a los 3 minutos, y los pacientes necesitarán ventilación asistida.³⁷ En otro trabajo en que se anestesió con propofol,²³ se señaló que 3 perros entre 13 anestesiados, presentaron apnea, que duró 60 segundos, 90



a. Robertson et al.²³ (Ace. 0.025 mg/kg y Atr. 0.02 mg/kg con Prop. 3 mg/kg -inducción- y 0.4 mg/kg/min -mantenimiento-) b. Thurmon et al.¹⁶ (Atr. 0.044 mg/kg y Med. 30 µg/kg con Prop. 2 mg/kg -inducción- y 165 µg/kg/min -mantenimiento-). c. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Prop. 6.55 mg/kg). d. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Med. 30 µg/kg y Prop. 3 mg/kg). e. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Xil. 0.8 mg/kg y Prop. 3 mg/kg). Ace.: acepromacina. Atr.: atropina. Prop.: propofol. Med.: medetomidina. Xil.: xilacina.

Figura 3. Evolución de la frecuencia respiratoria, según varios autores.

segundos y 7 minutos, respectivamente. Por otra parte, la duración de la apnea fue menor en perros anestesiados con propofol solamente, a la dosis de 3 mg/kg (24 ± 4 seg) que en los que fueron premedicados con medetomidina, a la dosis de 30 mg/kg, antes de anestesiarse con propofol a la misma dosis (39 ± 7.3 seg).¹⁸

Otros autores notificaron que 34 entre 40 perros (85%) presentaron apnea en su estudio,¹⁹ utilizando la dosis de 6 mg/kg en inducción después de diferentes regímenes preanestésicos, apnea asociada a un incremento de la PpCO₂ venosa y, por consiguiente, un descenso en el pH. Se observó cianosis en dos perros con apnea, que fue resuelta mediante ventilación asistida con O₂.³⁷ Se aconseja administrar el propofol lentamente hasta obtener el efecto deseado para reducir o eliminar la apnea y la hipoventilación.¹

También se describió una apnea corta tras la anestesia con propofol, empleando la dosis de 6 mg/kg IV en bolo, en perros a los que se les indujo hipovolemia.²² Por el contrario, otros autores no registran ningún caso de apnea.^{13, 16}

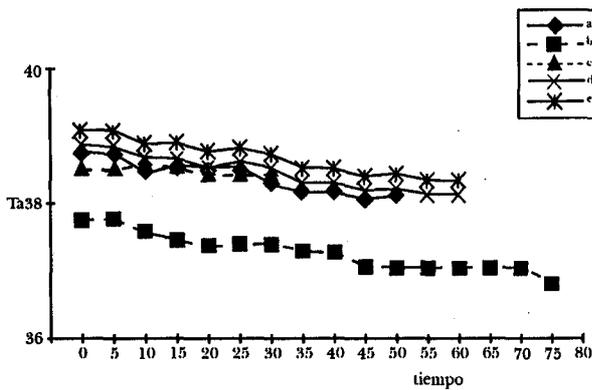
Otros efectos

Temperatura

La hipotermia provoca que la degradación hepática de los fármacos anestésicos sea lenta, con lo que se prolonga la duración de su acción.^{47, 48}

En perros anestesiados con propofol se produce un descenso significativo de la temperatura rectal respecto de los valores basales, de 38.7 ± 0.2°C a 38.0 ± 0.2°C, 15 minutos después de empezar la anestesia. La temperatura continuó descendiendo, alcanzando 37.1 ± 0.2°C entre 30 y 60 minutos después del fin de la administración de propofol. Después, la temperatura rectal se incrementó gradualmente, pero no volvió a los niveles basales hasta los 180 minutos. La premedicación anestésica con acepromacina y atropina provocó un descenso significativo de la temperatura rectal, que descendió de un modo similar en todos los perros de dicho estudio. Estos autores encontraron diferencias significativas entre los galgos y el resto de las razas caninas. Sin embargo, la hipotermia no fue un factor que afectara a la recuperación.²³

