



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**EFECTO DEL PROPOFOL EN LOS NIVELES DE COLESTEROL Y
TRIGLICÉRIDOS EN PERROS CON HIPERADRENOCORTICISMO**

Karen Paulina González Cataldo

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: Dra. Alicia Valdés Olguín
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2017



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**EFECTO DEL PROPOFOL EN LOS NIVELES DE COLESTEROL Y
TRIGLICÉRIDOS EN PERROS CON HIPERADRENOCORTICISMO**

Karen Paulina González Cataldo

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: Dra. Alicia Valdés Olguín
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2017

Nota Final.....

Profesora Guía:	Dra. Alicia Valdés Olguín
Profesora Correctora:	Dra. Daniela Iragüen Contreras
Profesora Correctora:	Dra. Lorena Aguilar Guzmán

AGRADECIMIENTOS

Para todos los que han formado parte de este camino.

A mis maestros, compañeros, amigos, familias adoptivas de la capital, mi Roberto, abuelita Mercedes y papá Osvaldo.

A mi mamita, Carmen, por su entrega, apoyo y amor incondicional, no me faltes nunca.

A la beca Tatiana González por apoyarme en mis sueños.

A mis perritos, por los que están y los que estuvieron, quienes son los cimientos de este amor, profundo y eterno.

A Dra. Alicia Valdés por confiar en mí, apoyarme y permitirme vivir la aventura para ser Especialista. Dra. Mariela Goich por su paciencia y enseñanzas. Dra. Macarena Peña y Dr. Rodrigo Aguilera por su disposición y colaboración directa para esta memoria. Dra. Daniela Iragüen, Dra. Lorena Aguilar y Dra. Valeria Rojas por su gran colaboración y buena voluntad.

A Dios, Santa Rita de Casia y San Francisco de Asís.

A Quillota y sus animales.

“No hay nada mejor que casa” (Té para tres, Gustavo Cerati).

RESUMEN

Con el objetivo de describir los efectos del propofol administrado en infusión continua de corta duración en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol en perros con hiperlipidemia secundaria a hiperadrenocorticismo, cinco pacientes de edades entre 1 y 8 años fueron sometidos a un protocolo anestésico. Los procedimientos tuvieron una duración promedio de 39 ± 8 minutos. Se obtuvieron cuatro muestras sanguíneas para cada paciente: previo a la sedación (T0), al finalizar la infusión de propofol (T1), cuatro horas posteriores al término de la infusión (T2) y 12 horas siguientes al término de la infusión (T3). La inducción y mantención del procedimiento fue realizada con propofol (1 mg/mL, NaCl 0,9 %). Los niveles séricos de triglicéridos presentaron una tendencia al aumento en la muestra T1, para luego observar una disminución estadística ($p < 0,05$) en T2 respecto a T0 y T1, retornando a los valores iniciales en la muestra T3. Por el contrario, el colesterol tuvo una disminución estadística ($p < 0,05$) respecto al valor inicial en la muestra T1, para luego volver a los valores iniciales en T2. Por lo tanto, el propofol produjo una tendencia al aumento transitorio en las concentraciones de triglicéridos séricos y una disminución, también transitoria, de los valores de colesterol sérico.

ABSTRACT

With the goal of describing the effects of propofol administered in short duration constant rate infusion on serum triglyceride and cholesterol levels in dogs with hyperlipidemia secondary to hyperadrenocorticism, five dogs aged between 1 to 8 years old were subjected to an anesthetic protocol. The procedures had an average duration of 39 ± 8 minutes. Four blood samples were collected from each patient: prior to sedation (T0), at the end of the infusion of propofol (T1), four hours after the end of the infusion (T2) and 12 hours after the end of the infusion. Anesthetic induction and maintenance were performed with propofol (1 mg/mL, NaCl 0.9%). Serum triglyceride levels increased at T1, followed by a statistical decrease ($p < 0.05$) in T2 compared to T0 and T1, returning to the initial values at T3. In contrast, cholesterol serum levels at T1 were lower than the initial value sample, and then returning to the initial values in T2. Therefore, propofol produces a transient increase in serum triglyceride concentrations and a decrease, also transient, in serum cholesterol values.

INTRODUCCIÓN

Propofol (2,6 diisopropilfenol) es un agente anestésico endovenoso de corta acción introducido en la medicina en la década de 1980. Es ampliamente utilizado por su rápida acción y suave recuperación (Kochs *et al.*, 1992). Es metabolizado en el hígado y sus metabolitos son excretados por la orina (Clarke *et al.*, 2014a), y en una menor cantidad a través de la bilis (Simons *et al.*, 1991). Sin embargo, el *clearance* puede ser mayor que el flujo sanguíneo del hígado, por lo que se ha sugerido que los mecanismos extrahepáticos, como pulmón y riñón, contribuyen en su eliminación (Langley y Heel, 1988; Clarke *et al.*, 2014a). Dentro de los efectos no deseados, puede causar depresión respiratoria y cardiovascular dependiente de la dosis (Clarke *et al.*, 2014a).

