

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS VETERINARIAS



“Monitoreo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) con un protocolo de acepromazina, propofol y tramadol”

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

Giancarlos Vilcahuamán Bernaola

Lima, Perú

2018

DEDICATORIA

A mis padres, Cesar y María, ya que sin su sacrificio y apoyo nada de esto habría sido posible.

A mis hermanos, Bryan, Cristian, Jhonny y María, por aguantarme todos estos años.

A mis amigos Jannireth, Jonathan, José, Liz, Nathalie y Sayuri por estar en las buenas y más aún en las malas.

A mi querido abuelo Oscar, que me enseñó a ser perseverante, y que, si uno cree firmemente en algo, nada es imposible.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi director de tesis, el Dr. Mauricio Jara, por su apoyo constante en todo el proceso de esta tesis y por enseñarme el hermoso mundo de la anestesiología veterinaria, al Dr. Alberto Delgado, por su gran apoyo en la parte estadística y en la estructuración de la tesis y hacerme ver mis errores y ayudarme a corregirlos, a mi jurado el Dr. Guillermo Leguía y la Dra. Carmen Seijas por su tiempo y sugerencias.

En la fase practica quisiera agradecer a los alumnos del curso de instrumentación y anestesiología que me brindaron un gran apoyo en la realización del presente estudio, y en especial a mi hermano y colaborador José Cárdenas por todo su apoyo, paciencia e ideas que lograron formar este proyecto.

A los animales participantes en el estudio, que sin ellos nada de esto habría sido posible.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
LISTA DE TABLAS.....	9
LISTA DE FIGURAS Y GRAFICAS.....	12
ABREVIACIONES.....	14
RESUMEN.....	17
ABSTRACT.....	18
I. INTRODUCCIÓN.....	19
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
III. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
IV. OBJETIVOS.....	22
4.1 Objetivo general.....	22
4.2 Objetivos específicos.....	22
V. MARCO TEÓRICO.....	23
5.1 El conejo de laboratorio.....	23
5.2 Anestesia en conejos.....	23
5.3 Tipos de anestesia en conejos.....	24
5.3.1 Anestesia inyectable.....	24
5.3.2 Anestesia Intravenosa Total (TIVA).....	25
5.3.3 Anestesia inhalatoria.....	25
5.3.4 Anestesia loco regional.....	26
5.4 Evaluación preanestésica.....	26
5.4.1 Valoración ASA.....	27
5.5 Monitorización anestésica.....	28
5.5.1 Monitorización del sistema nervioso central (SNC).....	30
5.5.1.1 Profundidad anestésica.....	30
5.5.1.1.1 Relajación muscular.....	32
5.5.1.1.2 Actividad refleja.....	32
5.5.1.1.3 Posición del globo ocular.....	33
5.5.1.1.4 Respuestas fisiológicas.....	34

5.5.1.1.5	Movimientos espontáneos.....	35
5.5.2	Monitorización de parámetros fisiológicos	35
5.5.2.1	Monitoreo de sistema cardiovascular (SCV).....	36
5.5.2.1.1	Frecuencia cardíaca.....	36
5.5.2.1.2	Presión sanguínea arterial (PSA)	39
5.5.2.1.3	Perfusión sanguínea	41
5.5.2.2	Monitoreo de sistema respiratorio	41
5.5.2.2.1	Frecuencia respiratoria.....	41
5.5.2.2.2	Pulsioximetría	42
5.5.2.2.3	Capnografía.....	44
5.5.2.2.4	Análisis de gases arteriales	45
5.5.2.3	Termorregulación	46
5.6	Periodo de inducción	47
5.7	Periodo de mantenimiento	48
5.8	Periodo de recuperación	49
5.9	Farmacología de los anestésicos usados en conejos.....	50
5.9.1	Anestésicos disociativos	50
5.9.1.1	Clorhidrato de ketamina	51
5.9.1.1.1	Características fisicoquímicas.....	51
5.9.1.1.2	Farmacodinámica.....	52
5.9.1.1.3	Farmacocinética	53
5.9.1.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	53
5.9.1.1.5	Efectos cardiovasculares	54
5.9.1.1.6	Efectos respiratorios	55
5.9.1.1.7	Efectos en la termorregulación.	56
5.9.1.1.8	Analgesia	56
5.9.1.1.9	Efectos músculo esqueléticos	57
5.9.1.1.10	Efectos adversos	57
5.9.2	Agonistas alfa 2 adrenérgicos.....	57
5.9.2.1	Clorhidrato de xilazina	57
5.9.2.1.1	Características fisicoquímicas.....	58
5.9.2.1.2	Farmacodinámica.....	58
5.9.2.1.3	Farmacocinética	60
5.9.2.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	60