Por otra parte, se observó un descenso en la temperatura rectal durante la anestesia con propofol, pero no fue estadísticamente significativo.¹⁸ Sí lo fue al emplear xilacina o medetomidina como premedicación antes de la anestesia con propofol, pero esto no ocurrió hasta 30 minutos después de comenzar la anestesia. Asimismo, otros autores también observaron que se produce un descenso significativo en la temperatura corporal, aunque ésta permanece en un rango aceptable, tras la anestesia con propofol junto con medetomidina y atropina.¹⁶ Del mismo modo, se notificó un descenso progresivo de la temperatura central durante



a. Komar *et al.*⁵⁰ (Prop. 6.5 mg/kg -inducción- y 0.5 mg/kg/min -mantenimiento-). b. Thurmon *et al.*¹⁶ (Atr. 0.004 mg/kg y Med. 30 μ g/kg con Prop. 2 mg/kg -inducción y 165 μ g/kg/min -mantenimiento-). c. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Prop. 6.55 mg/kg). d. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Med. 30 μ g/kg y Prop. 3 mg/kg). e. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Xil. 0.8 mg/kg y Prop. 3 mg/kg). Ace.: acepromacina. Atr.: atropina. Prop.: propofol. Med.: medetomidina. Xil.: xilacina.

Figura 4. Evolución de la temperatura rectal, según varios autores

la anestesia con propofol, aunque aquella no varió significativamente respecto de la obtenida durante la anestesia con isoflurano²⁰ (Figura 4).

Por el contrario, otros autores observaron un aumento de la temperatura corporal general con propofol en perros premedicados con atropina y medetomidina.⁴⁹ Sin embargo, se informa de un descenso progresivo de la temperatura, pero ésta no fue significativamente inferior a la basal hasta 50 minutos después de comenzar la anestesia con propofol.⁵⁰

Efectos neuromusculares

El 7.5%, entre 148 perros a los que se administró propofol solo o con premedicación anestésica, mostraron efectos de excitación, como sacudidas, movimientos de las extremidades, jadeo y retracción de la lengua. Los principales problemas asociados con reacciones de excitación se produjeron durante la inducción anestésica, si el animal deglute, o durante la cirugía, si aparece una rigidez muscular aumentada. En seres humanos, la administración de propofol se ha relacionado con efectos de excitación, incluyendo ataques epileptiformes en algunos pacientes tras la recuperación.⁵¹

Un galgo presentó actividad tónica-clónica durante los 10 primeros minutos de la anestesia con propofol, pero se comportó normalmente durante la recuperación.¹⁰ También se observaron temblores musculares²³ en 3 de 6 galgos, sobre todo en las extremidades anteriores y los músculos cervicales. Esos temblores comenzaron 20-25 minutos después de la inducción

anestésica y continuaron durante el resto de la infusión. Estos mismos autores observaron temblores en otros 3 perros (entre 7) de otras razas. En uno de ellos, los temblores comenzaron tras la inducción, y en el otro, a los 10 minutos después de comenzar la infusión con propofol. En estos dos perros, los temblores continuaron durante todo el periodo de la infusión. Un tercer perro presentó temblores musculares suaves en las extremidades anteriores en los 4 minutos siguientes a la inducción, mientras que otro comenzó a mover las extremidades anteriores a los 10 minutos de comenzar la aplicación de la anestesia, y continuó hasta que concluyó el efecto de ésta. Este mismo perro realizó masticaciones en vacío intermitentemente durante el estudio.²³ Estos autores también observaron opistótonos en un perro,²³ hecho notificado en otro trabajo.²⁴ Sin embargo, se observó que todos los perros tuvieron buena relajación muscular durante la anestesia.²³

Otros autores observaron movimientos musculares involuntarios en 25% de sus animales.²⁴ Estos temblores no han sido observados después de una inyección de propofol única en perros, o en infusión en seres humanos. La causa de los temblores es desconocida; sin embargo, movimientos similares han sido observados con el etomidato.⁵² El comienzo de los temblores no aparece normalmente en los primeros 20-30 minutos de la infusión, y es independiente de los fármacos utilizados como preanestésicos, la raza o la alteración en la tasa de infusión.²³ Aunque estos efectos no son deseables, no interfirieron en procedimientos diagnósticos o quirúrgicos.²³