El propofol es un compuesto oleoso a temperatura ambiente, de color blanco, que se comercializa en una emulsión inyectable. En el mercado existen diversas presentaciones, entre ellas está el Propofol- ®Lipuro 1 %, con aceite de soya, triglicéridos de cadena mediana, glicerol, lecitina de huevo, oleato de sodio y agua para inyectables como excipientes; la emulsión posee 0,1 g de lípidos por mL (B. Braun, 2014). En perros, la vida media de eliminación, dependiendo de las otras drogas administradas en el protocolo anestésico, ha sido reportada entre 75 y 486 minutos (Clarke *et al.*, 2014a).

El colesterol es el principal esteroide en el tejido animal, cuya fuente más importante está en la dieta, pero también puede ser sintetizado de manera endógena por el hígado y otros tejidos (Ginsberg, 1998; Rafai *et al.*, 1999). Los triglicéridos son la forma más común y eficiente para almacenar energía en los mamíferos, los que pueden proceder tanto de la dieta como de producción endógena del hígado (Ginsberg, 1998; Rafai *et al.*, 1999).

El término hiperlipidemia es el aumento de las concentraciones de lípidos (triglicéridos, colesterol o ambos) en la sangre (Watson y Barrie, 1993; Ford, 1996; Johnson, 2005). La hiperlipidemia secundaria es la forma más común de hiperlipidemia en perros (Nelson *et al.*, 2004). Está generalmente asociada a la excesiva ingesta de dietas ricas en lípidos o patologías, tales como síndrome nefrótico, hipotiroidismo, diabetes mellitus, obesidad e hiperadrenocorticismo (Jericó *et al.*, 2009).

El hiperadrenocorticismo se define como los cambios físicos y bioquímicos resultantes de una prolongada exposición a altas concentraciones plasmáticas de cortisol libre, cualquiera

sea su causa (Kooistra y Galac, 2012). Puede ser clasificado según su origen: i) dependiente de la pituitaria, ii) dependiente de la glándula adrenal, iii) iatrogénico (Nelson y Couto, 2010). Este último resulta de una administración excesiva de glucocorticoides, lo que suprime la producción de la hormona corticotropina (ACTH) endógena (Peterson, 2007). El hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria es la causa más común de hiperadrenocorticismo espontáneo en perros, representando cerca del 80-85 % de los casos. La causa adrenal corresponde al 15-20 % de la incidencia restante, y puede ocurrir debido a un tumor adrenocortical funcional, independiente del control de la pituitaria (Ettinger y Feldman, 2006).

El hiperadrenocorticismo en perros, tanto iatrogénico como natural, se presenta asociado a hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) (Feldman y Nelson, 2004; Johnson, 2005). La hipertrigliceridemia está presente de manera más frecuente que la hipercolesterolemia, y usualmente el incremento de ambos lípidos es leve a moderado (Bauer, 2004; Feldman y Nelson, 2004; Johnson, 2005).

El diagnóstico del hiperadrenocorticismo, depende de la demostración de dos características principales: aumento de la producción de cortisol y disminución de la sensibilidad al *feedback* negativo de los glucocorticoides (Kooistra y Galac, 2012). Cuando la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal orienta hacia un hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria, debe comprobarse la existencia de una alteración estructural en la glándula hipófisis mediante una resonancia magnética nuclear. En este procedimiento el paciente requiere ser sometido a anestesia general para su inmovilización completa.

Propofol en infusión continua es una herramienta segura para anestesiarse pacientes sometidos a procedimientos imagenológicos, ya que luego de su administración endovenosa la profundidad anestésica es alcanzada a los 90 segundos, mientras que la recuperación es rápida y completa (Clarke *et al.*, 2014a). Sin embargo, tiene la capacidad de generar el “Síndrome de infusión de propofol”, de baja frecuencia, pero mortal y que cursa con disfunción multiorgánica, rabdomiólisis, acidosis metabólica, hipercalcemia, arritmias cardíacas y finalmente la muerte. Todo lo anterior, ocurre principalmente de forma secundaria a alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial de los ácidos

grasos. Este síndrome solo se ha descrito en pacientes humanos pediátricos (Vasile *et al.*, 2003).

Actualmente, el propofol es ampliamente utilizado en Medicina Veterinaria por sus excelentes características farmacológicas, sin embargo, no existen estudios que describan su efecto sobre los lípidos séricos, a diferencia de lo que ocurre en la medicina humana. Considerando su naturaleza lipídica, es indispensable conocer sus efectos en perros que cursan con hiperlipidemia, como es el caso de los pacientes con hiperadrenocorticismos. Es por eso que, el objetivo de este estudio fue investigar el efecto del propofol en infusión sobre los niveles de triglicéridos y colesterol en perros con hiperlipidemia por hiperadrenocorticismos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se llevó a cabo en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile sede Bilbao, entre los meses de octubre y diciembre del año 2014. El análisis de los sueros sanguíneos, para perfil lipídico, se realizaron en un laboratorio privado de Patología Clínica Veterinaria.