5.9.2.1.5	Efectos cardiovasculares	61
5.9.2.1.6	Efectos respiratorios	62
5.9.2.1.7	Efectos en la termorregulación.	62
5.9.2.1.8	Analgesia	62
5.9.2.1.9	Efectos músculo esqueléticos	63
5.9.2.1.10	Efectos adversos	63
5.9.3	Fenotiazinas	64
5.9.3.1	Maleato de acepromazina	64
5.9.3.1.1	Características fisicoquímicas.....	64
5.9.3.1.2	Farmacodinámica.....	65
5.9.3.1.3	Farmacocinética	65
5.9.3.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	66
5.9.3.1.5	Efectos cardiovasculares.....	66
5.9.3.1.6	Efectos respiratorios	67
5.9.3.1.7	Efectos en la termorregulación.	68
5.9.3.1.8	Analgesia	68
5.9.3.1.9	Efectos músculo esqueléticos	68
5.9.3.1.10	Efectos adversos	69
5.9.4	Anestésicos generales	69
5.9.4.1	Propofol	69
5.9.4.1.1	Características fisicoquímicas.....	69
5.9.4.1.2	Farmacodinámica.....	70
5.9.4.1.3	Farmacocinética	70
5.9.4.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	71
5.9.4.1.5	Efectos cardiovasculares.....	72
5.9.4.1.6	Efectos respiratorios	73
5.9.4.1.7	Efectos en la termorregulación.	73
5.9.4.1.8	Analgesia	74
5.9.4.1.9	Efectos músculo esqueléticos	74
5.9.4.1.10	Efectos adversos	74
5.9.5	Analgésicos opioides	75
5.9.5.1	Tramadol.....	75
5.9.5.1.1	Características fisicoquímicas.....	75
5.9.5.1.2	Farmacodinámica.....	76

5.9.5.1.3	Farmacocinética	77
5.9.5.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	79
5.9.5.1.5	Efectos cardiovasculares	79
5.9.5.1.6	Efectos respiratorios	79
5.9.5.1.7	Efectos músculo esqueléticos	80
5.9.5.1.8	Efectos en la termorregulación.	80
5.9.5.1.9	Efectos adversos	80
5.9.6	Antiinflamatorios no esteroideos.....	80
5.9.6.1	Meloxicam.....	80
5.9.6.1.1	Características fisicoquímicas.....	81
5.9.6.1.2	Farmacodinámica.....	81
5.9.6.1.3	Farmacocinética	82
5.9.6.1.4	Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	83
5.9.6.1.5	Efectos cardiovasculares	84
5.9.6.1.6	Efectos respiratorios	84
5.9.6.1.7	Analgesia	84
5.9.6.1.8	Efectos músculo esqueléticos	85
5.9.6.1.9	Efectos sobre la temperatura corporal	85
5.9.6.1.10	Efectos adversos	85
VI.	ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	86
VII.	HIPÓTESIS	92
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	93
8.1	Población de estudio.....	93
8.2	Materiales y equipos	94
8.3	Lugar de ejecución.....	94
8.4	Tipo y diseño de la investigación	95
8.5	VARIABLES.....	96
8.6	Operacionalización de variables	97
8.7	Procedimientos y análisis de datos	99
8.7.1	Procedimientos generales anestésicos	99
8.7.1.1	Procedimiento para el control:.....	100
8.7.1.2	Procedimiento para el tratamiento 1 (T1):.....	100
8.7.1.3	Procedimiento para el tratamiento 2 (T2):.....	100
8.7.1.4	Procedimiento para la recolección de datos	101