Según Cullen y Reynoldson,¹⁸ uno de los perros a los que se administró propofol mostró rigidez muscular aumentada en cuello y extremidades, así como opistótonos a los 10 minutos de la inyección. De todos modos, la recuperación de este animal fue suave y similar a la del resto de los perros.¹⁸ Por otra parte, no se observaron temblores musculares en 6 perros estudiados.²⁰

Analgesia

Se ha indicado un 1%-2% de prevalencia de signos de dolor tras la inyección;^{19,53} sin embargo, otros autores informaron una prevalencia del 5% al 58%, en estudios en seres humanos, gatos y perros.^{28, 43} La intensidad y prevalencia de éstos ha sido relacionada con la concentración acuosa libre de propofol en la emulsión.⁵⁴ Según estos autores, este efecto adverso puede ser eliminado administrando el propofol por un catéter endovenoso o utilizando un anestésico local antes de la inyección.

Los reflejos podal y palpebral estuvieron ausentes al ser evaluados, excepto en 2 de 10 perros estudiados, 5 minutos después de la administración de propofol en perros premedicados con medetomidina. Sin embargo, en ese trabajo se consideró que se había logrado un plano anestésico quirúrgico con ello. En otro trabajo del mismo autor (no publicado y citado en el referido trabajo),

y siguiendo la misma pauta anestésica, no se observaron signos de dolor al extirpar un diente a cada uno de cuatro perros de raza Beagle de experimentación.¹³

Indicaciones clínicas

Numerosos autores han notificado que se consigue una anestesia profunda, rápida y suave con la administración endovenosa de propofol bajo diversos regímenes preanestésicos.^{1, 10, 13, 19, 20, 24, 43, 53, 55,}

El propofol es un fármaco anestésico que tiene una duración de acción corta en el perro.¹ Este fármaco puede ser utilizado en la inducción y mantenimiento anestésicos, para llevar a cabo procedimientos quirúrgicos de corta duración y de diagnóstico, o como agente inductor antes de la anestesia con inhalatoria.^{1, 43} Aplicado mediante infusión, puede utilizarse en anestesia de larga duración para cirugía mayor en perros, combinado con un analgésico (fentanilo) y un miorrelajante (vecuronio).³

Los anestésicos inyectables, como el propofol, pueden ser una alternativa a la anestesia inhalatoria en diversas técnicas quirúrgicas y diagnósticas en las que ésta no puede emplearse, como, por ejemplo, en la realización de una resonancia magnética nuclear (RMN). La potencia y volatilidad de los anestésicos inhalatorios, como el isoflurano y el halotano, depende de su distribución por un vaporizador preciso (que es ferromagnético), pero esto no es deseable en la RMN. Estos autores²⁰ consideraron que los pacientes anestesiados con una perfusión continua de propofol para permitir una RMN deben ser ventilados con una bolsa ambu o cualquier otro dispositivo similar no ferromagnético.²⁰

La anestesia con propofol se ha aconsejado en la endoscopia de los aparatos respiratorio y digestivo.⁵⁶ También es válida y recomendable en la investigación del perfil de la presión uretral en la perra, ya que su uso permite obtener una mayor presión máxima de cierre uretral, y ello hace posible estudiar las funciones uretrales fisiológicamente.⁵⁷ Sin embargo, no fue realizado ningún estudio en perros con incontinencia, por lo que este punto debería seguir siendo investigado.