Este estudio prospectivo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.

Los perros incluidos cumplieron con el diagnóstico de hiperadrenocorticismos dependiente de la glándula pituitaria o adrenal, y al menos dos de los siguientes grupos de criterios:

- 1) Signos clínicos y examen físico: poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo constante, abdomen penduloso, sobrepeso/obesidad, alopecia, telangiectasia e hipertensión.
- 2) Bioquímica sanguínea: hipercolesterolemia (>230 mg/dL), hipertrigliceridemia (>90 mg/dL) y elevación de fosfatasa alcalina.
- 3) Pruebas *screening* de hiperadrenocorticismos: test de supresión con dexametasona a dosis baja, test de estimulación con hormona ACTH y/o relación cortisol:creatinina urinaria, concordantes con hiperadrenocorticismos.

- 4) Imagenología: ecografía abdominal con imagen adrenal sugerente de hiperadrenocorticismo.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con enfermedades concomitantes que pudieran provocar dislipidemia primaria o secundaria, tales como insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo clínico, o diabetes; pacientes en terapia farmacológica que pudiera generar modificación de los lípidos séricos; e individuos para los cuales la metodología de realización del estudio pudiera ser un agravante de su estado de salud.

Los animales en estudio, fueron sometidos a una resonancia magnética nuclear de glándula pituitaria contrastada (Omniscan®, principio activo gadodiamida), cuyos excipientes están libres de lípidos.

Previo al estudio, los pacientes estuvieron durante 12 h en ayuno de alimento y agua. La premedicación se realizó con metadona a 0,2 mg/kg y midazolam a 0,3 mg/kg, 15 min antes de la inducción anestésica. La inducción se realizó con Propofol- ®Lipuro 1% (aceite de soya, triglicéridos de cadena mediana, glicerol, lecitina de huevo, oleato de sodio y agua para inyectables), a dosis de 2-8 mg/kg, hasta lograr la intubación endotraqueal. Posteriormente, se inició la infusión con una solución de propofol (1 mg/mL, NaCl 0,9 %) a una velocidad de infusión de 0,2- 0,5 mg/kg/min, la que se mantuvo hasta completar el procedimiento diagnóstico el cual tuvo una duración mínima de 30 min. La extubación se realizó una vez que el paciente recuperó el reflejo deglutorio.

Por cada paciente se obtuvieron cuatro muestras sanguíneas de 1 mL en tubos sin anticoagulante, mediante punción de la vena cefálica. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas en los siguientes tiempos:

- 1) T0= previo a la sedación.
- 2) T1= al finalizar la infusión de propofol.
- 3) T2= cuatro horas posteriores al término de la infusión de propofol.
- 4) T3= doce horas posteriores al término de la infusión de propofol.

El análisis de las muestras se realizó en un laboratorio de Patología Clínica Veterinaria, utilizando espectrofotometría de luz visible e infrarroja, a una longitud de onda de 505 nm

para colesterol y triglicéridos. Fueron evaluados los siguientes parámetros sanguíneos: colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

Los pacientes, sometidos al protocolo anestésico, permanecieron en el Hospital Clínico Veterinario, sede Bilbao, hasta doce horas posterior al procedimiento para la obtención de las muestras de sanguíneas. Fueron alimentados una vez que se obtuvo la muestra T2. Consumieron $\frac{1}{4}$ de las kilocalorías diarias de mantención correspondientes para cada paciente, establecidas por el Comité de Nutrición Global de la *World Small Animal Association* (WSAVA, 2013), a través de la administración de un alimento húmedo enlatado de prescripción médica con un bajo contenido graso.

Expresión de los resultados y análisis estadístico

Los resultados obtenidos se registraron en una ficha individual y en una ficha general que reunió los datos de todos los pacientes en estudio, según cada variable, los cuales fueron tabulados y luego analizados. Las pruebas estadísticas fueron realizadas a través del *software* estadístico InfoStat® (Di Rienzo *et al.*, 2008). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks modificado para determinar distribución de los datos obtenidos, prueba que determinó rechazar el supuesto de distribución normal. Luego, se realizó un estudio estadístico a través de un análisis de varianza no paramétrico utilizando la prueba de Friedman ($p < 0,05$). Los datos tabulados, son presentados como media y rango de valores obtenidos, para cada variable. Finalmente, se realizó un análisis por comparación de pares, en el cual las medias marcadas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cinco caninos (cuatro hembras y un macho), cuyas características demográficas y criterios de inclusión son descritos en la tabla 1, fueron incluidos en este estudio.