8.7.2	Análisis de datos:.....	101
8.8	Aspectos éticos y legales	102
IX.	RESULTADOS	103
X.	DISCUSIÓN.....	106
XI.	CONCLUSIONES.....	111
XII.	RECOMENDACIONES	112
XIII.	BIBLIOGRAFÍA	113
XIV.	ANEXOS	122

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Constantes fisiológicas basales promedio del estudio “Monitoreo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) con un protocolo de acepromazina, propofol y tramadol”.	125
Tabla 2. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) por protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	125
Tabla 3. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	125
Tabla 4. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) según tiempos (minutos) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	126
Tabla 5. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	126
Tabla 6. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) por categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	127
Tabla 7. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	127
Tabla 8. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) por protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	127
Tabla 9. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	128
Tabla 10. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) según tiempos (minutos) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos.	128
Tabla 11. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	129

Tabla 12. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “30” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	129
Tabla 13. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	130
Tabla 14. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	130
Tabla 15. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) por categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	131
Tabla 16. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	131
Tabla 17. Medias de Saturación de oxígeno (SpO ₂) por protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	131
Tabla 18. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Saturación de oxígeno (SpO ₂) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	132
Tabla 19. Medias de Saturación de oxígeno (SpO ₂) según tiempos (minutos) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	132
Tabla 20. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Saturación de oxígeno (SpO ₂) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	133
Tabla 21. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Saturación de oxígeno (SpO ₂) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	133
Tabla 22. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Saturación de oxígeno (SpO ₂) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	134
Tabla 23. Medias de Saturación de oxígeno (SpO ₂) por categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	134

Tabla 24. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Saturación de oxígeno (SpO ₂) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	135
Tabla 25. Medias de Temperatura (T°) por protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	135
Tabla 26. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Temperatura (T°) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	136
Tabla 27. Medias de Temperatura (T°) según tiempos (minutos) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	136
Tabla 28. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Temperatura (T°) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	137
Tabla 29. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Temperatura (T°) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	137
Tabla 30. Medias de Temperatura (T°) por categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	138
Tabla 31. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Temperatura (T°) en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) anestesiados con tres protocolos. _____	138

LISTA DE FIGURAS Y GRAFICAS

Figura 1 Cálculo de la MAP a partir de SAP y DAP (Dugdale, 2010).	40
Figura 2. Absorbancia de luz de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida (Seymour & Duke-Novakovski, 2007).	43
Figura 3. Elementos del capnograma (Otero, 2012).	45
Figura 4. Estructura química de ketamina (Adams, 2001).	51
Figura 5. Esquema de receptor NMDA y sitio de unión de ketamina (Florez, Armijo, & Mediavilla, 1997).	52
Figura 6. Estructura química de xilazina (Adams, 2001).	58
Figura 7. Esquema de receptores $\alpha 2$ pre y post sinápticos (Maddison et al., 2008).	59
Figura 8. Estructura química acepromazina (Adams, 2001).	65
Figura 9. Estructura química Propofol (Adams, 2001).	70
Figura 10. Estructura química de tramadol (Adams, 2001).	76
Figura 11. Mecanismos de acción de tramadol (Schug, 2007).	77
Figura 12. Principales vías metabólicas de Tramadol en humanos (Grond & Sablotzki, 2004).	78
Figura 13. Estructura química de Meloxicam (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011).	81
Figura 14. Destino metabólico de meloxicam (Turck et al., 1996).	83
Grafica 1. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) y protocolos anestésicos en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	139
Grafica 2. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	139
Grafica 3. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) según categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	140
Grafica 4. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) y protocolos anestésicos en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	140
Grafica 5. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	141
Grafica 6. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) según categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).	141