Administración y dosificación

El propofol es un anestésico intravenoso que puede ser usado como inductor de la anestesia general para permitir la intubación endotraqueal, antes de la administración de un agente anestésico inhalatorio, y también en el mantenimiento de la misma, ya sea mediante infusión continua o por administración intermitente en bolo a dosis efecto cuando sea necesario.³ Este fármaco ha sido incluido en numerosos protocolos anestésicos, utilizado generalmente después de premedicar con diferentes sedantes.^{1, 10, 13, 19, 20, 24, 43, 53, 55}

Varios autores⁴¹ han indicado el uso del propofol como inductor previo a la anestesia inhalatoria. Utili-

zado de este modo, se propone administrar acepromacina a la dosis de 0.05 mg/kg IM 30 minutos antes de la inducción de la anestesia con propofol en bolo a la dosis de 4 mg/kg IV, seguido de la conexión a la máquina anestésica para el mantenimiento con halotano (1%-1.5%) en una mezcla de O₂ (33%) y N₂O (67%).⁵⁵ Otros autores⁵⁸ proponen premedicar con medetomidina (0.01 mg/kg IM) antes de la inducción con propofol (2.2 mg/kg) y el mantenimiento con halotano en oxígeno. En perros no premedicados, estos mismos autores utilizan la dosis de 6.6 mg/kg IV de propofol antes de la conexión a la máquina anestésica.

También se ha utilizado la dosis de 5 mg/kg IV de propofol para inducción e isoflurano al 2% en O₂ (50%) y N₂O (50%) en mantenimiento.²⁰ Otros autores⁹ también utilizan el propofol como inductor de la anestesia previo a la administración de isoflurano (1-3%) en O₂, bajo diversos regímenes preanestésicos; así, utilizaron en su estudio acepromacina (0.1 mg/kg IM), diazepam (0.2 mg/kg IV), o acepromacina (0.02 mg/kg IM) junto con butorfanol (0.4 mg/kg IM); después administraron propofol (6 mg/kg IV) para inducir la anestesia, que fue mantenida con isoflurano (1-3%) en O₂.

Por otra parte, y utilizado en infusión para el mantenimiento de la anestesia, se ha recomendado la inducción con 5 mg/kg y el mantenimiento con 0.4 mg/kg/min IV.²⁰ Si se utilizan preanestésicos, como la xilacina (0.8 mg/kg IM) o medetomidina (30 mg/kg IM), la dosis de propofol se reduce a 3 mg/kg IV en inducción. Otros autores¹⁵ también han utilizado la medetomidina (40 mg/kg IM), previa a la administración de propofol en inducción (4 mg/kg IV) y mantenimiento (150 mg/kg IV) (Figura 5).

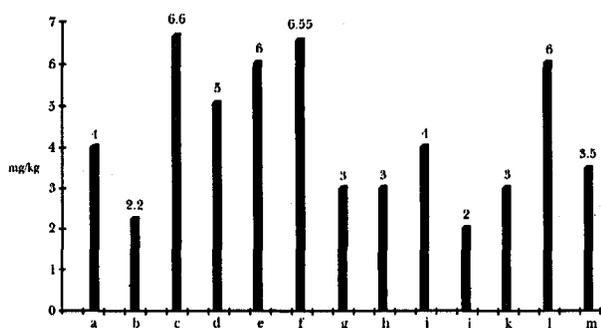
Asimismo, ha sido descrita la premedicación con atropina (0.044 mg/kg IM) y medetomidina (30 mg/kg IM), e inducción y mantenimiento con propofol (2 mg/kg y 165 mg/kg/min IV, respectivamente),¹⁶ así como la premedicación con acepromacina (0.025 mg/kg IM) y atropina (0.02 mg/kg IM) mientras que la anestesia es inducida y mantenida con propofol (3 mg/kg IV y 0.4 mg/kg/min IV, respectivamente).²³

Otros autores³ aconsejan la dosis de 6 mg/kg en perros no premedicados, reduciendo la dosis a 3-4 mg/kg si se utiliza acepromacina como preanestésico (0.02-0.04 mg/kg), lo que proporciona una anestesia de unos 20 minutos, tiempo que puede prolongarse mediante inyecciones repetidas. También indican que la anestesia puede mantenerse con una infusión de 0.4 mg/kg/min.