Según la escala de riesgo anestésico de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), fueron clasificados como pacientes ASA II y ASA III; la cual considera como ASA II a

quienes poseen una enfermedad sistémica leve y como ASA III a quienes poseen una enfermedad sistémica grave o severa de cualquier causa (Clarke *et al.*, 2014b).

Tabla 1: Características demográficas y criterios de inclusión considerados para los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Criterios de inclusión¹	Colesterol² (mg/dL)	Triglicéridos³ (mg/dL)
1	Hembra	1	1 y 3	239,4	89
2	Hembra	6	1, 2 y 3	272,3	120
3	Macho	8	1, 2 y 3	284,5	113
4	Hembra	6	1 y 3	172,4	563
5	Hembra	8	1 y 3	188	71

¹ Indica el número del grupo de criterios de inclusión descritos que cumplió cada paciente. Fueron considerados en el estudio aquellos pacientes que cumplieron con un mínimo de dos grupos de criterios:

- 1) Signos clínicos y examen físico: poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo constante, abdomen penduloso, sobrepeso/obesidad, alopecia, telangiectasia e hipertensión.
- 2) Bioquímica sanguínea: hipercolesterolemia (>230 mg/dL), hipertrigliceridemia (>90 mg/dL), elevación de fosfatasa alcalina.
- 3) Pruebas *screening* de hiperadrenocorticismo: test de supresión con dexametasona a dosis baja, test de estimulación con hormona ACTH, relación cortisol:creatinina urinaria, concordantes con hiperadrenocorticismo.
- 4) Imagenología: ecografía abdominal con imagen adrenal sugerente de hiperadrenocorticismo.

² Valor de colesterol sérico (mg/dL) para cada paciente en la muestra basal o T0

³ Valor de triglicéridos sérico (mg/dL) para cada paciente en la muestra basal o T0

Al momento de la obtención de los valores basales (T0), tres perros presentaron hipercolesterolemia, mientras que tres perros tenían hipertrigliceridemia, solo uno de los pacientes poseía ambos valores dentro del rango normal. El hiperadrenocorticismo está asociado de manera frecuente a hiperlipidemia, debido a que los glucocorticoides estimulan la lipólisis, causando un incremento de los lípidos séricos. La hipertrigliceridemia es

común, sin embargo un 10% de los perros con hiperadrenocorticismo puede tener colesterol en concentraciones menores de 250 mg/dL (Feldman *et al.*, 2015).

Todos los pacientes incluidos en la investigación fueron sometidos a una anestesia superficial (plano III.1) durante la realización de una resonancia magnética nuclear, para el diagnóstico de hiperadrenocorticismo. La duración media del procedimiento fue de 39 ± 8 min.

El medio de contraste utilizado, Omniscan®, posee gadodiamida como principio activo y dentro de sus excipientes se encuentran: caldiamida sódica, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico y agua para inyectables. Dentro de la información científica investigada por este autor a la fecha de elaboración de esta memoria, no se encontraron reportes en relación al fármaco y su efecto sobre el perfil lipídico; sin embargo, se puede inferir que, debido a la naturaleza no lipídica de los excipientes era esperable que no tuviera un efecto sobre los lípidos séricos.

Durante la premedicación anestésica se administró metadona y midazolam. La metadona es un agonista opioide, al que no le han sido reportado efectos sobre los lípidos séricos, en su utilización como agente preanestésico. Midazolam es una benzodiazepina, utilizada como un agente relajante dentro del protocolo anestésico. En el estudio de Piper *et al.* (2001) se comparó su efecto con el propofol, como fármacos para sedación postoperatoria, y los resultados revelaron que el midazolam no generó cambios significativos en los niveles de colesterol y triglicéridos, en cambio, el propofol habría generado un aumento significativo en los niveles de triglicéridos plasmáticos.

Debido al ayuno prolongado de los perros del presente estudio, correspondientes a 12 horas previo al inicio de la infusión más cuatro horas posteriores al finalizar la infusión continua de propofol, es que se estableció alimentar a los pacientes, una vez obtenida la muestra T2. Fue administrada una ración de alimento que contenía $\frac{1}{4}$ de las kilocalorías de mantención diarias, con el fin de impedir la extensión del ayuno para la obtención de la cuarta muestra (T3). Esto tuvo como objetivo evitar la prolongación del uso de vías metabólicas alternativas para la obtención de energía, tales como la gluconeogénesis, dentro de las primeras horas, y la lipólisis, una vez avanzado el tiempo de ayuno. La lipólisis determinaría una movilización de las grasas almacenadas, que en consecuencia liberaría

ácidos grasos y glicerol al torrente sanguíneo (Viscarra y Martin, 2012). Esto último, hubiera podido interferir en el análisis de los resultados de la investigación, por lo tanto, la alimentación luego de obtener la muestra T2, permite que no se atribuyan las variaciones de los lípidos séricos a ayuno prolongado.