Grafica 7. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO ₂) y protocolos anestésicos en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	142
Grafica 8. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO ₂) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	142
Grafica 9. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO ₂) según categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	143
Grafica 10. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) y protocolos anestésicos en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	143
Grafica 11. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)._____	144
Grafica 12. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) según categorización ASA en conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>). _____	144

ABREVIACIONES

5-HT	Serotonina
5-HT ₂	Receptor de serotonina 2
ACVA	Colegio Americano de Anestesiólogos Veterinarios
ADH	Hormona antidiurética
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ASA	Sociedad americana de anestesiólogos
AUC ₀	Curva de concentración plasmática-tiempo
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
C _{max}	Concentración máxima plasmática
CO ₂	Dióxido de carbono
Control	Protocolo control
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2
CRI	Infusión continua
CYP	Citocromo P450
D ₂	Receptor de dopamina 2
D ₃	Receptor de dopamina 3
D ₄	Receptor de dopamina 4
DAP	Presión arterial diastólica
ECG	Electrocardiograma
ETCO ₂	Dióxido de carbono al final de la espiración
FC	Frecuencia cardiaca
FR	Frecuencia respiratoria
GABA _A	Acido gama amino butírico A
IM	Intramuscular
IP	intraperitoneal
IV	Intravenosa
Kel	Tasa de eliminación constante

M1	O-desmetil-tramadol
M2	N-desmetil-tramadol
M3	N-Ndidesmethyltramadol
M4	N-N-O-tridesmetil-tramadol
M5	N-O-didesmetiltramadol
MAP	Presión arterial media
min	Minuto
MIR	Tasa mínima de infusión
NMDA	Nmetil-D-aspartato
O2	Oxígeno
PaCO2	Presión arterial de dióxido de carbono
PaO2	Presión arterial de oxígeno
PCP	Receptor de fenciclidina
PH	Potencial de hidrogeno
PO	Oral
PO2	Presión de oxígeno
PRIS	Síndrome de infusión de propofol
PSA	Presión sanguínea arterial
R(-)	Isómero dextrógiro
S(+)	Isómero levógiro
SAP	Presión arterial sistólica
SC	Subcutáneo
SCV	Sistema cardio vascular
SNC	Sistema nervioso central
SpO2	Saturación de oxígeno
t 1/2	Vida media
t 1/2 α	Vida media de distribución inicial
t 1/2 β	Vida media de desaparición plasmática
T1	Protocolo 1
T2	Protocolo 2
TIVA	Anestesia total intravenosa
TLC	Tiempo de llenado capilar
Tmax	Tiempo máximo de concentración

T°	Temperatura
V_d	Volumen de distribución
VD_{ss}	Volumen de distribución en estado estacionario

RESUMEN

La presente investigación se realizó con el fin de evaluar la estabilidad de la monitorización anestésica de un protocolo a base de Propofol en *Oryctolagus cuniculus*. Se utilizaron 8 conejos machos de la raza nueva Zelanda sometidos a 3 protocolos de anestesia con 8 pseudo replicas: 2 tratamientos y un control con un intervalo de una semana entre cada uno. El primer protocolo (tratamiento 1) a base de meloxicam 0.3mg/kg SC, acepromazina 0.5mg/kg IM, Propofol (inducción 8mg/kg mantenimiento 0.5mg/kg IV), el segundo protocolo (tratamiento 2) a base de meloxicam 0.3mg/kg SC, acepromazina 0.5mg/kg IM, Propofol (inducción 8mg/kg mantenimiento 0.5mg/kg), tramadol 5mg/kg IV, y, el protocolo control (control) a base de meloxicam 0.3mg/kg SC, acepromazina 0.5mg/kg IM, ketamina 30mg/kg IM, xilazina 5mg/kg IM.