Recuperación

Diversos autores^{1, 43} han señalado que la administración única o repetida en bolo de propofol proporciona una recuperación sin excitación. Por el contrario, la recuperación en la anestesia con barbitúricos puede ir acompañada de vocalizaciones y excitación.⁵⁹

Keegan y Greene²⁰ han descrito unos tiempos de extubación de 13.5 ± 3.8 min, de decúbito esternal de



a. Reid y Nolan⁵⁵ (Ace. 0.05 mg/kg). b. Pedrick *et al.*⁵⁸ (Med. 0.01 mg/kg). c. Pedrick *et al.*⁵⁸ (no premedicados). d. Keegan y Greene²⁰ (no premedicados). e. Smith *et al.*¹⁹ (Ace. 0.1 mg/kg; Diacepam 0.2 mg/kg; Ace. 0.02 mg/kg con Butorfanol 0.4 mg/kg). f. Cullen y Reynoldson¹⁸ (no premedicados). g. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Xil. 0.8 mg/kg). h. Cullen y Reynoldson¹⁸ (Med. 30 µg/kg). i. Vainio¹³ (Med. 40 µg/kg). j. Thurmon *et al.*¹⁶ (Atr. 0.044 mg/kg con Med. 30 µg/kg). k. Robertson *et al.*²³ (Atr. 0.02 mg/kg con Ace. 0.025 mg/kg). l. Ezquerra *et al.*³ (no premedicados). m. Ezquerra *et al.*³ (Ace. 0.02-0.04 mg/kg). Ace.: acepromacina. Atr.: atropina. Prop.: propofol. Med.: medetomidina. Xil.: xilacina.

Figura 5. Dosis de propofol utilizadas por diversos autores.

33.8 ± 16.2 min, y en ponerse de pie de 32.0 ± 17.0 min tras terminar la administración de propofol; estos mismos autores, en la anestesia con isoflurano, recogen los valores de 12.7 ± 2.0 min, 18.5 ± 8.5 min y 23.5 ± 3.5 min, respectivamente. Del mismo modo, Thurmon *et al.*¹⁶ han señalado que la anestesia con propofol en perros premedicados con medetomidina y atropina permite una recuperación suave y sin complicaciones. La sonda endotraqueal fue retirada a los 29.3 ± 11.9 min, mientras que los animales adoptaron el decúbito esternal a los 61 ± 25.4 min; los perros se levantaron sin ayuda a los 79.3 ± 26.6 min y caminaron a los 88.2 ± 20.7 minutos.

Del mismo modo, otros autores^{13, 18} no observaron excitación durante la recuperación de la anestesia con propofol solo, xilacina-propofol o medetomidina-propofol. Para estos últimos¹³ los tiempos de decúbito esternal fueron de 22.3 ± 3.35 min, 54.0 ± 7.23 min y 68.4 ± 6.97 min, respectivamente.

En un estudio comparativo de varios regímenes preanestésicos previos a la inducción anestésica con propofol y manteniendo ésta con isoflurano,¹⁹ se observó que los tiempos de extubación y decúbito esternal fueron significativamente mayores en los perros premedicados con acepromacina junto con butorfanol, que en los que no recibieron fármacos preanestésicos o que sólo recibieron acepromacina. Los perros que no recibieron preanestésicos se recuperaron más rápidamente que los que recibieron sólo acepromacina.

Por otra parte, se ha visto que los tiempos de recuperación se retrasan significativamente en los galgos respecto de los perros de otras razas.²³ En estos últimos, el reflejo deglutor apareció a los 6 ± 1 minutos después de terminar la perfusión de propofol, levantaron la cabeza a los 10 ± 1 min, adoptaron el decúbito esternal a los 15 ± 3 min y se levantaron a los 28 ± 5 min. En los galgos, los tiempos fueron de 17 ± 2, 36 ± 4, 43 ± 6 y 63 ± 7 minutos, respectivamente. La causa de estos retrasos no está clara; mientras que unos autores señalan que se debe que la ausencia de grasa corporal en los galgos,⁶⁰ otros afirman que se debe a una disminución en la unión a las proteínas plasmáticas.⁵⁹ La recuperación de los pacientes fue tranquila y suave, presentándose sólo pequeños temblores musculares en algunos perros y opistótonos en otro.²³