La ración de alimento, fue instaurada en base a la energía necesaria por peso corporal para mantención, establecida por el Comité de Nutrición Global de la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA, 2013). La elección del alimento se realizó en base a su palatabilidad, para que fuera efectivamente consumido por los pacientes, junto a que poseyera una baja cantidad de grasa. Debido a lo anteriormente señalado, se otorgó un alimento húmedo enlatado de prescripción, el cual poseía un 14,3% de grasa en base a la materia seca (Hill's Pet Nutrition, 2014). De acuerdo al bajo contenido graso del alimento y el tiempo de ayuno previo a la obtención de la última muestra sanguínea (T3), este no debiera haber generado algún efecto sobre la medición de los lípidos séricos. La hiperlipidemia postprandial es transitoria, puede ser resuelta a las siete horas luego del consumo del alimento, dependiendo su contenido graso (Xenoulis y Steiner, 2010).

En el gráfico 1 y 2 son presentadas las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, respectivamente, obtenidas para cada paciente en los diferentes tiempos analizados.

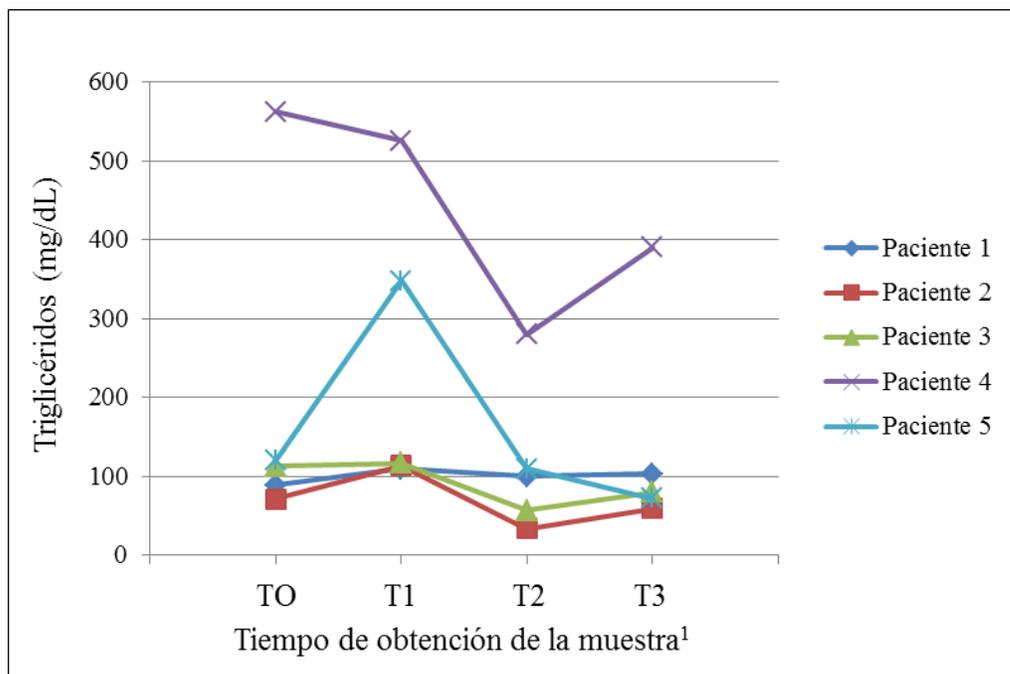


Gráfico 1: Valores de triglicéridos séricos en los tiempo T0, T1, T2 y T3 para cada paciente en estudio.

¹ Tiempo de obtención de la muestra corresponde a: T0= previo a la sedación, T1= al finalizar la infusión de propofol, T2= cuatro horas posteriores al término de la infusión de propofol, T3= doce horas posteriores al término de la infusión de propofol.