Los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura corporal) fueron evaluados cada 15 minutos durante 60 minutos. La frecuencia cardíaca, respiratoria, oximetría y temperatura se ven afectadas en el protocolo control ($p < 0.05$), mas no en los protocolos 1 y 2. FC (200), (219) y (218); FR (100), (52) y (55); SpO₂ (94), (97) y (96); T° (36.6), (37.3) y (37.2), respectivamente. No existe diferencia significativa ($p > 0.05$) en la utilización del protocolo 1 o el 2; la frecuencia cardíaca es la única constante fisiológica influenciada por el ASA en los 3 protocolos, y finalmente los 3 protocolos evaluados produjeron hipotermia en distintos grados.

En conclusión, los protocolos a base de Propofol y Propofol tramadol, son seguros a las dosis usadas para la enseñanza, en donde la frecuencia cardíaca, respiratoria y saturación de oxígeno aparentemente se comportan con estabilidad, sin embargo, se recomienda soporte térmico activo durante su uso en la anestesia.

Palabras clave: anestesia, propofol, parámetros fisiológicos, conejo, TIVA.

ABSTRACT

The present investigation was carried out in order to evaluate the stability of the anesthetic monitoring of a protocol based on Propofol in *Oryctolagus cuniculus*. Eight male rabbits of the New Zealand race were subjected to 3 anesthesia protocols with 8 pseudo replicas: 2 treatments and 1 control with a one week interval between each. The first protocol (treatment 1) based on meloxicam 0.3mg / kg SC, acepromazine 0.5mg / kg IM, Propofol (induction 8mg / kg maintenance 0.5mg / kg IV), the second protocol (treatment 2) based on meloxicam 0.3 mg / kg SC, acepromazine 0.5mg / kg IM, Propofol (induction 8mg / kg maintenance 0.5mg / kg), tramadol 5mg / kg IV and the control protocol (control) based on meloxicam 0.3mg / kg SC, acepromazine 0.5mg / kg IM, ketamine 30mg / kg IM, xylazine 5mg / kg IM.

PHysiological parameters (heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, body temperature) were evaluated every 15 minutes for 60 minutes. Heart rate, respiratory rate, oximetry and temperature are affected in the control protocol ($p < 0.05$) but not in protocols 1 and 2. FC (200), (219) and (218); FR (100), (52) and (55); SpO₂ (94), (97) and (96); T° (36.6), (37.3) and (37.2), respectively. There is no significant difference ($p > 0.05$) in the use of protocol 1 or 2, the heart rate is the only pHyiological constant influenced by the ASA in the 3 protocols, and finally the 3 protocols evaluated produced hypothermia in different degrees.

In conclusion, the protocols based on Propofol and Propofol tramadol, are safe at the doses used for teaching, where the heart rate, respiratory rate and oxygen saturation, apparently behave with stability, however, active thermal support is recommended during use in anesthesia.

Key words: anesthesia, propofol, physiological parameters, rabbit, TIVA.

I. INTRODUCCIÓN

En Medicina Veterinaria son indispensables los métodos farmacológicos de contención, tranquilización y anestesia, para diversos procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos. (P. Flores, Rufino, Bastías, Cattaneo, & Morales, 2008)

Los conejos (*Oryctolagus cuniculus*) son considerados animales difíciles de anestésiar, debido a sus peculiaridades anatómicas y fisiológicas, además de ser animales fáciles de estresar. Álvarez (2007) reporto una mortalidad superior al 5% durante la anestesia general en conejos, mientras Grint & Murison (2008) reportaron una mortalidad del 1.38% en el Reino Unido; cuando se utiliza la combinación de ketamina y xylazina, se incrementa a 5,8% (Henke et al., 2005), siendo esta combinación la más utilizada en nuestro país. En la enseñanza quirúrgica se reporta hasta un 40% de mortalidad debida a problemas anestésicos y complicaciones transoperatorias (Tapia, León, Baños, & García, 2005), además, las combinaciones anestésicas utilizadas pocas veces incluyen analgésicos, y, si están presentes, solo el 9% es administrado en preoperatorio y 66% en el postoperatorio (Álvarez, 2007)(Coulter, Flecknell, Leach, & Richardson, 2011).