Como efectos colaterales, Smith *et al.*¹⁹ han observado excitación transitoria (de 1 a 3 minutos) en la recuperación de dos perros, uno que no recibió premedicación, y otro al que se administró diazepam. Se registró salivación excesiva en 4 perros que no recibieron premedicación, en otro al que administró sólo acepromacina y en otro que se premedicó con diazepam. Un perro no premedicado tuvo arcadas y varios vomitaron (3 perros que no fueron premedicados, uno que sólo recibió acepromacina y otros tres a los que se administró diazepam);¹⁹ también se ha citado el vómito como complicación en la recuperación después de la anestesia con propofol.²⁴ Aunque los efectos adversos fueron poco frecuentes, varios autores los han asociado al propofol⁴³ y al diazepam.⁶¹

Referencias

1. Watkins SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an intravenous agent in dogs. *Vet Rec* 1987;120:326-329.
2. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA. Disposition in male volunteers of subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14-C-propofol (Diprivan). *Xenobiotica* 1988;18:429-440.
3. Ezquerra-Calvo LJ, Vives-Vallés MA, Usón-Gargallo J. Anestesia práctica de pequeños animales. Madrid, España: McGraw-Hill-Interamericana, 1992.
4. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusion. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
5. Nolan AM, Reid J, Grant S. The effect of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1993;16:335-342.
6. James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *J Med Chem* 1980;23:1350-1357.
7. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1980;52:731-741.
8. Briggs LP, Clarke RSJ, Watkins J. An adverse reaction to the administration of propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1982;37:1099-1101.
9. Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1984;56:617-625.
10. Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am J vet Res* 1993;54:755-760.

11. Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985;61:53-54.
12. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:308-326.
13. Vainio O. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *J vet Anaesth* 1991;18:35-37.
14. Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:797-798.
15. Goodchild CS, Serrao JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989; 63:87-92.
16. Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J vet Res* 1994;55:363-367.
17. Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 1989;30:401-408.
18. Cullen LK, Reynoldson JA. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec* 1993;132:378-383.
19. Smith JA, Gaynor JS, Bednarsky RM, Muir WW. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am vet med Assoc* 1993;202:1111-1115.
20. Keegan RD, Greene SA. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. *Vet Surg* 1993;22:537-543.
21. Cullen LK, Reynoldson JA. The effects of tiletamine/zolazepam premedication on propofol anaesthesia. Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia; 1994 August 21-25; Guelph, Canada. Guelph, Canada: American College of Veterinary Anesthesiologists, Ontario Veterinary College and University of Guelph, 1994:181.
22. Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC, Patz JD. Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am J vet Res* 1992;53:2323-2327.
23. Robertson SA, Johnson S, Beemsterboer J. Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and in non-Greyhounds. *Am J vet Res* 1992;53:1027-1032.
24. Hall LW, Chambers JP. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J Small Anim Pract* 1987;28:623-637.
25. Mandsanger RE, Shawley RV, Clark DM. Evaluation of propofol or acepromazine/diazepam/ketamine in the Greyhound. *Vet Surg* 1991;20:80-81.
26. Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Ketamine in dogs. *Am J vet Res* 1985;46:1855-1860.
27. Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K, Yamatodani A, Kawabata K, Yoshiya I. Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1991;75:1035-1040.
28. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-277.
29. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effect of propofol as evaluated by regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993;78:100-108.
30. Muir WW, Hubbell JAE. Blood pressure response to acetylpromazine and lamperone in halothane anesthetized dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985;21:285-289.
31. Muir WW, Hubbell JAE. *Handbook of veterinary anesthesia*. St. Louis (MO): CV Mosby Company, 1989.
32. Skues MA, Richards MJ, Jarvis AP *et al.* Preinduction atropine or glycopyrrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth Analg* 1989;69:386-390.
33. Edelist GA. A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in our patient surgery. *Can J Anaesth* 1987;34:106-110.
34. Grounds RM, Morgan M, Lumley J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic propofol ("Diprivan") - a review. *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl):90-95.
35. Muir WW, Mason DE. Side effects of etomidate in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989;194:1430-1434.
36. Nagel MC, Muir WW, Nguyen K. Comparison of cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs. *Am J vet Res* 1979;40:193-196.
37. Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1987;59:1497-1503.
38. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986;41:816-820.
39. Clarke KW, England GCW. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezol. *J Small Anim Pract* 1989;30:343-348.
40. Tagawa M, Hara Y, Ejima H. Effect of propofol drip infusion following pretreatment with medetomidine and butorphanol on cardiopulmonary function in the dog. Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia; 1994 August 21-25; Guelph, Canada. Guelph Canada: American College of Veterinary Anesthesiologists, Ontario Veterinary College and University of Guelph, 1994:175.
41. Funkquist P, Peterson C. Propofol - ett nytt narkosmedel för hund och katt. *Svensk Veterinär Tidning* 1991;43:555-559.
42. Greel JK. The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats. *J S Afr Vet Assoc* 1991;62:118-123.
43. Morgan DWT, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec* 1989;124:31-33.
44. Fragen RJ, Shanks CA. Anesthetic induction characteristics of Diprivan (propofol) emulsion. *Semin Anesth* 1988;7:103-107.
45. Sung YF, Weinstein MS, Biddle MR. Comparison of Diprivan (propofol) and thiopental as intravenous induction agents: cardiovascular effects, respiratory change, recovery, and postoperative venous sequelae. *Semin Anesth* 1988;7:52-56.
46. Ponte J, Sadler CL. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and cat. *Br J Anaesth* 1989;62:41-45.
47. Blair E. Hypothermia. In: Soma LR, editor. *Textbook of veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1971:555-579.
48. Dale HE, Elefson EE, Niemeyer KH. Influence of environmental temperature on recovery of dogs from pentobarbital anesthesia. *Am J vet Res* 1968;29:1339-1347.
49. Komar E, Lipp J. Propofol anesthesia in dogs. Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia; 1994 August 21-25; Guelph, Canada. Guelph, Canada: American College of Veterinary Anesthesiologists, Ontario Veterinary College and University of Guelph, 1994:205.
50. Komar E, Silmanowicz P, Balicki J. Wplyw anestezy propofolem na wymiane gazowq i parametry hematologiczne u psów. *Medycyna Wet* 1993;49:30-32.
51. Davies C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Assoc Vet Anaesth* 1991;18:48-51.
52. Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of intravenous nonnarcotic anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 2nd ed. Vol 2. New York (NY): Churchill Livingstone, 1986: 799-833.