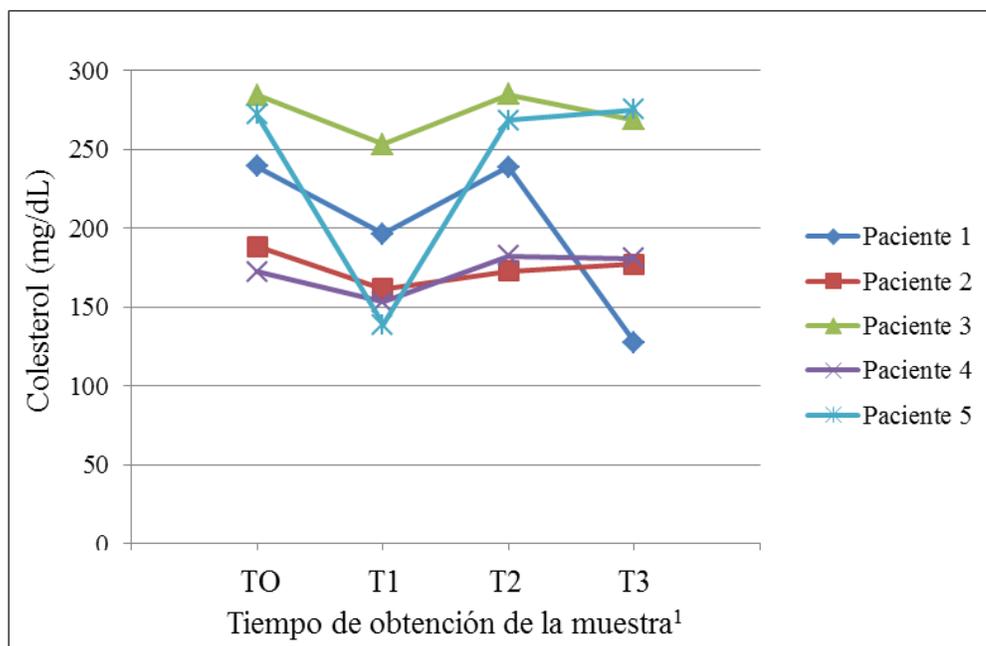


Gráfico 2: Valores de colesterol sérico en los tiempo T0, T1, T2 y T3 para cada paciente en estudio.

¹ Tiempo de obtención de la muestra corresponde a: T0= previo a la sedación, T1= al finalizar la infusión de propofol, T2= cuatro horas posteriores al término de la infusión de propofol, T3= doce horas posteriores al término de la infusión de propofol.

En el gráfico 1, es posible observar que el Paciente 4, obtuvo en todos los tiempos de muestra una amplia diferencia respecto a los otros perros incluidos en el estudio, por otro lado, el Paciente 5 presentó una mayor variación en el aumento de T1, en relación al resto de los pacientes. Esto permite interpretar que las extensas variaciones de los valores, observados particularmente en dos perros, podrían explicar los resultados obtenidos en la media de triglicéridos para cada tiempo. El gráfico 2, exhibe que los valores de colesterol sérico para cada perro en los distintos tiempos, presentaron una tendencia similar, sin embargo, el Paciente 5 obtuvo una disminución más extensa en T1 respecto a sus pares, lo que podría haber influido en el valor de la media de T1.

La media de triglicéridos séricos de los cinco pacientes presentaron una tendencia al aumento tras la infusión de propofol, T0 (191,2 mg/dL) vs. T1 (243 mg/dL). Esto sería un efecto transitorio ya que con el pasar de las horas hubo una disminución significativa en T2 (116,2 mg/dL), respecto a T0 y T1. En la muestra T3 (141 mg/dL) se observó una

disminución significativa en relación a la muestra T1, sin embargo, no hubo diferencias respecto a T0, lo que indica que los niveles de triglicéridos retornaron a los valores basales una vez transcurridas 12 horas de la infusión. Los valores obtenidos para los triglicéridos en las distintas muestras son presentados en la tabla 2.

Tabla 2: Media, rango de valores obtenidos y análisis por comparación de pares de las concentraciones séricas de triglicéridos, según tiempo de obtención muestra, en pacientes con hiperadrenocorticismos tratados con propofol.

Tiempo	Media (rango) mg/dL ¹	Análisis por comparación de pares²
T0	191,2 (71 – 563)	B-C
T1	243 (110 -526)	C
T2	116,2 (34 – 280)	A
T3	141 (59 -391)	A-B

¹ Corresponde a la media de los valores séricos de triglicéridos para el grupo de pacientes incluidos en el estudio según cada tiempo. Se indica el rango de valores obtenidos para el tiempo indicado, señalando en él, el valor mínimo y máximo obtenido.

² Análisis por comparación de pares: Medias con letra común indican los valores que no muestran diferencias estadísticas, considerando un $p > 0,05$.

Estos resultados coinciden con los valores obtenidos en el estudio de Chauhan *et al.* (2013), el cual reporta pacientes pediátricos de entre uno y treinta y seis meses, sometidos a anestesia con propofol en infusión continua (ASA I y ASA II), por un periodo de 59 min en promedio. Se evidenció un aumento pasajero en los niveles de triglicéridos hasta 4 horas post inducción, los cuales retornaron a sus valores basales una vez transcurridas 24 horas desde la inducción anestésica.

La hipertrigliceridemia, inducida por la infusión continua de propofol, tendría al menos dos posibles causas. La principal explicación se relaciona con la contribución de los componentes lipídicos contenidos en la emulsión del anestésico hacia el plasma, (Devaud *et*

al., 2012). Así también, se ha propuesto su origen en la inhibición del metabolismo de los ácidos grasos en las mitocondrias hepáticas, lo que determinaría la acumulación en sangre de ácidos grasos no utilizados, debido a que el propofol desacopla la fosforilación oxidativa y la producción de energía en la mitocondria (Branca *et al.*, 1991).