La aparición de nuevas drogas anestésicas, cada vez más eficaces y seguras, en el campo de la medicina humana, como el Propofol, obliga a su evaluación en Medicina Veterinaria para determinar sus efectos, y, de esta manera, poder incluirlas en el arsenal terapéutico tradicional para la confección de protocolos anestésicos cada vez más seguros (Flores et al., 2008) en (*Oryctolagus cuniculus*); el Propofol ha demostrado una buena estabilidad cardiorrespiratoria a dosis dependientes (Campos, 2010).

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos y la estabilidad en 4 parámetros fisiológicos (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura) de un protocolo anestésico, (Meloxicam, acepromazina, Propofol, tramadol) en comparación con el Gold estándar en neuroleptoanestesia de conejos (Meloxicam, acepromazina, ketamina, xylazina).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*) es la tercera mascota más comúnmente anestesiada en el Reino Unido. Sin embargo, tiene una mortalidad perianestésica (1 en 72) mayor que la de los perros (1 en 601) (Brodbelt, 2009). Al no haber información estadística de una entidad oficial que rechace este postulado, esta aseveración también sería una realidad en nuestro país.

La problemática en la anestesia de (*Oryctolagus cuniculus*) en nuestro país, es que, gran parte de la población científica, no tiene un conocimiento apropiado de ésta, o utiliza protocolos anestésicos no adecuados (ketamina/xylazina), que si bien, sirven para el propósito deseado, dando tanto una buena relajación muscular, profundidad anestésica y analgesia, tienen efectos depresivos cardiorrespiratorios muy marcados y tiempos de duración corta entre 25 y 40 minutos, y recuperación post anestésica larga entre 53 y 70 minutos (AL-Shebani, AL-Zamely, & AL-Yasari, 2009)(Henke et al., 2005)(Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014), además, de contar con un porcentaje bajo de agente analgésico selectivo en la peroperatorio, intra operatorio y postoperatorio de la misma, que asegure su bienestar (Coulter et al., 2011).

En la actualidad, en nuestro país hay un alto índice de desconocimiento en la población científica de las bondades y beneficios del Propofol y tramadol, así como de su uso en (*Oryctolagus cuniculus*) (Campos, 2010)(Küçük, Kadioğlu, & Çelebi, 2005).

Formulación del problema

Por ello, es necesario estudiar ¿Qué relación existe entre los protocolos (Meloxicam, acepromazina, ketamina, xylazina) y (Meloxicam, acepromazina, Propofol, tramadol) y su efecto anestésico sobre 4 parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura)? La presente investigación buscó evaluar cuál de ellos es el más recomendado para la anestesia de (*Oryctolagus cuniculus*) en nuestro país, y así mejorar su bienestar, tanto en la experimentación, como para la clínica diaria.

III. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La utilización del conejo (*Oryctolagus cuniculus*) como modelo para la cirugía experimental y enseñanza de la cirugía es una práctica común en el ramo de las ciencias de la salud, debido a que, todavía, no se han desarrollado modelos in vitro que simulen la complejidad de las respuestas de los seres vivos (Calasans-Maia, Monteiro, Ascoli, & Granjeiro, 2009), por lo que es indispensable mejorar nuestras técnicas y eso incluye el refinamiento de nuestros procedimientos anestésicos, los cuales, deben de procurar el bienestar animal, lo cual implica la utilización de al menos un analgésico que complemente al protocolo anestésico (Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014).