53. Weaver BMQ, Raptopoulos D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet Rec* 1990;126:617-620.
54. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: Effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991;67:281-284.
55. Reid J, Nolan AM. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. *J Vet Pharmacol Ther* 1993;16:501-505.
56. Cotard JP. La fibroscopie chez le chien et le chat. *Actas de las IV Jornadas Internacionales de Cirugía Veterinaria*; 1995 marzo 10-11; Córdoba, España. Córdoba, España: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1995:189-196.
57. Combrisson H, Robain G, Cotard JP. Comparative effects of xylazine and propofol on the urethral pressure profile of healthy dogs. *Am J vet Res* 1993;54:1986-1989.
58. Pedrick TP, Short CE, Bufalari A, Hardie RJ, Giannoni C. Evaluation of perioperative analgesia by electroencephalography in propofol-halothane and medetomidine-propofol-halothane anesthetized dogs during laparoscopy and laparotomy. *Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia*; 1994 August 21-25; Guelph, Canada. Guelph, Canada: American College of Veterinary Anesthesiologists, Ontario Veterinary College and University of Guelph, 1994:159.
59. Robinson EP, Sams RA, Muir WW. Barbiturate anesthesia in Greyhound and mixed-breed dogs: comparative cardiopulmonary effects, anesthetic effects, and recovery rates. *Am J vet Res* 1986;47:2105-2112.
60. Bogan J. Factors affecting duration of thiopentone anaesthesia in dogs with particular reference to Greyhounds. *Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthesiologists of Great Britain and Ireland*; 1970 April 9, London, UK. London (UK): Association of Veterinary Anaesthesiologists of Great Britain and Ireland, 1970:18-24.
61. Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J vet Res* 1986;47:795-798.