Posterior a la infusión con propofol hubo una reducción significativa de las concentraciones de colesterol, T0 (231,42 mg/dL) vs. T1 (180,78 mg/dL). Luego, la muestra T2 (229,62 mg/dL) registró un aumento estadístico en relación a T1, sin embargo el valor T2 no presentó diferencias estadísticas en relación al valor inicial de colesterol (T0). Mientras que, T3 (206 mg/dL) mostró no tener diferencias estadísticas respecto a la muestra previa (T2) y el valor inicial de colesterol (T0). Por lo tanto, el colesterol sérico alcanzó los valores iniciales a las 4 h de finalizada la infusión continua. Los valores obtenidos para el colesterol en las distintas muestras son presentados en la tabla 3.

Tabla 3: Media, rango de valores obtenidos y análisis por comparación de pares de las concentraciones séricas de colesterol, según tiempo de obtención muestra, en pacientes con hiperadrenocorticismismo tratados con propofol.

Tiempo	Media (rango) mg/dL¹	Análisis por comparación de pares²
T0	231,42 (172,4 – 284,5)	B
T1	180,78 (138,8 – 253,4)	A
T2	229,62 (172,9 – 285,1)	B
T3	206 (127,5 – 275,5)	A-B

¹ Corresponde a la media de los valores séricos de colesterol para el grupo de pacientes incluidos en el estudio según cada tiempo. Se indica el rango de valores obtenidos para el tiempo indicado, señalando en él, el valor mínimo y máximo obtenido.

² Análisis por comparación de pares: Medias con letra común indican los valores que no muestran diferencias estadísticas, considerando un $p > 0,05$.

La disminución de las concentraciones de colesterol sérico obtenidos en este estudio, concuerdan con los resultados de Myles *et al.* (1995) y Chauhan *et al.* (2013). En ambos reportes, el colesterol sérico tuvo una disminución significativa observada en la muestra obtenida a las 4 h desde la inducción anestésica, sin embargo en el estudio de Chauhan *et al.* (2013), fue observada hasta las 24 h post inducción.

Dentro de los efectos producidos por el propofol a nivel celular, se ha descrito el desacoplamiento de la β -oxidación (Vasile *et al.* 2003), proceso en el cual se obtiene como producto final acetil-coA, molécula necesaria para la biosíntesis del colesterol (Pujol, 2014). Por lo tanto, durante una infusión anestésica con propofol la síntesis de colesterol debería verse disminuida, producto de una menor disponibilidad de acetil-coA, provocando una reducción de los niveles de colesterol sérico.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Bachmann (2014), donde se describió el efecto del propofol sobre los niveles de colesterol y triglicéridos en perros sanos. En éste se comparó el efecto de la infusión de 0,4-0,6 mg/kg/min, en dos grupos de pacientes, por períodos de una (A) y dos (B) horas, respectivamente. Los resultados obtenidos revelaron que los valores de triglicéridos séricos aumentaron estadísticamente, de manera transitoria, una vez terminada la infusión de propofol. Sin embargo, en lo animales evaluados en los grupos A y B hubo una disminución estadística una vez terminada la infusión con propofol.

CONCLUSIÓN

El uso de propofol en infusión continua en perros con hiperlipidemia secundaria a hiperadrenocorticismos, en la dosis anestésica utilizada en esta investigación, en algunos casos podría producir una tendencia al aumento, de manera pasajera, en las concentraciones de triglicéridos séricos y una disminución transitoria de los valores de colesterol sérico. Por lo tanto, bajo las condiciones descritas, el propofol parece ser una opción segura para la anestesia de pacientes con hiperlipidemia secundaria a hiperadrenocorticismos, debido a su efecto transitorio sobre los lípidos séricos. Sin embargo, se sugiere realizar estudios de seguridad y riesgos de la utilización del propofol, en procedimientos de infusión continua de larga duración.

BIBLIOGRAFÍA

- BAUER, J.** 2004. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 224(5):668-675.
- BACHMANN, B.** 2014. Efecto de una infusión de propofol en los niveles de colesterol y triglicéridos en caninos sanos. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Mayor, Esc. Medicina Veterinaria. 60p.
- BRAUN, B.** 2014. Ficha producto: PROPOFOL. [en línea].<<http://www.bb Braun.ph/cps/rde/xchg/cw-bbraun-en-ph/hs.xsl/products.html?prid=PRID00000021>> [consulta: 10-03-2014].
- BRANCA, D.; ROBERTI, M.; LORENZIN, P.; VINCENTI, E.; SCUTARI, G.** 1991. Influence of the anaesthetic 2,6 diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 42(1):87–90.
- CHAUHAN, M.; GARG, A.; BHARADWA, A.** 2013. Effect of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and lipid biochemistry in children between 1 month and 36 months. *Paediatr Anaesth.* 23(4):355–359.
- CLARKE, K.; TRIM, C.; HALL, L.** 2014a. General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia. **In:** *Veterinary Anaesthesia.* 11^a ed. Elsevier. pp. 135-153.
- CLARKE, K.; TRIM, C.; HALL, L.** 2014b. An introduction to anaesthesia and general considerations. **In:** *Veterinary Anaesthesia.* 11^a ed. Elsevier. pp. 3-18.
- DEVAUD, J.; BERGER, M.; PANNATIER, A.; MARQUES-VIDAL, P.; TAPPY, L.; RODONDI, N.; CHIOLERO, R.; VOIROL, P.** 2012. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med.* 38(12):1990–1998.
- ETTINGER, S.; FELDMAN, E.** 2006. Hiperadrenocorticism. **In:** *Tratado de Medicina Interna Veterinaria.* 6^a ed. Elsevier. Madrid, España. pp. 1592-1612.
- FELDMAN, E; NELSON, R.** 2004. Canine hyperadrenocorticism (Cushing’s syndrome). **In:** *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* 3^a ed. Saunders. Philadelphia, USA. pp. 252-357.

- FELDMAN, E., NELSON, R., REUSCH, C., SCOTT-MONCRIEFF, C., BEHREND, E.** 2015. Canine Hyperadrenocorticism. **In:** Canine and feline endocrinology. 4° ed. Saunders. Philadelphia, USA. pp. 377-451.
- FORD, R.** 1996. Clinical management of lipemic patients. *Compend Contin Educ Vet.* 18:1053–1060.
- GINSBERG, H.** 1998. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 27:503-519.
- DI RIENZO, J.; CASANOVES, F.; BALZARINI, M.; GONZALEZ, L.; TABLADA, M.; ROBLEDO, C.** 2008. InfoStat, versión 2008, Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- HILL'S PET NUTRITION.** 2014. Hill's Prescription Diet, i/d canine. [en línea]. <www.hillspet.com.mx/es-mx/products/pd-canine-id-canned.html> [consulta : 12-06-2014]
- JERICÓ, M.; CAMARGO, F.; KAJIHARA, K.; ANTONIO, M.; MOREIRA, B.; GONZALES, R.; LORENZINI, F.; MACHADO, A.; SUTTI, V.; CATANOZI, S.; NAKANDAKARE, E.** 2009. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. *J Vet Diagn Invest.* 21(2):203–207.
- JOHNSON, M.** 2005. Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compend Contin Educ Vet.* 27:361–364.
- KOCHS, E.; HOFFMAN, W.; WERNER, C.; THOMAS, C.; ALBRECHT, R.; SCHULTE AM ESCH, J.** 1992. The effect of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology.* 76(2):245-252.
- KOOISTRA, H.; GALAC, S.** 2012. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Top Companion Anim Med.* 27(1):21-24.
- LANGLEY, M.; HEEL, R.** 1988. Propofol: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs.* 35(4):334-372.

- MYLES, P.; BUCKLAND, M.; MORGAN, D.; WEEKS, M.** 1995. Serum lipid and glucose concentrations with a propofol infusion for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 9(4):373-378.
- NELSON, R.; TURNWALD, G.; WILLARD, M.** 2004. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. **In:** Willard, M.; Tvedten, H. *Small Animal Clinical Diagnosis.* 4° ed. Saunders. Missouri, USA. pp. 165–207.
- NELSON, R.; COUTO, C.** 2010. Enfermedades de la glándula adrenal. **In:** *Medicina Interna de Pequeños Animales.* 4ª ed. Elsevier. Barcelona, España. pp. 825-843.
- PETERSON, M.** 2007. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.* 22(1):2-11.
- PIPER, S., KUMLE, B., MALECK, W., SUTTNER, S., FENT, M., BOLDT, J.** 2001. Effects of postoperative sedation with propofol and midazolam on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein. *Anaesthesia.* 56(9):836-840.
- PUJOL, M.** 2014. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. *Clin Invest Arterioscl.* 26(1):41-47.
- RAFAI, N.; BACHORIK, P.; ALBERS, J.** 1999. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. **In:** Burtis, C.; Ashwood, E. *Textbook of Clinical Chemistry.* Saunders. Pennsylvania, USA. pp. 809–861.
- SIMONS, P.; COCKSHOTT, I.; DOUGLAS, E.; GORDON, E.; KNOTT, S.; RUANE, R.** 1991. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of 14C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica.* 21(10):12-43.
- VASILE, B.; RASULO, F.; CANDIANI, A.; LATRONICO, N.** 2003. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 29(9): 1417-1425.
- WATSON, T.; BARRIE, J.** 1993. Lipoprotein metabolism and hyperlipemia in the dog and cat – a review. *J Small Anim Pract.* 34:479–487.
- XENOULIS, P.; STEINER, J.** 2010. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet. J.* 183:12–21.

VISCARRA, J.; MARTIN, R. 2012. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: Role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metab. Clin. Exp.* 62: 889 – 897.

WSAVA. 2013. Necesidades energéticas para un perro adulto típico sano con condición corporal ideal. [en línea]. <
<http://www.wsava.org/sites/default/files/Calorie%20requirements%20simple%20dog.pdf>
f. > [consulta : 12-06- 2014]