A su vez la presente investigación sirvió para mejorar los procedimientos de enseñanzas en materia de anestesia en Lagomorfos orientado a los alumnos del curso de instrumentación y anestesia de la universidad, ya que estos participaron de forma activa durante las 3 semanas que llevó dicha investigación, donde aprendieron el uso correcto de anestésicos que se utilizan con poca frecuencia, como el Propofol y el tramadol.

El presente trabajo de investigación tomó relevancia para determinar el protocolo más idóneo, comparando los efectos no deseados (hipotensión, bradicardia, hipotermia, bradipnea y muerte), de un nuevo protocolo anestésicos, (Meloxicam, acepromazina, ketamina, xylazina) versus el protocolo Gold estándar en neuroleptoanestesia (Meloxicam, acepromazina, Propofol, tramadol) en conejo (*Oryctolagus cuniculus*) de experimentación.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Determinar los cambios del monitoreo anestésico sobre cuatro parámetros fisiológicos en conejos nueva Zelanda sometidos a anestesia mediante el protocolo (Meloxicam, acepromazina, Tramadol y Propofol).

4.2 Objetivos específicos

- Determinar los cambios del monitoreo anestésico sobre la frecuencia cardiaca, así como, si existe diferencia significativa entre los tiempos, protocolos y ASAS, en conejos nueva Zelanda sometidos a anestesia mediante el protocolo (Meloxicam, acepromazina, Tramadol y Propofol).
- Determinar los cambios del monitoreo anestésico sobre la frecuencia respiratoria, así como, si existe diferencia significativa entre los tiempo, protocolos y ASAS en conejos nueva Zelanda sometidos a anestesia mediante el protocolo (Meloxicam, acepromazina, Tramadol y Propofol).
- Determinar los cambios del monitoreo anestésico sobre la saturación de oxígeno, así como, si existe diferencia significativa entre los tiempo, protocolos y ASAS, en conejos nueva Zelanda sometidos a anestesia mediante el protocolo (Meloxicam, Acepromazina, Tramadol y Propofol).
- Determinar los cambios del monitoreo anestésico sobre la temperatura, así como, si existe diferencia significativa entre los tiempo, protocolos y ASAS, en conejos nueva Zelanda sometidos a anestesia mediante el protocolo (Meloxicam, acepromazina, Tramadol y Propofol).

V. MARCO TEÓRICO

5.1 El conejo de laboratorio

Los conejos (*Oryctolagus cuniculus*) están clasificados junto con las liebres, pikas y el conejo cola de algodón americano, en el orden Lagomorpha. El conejo doméstico, descende del conejo silvestre europeo, aparentemente nativo del continente europeo y posiblemente de África del norte. Esta especie es muy común en el Mediterráneo y el sur de Europa, particularmente en España, y ha sido domesticada desde al menos la época romana (Harris, 1994).

Como animal de laboratorio, los conejos han sido particularmente usados para producción de antisuero, prueba de pirógenos, estudios cardiovasculares, incluyendo aterogénesis, teratología y estudios oculares. Sus ventajas como animal de laboratorio incluyen: buen acceso de vasos sanguíneos, tamaño, índice reproductivo, e idoneidad para vivir en jaulas (Harris, 1994)(Coulter et al., 2011).

5.2 Anestesia en conejos

Los conejos son sensibles a los anestésicos (Henke et al., 2005)(SchÜtzenhofer, Tacke, & Wehrend, 2009), adicionalmente estos son fáciles de estresar y por consiguiente tiene altas concentraciones de catecolaminas en plasma durante la inducción en anestesia (Hall, Clarke, & Trim, 2001) (Haberstroh J, 2004), por lo que son considerados, generalmente, como sujetos de riesgo, apoyando esto, Fehr (1984) reporta 5.8% de muertes bajo anestesia en pacientes aparentemente sanos.

La administración intramuscular (IM) de combinaciones anestésicas, particularmente de xilazina / ketamina, ha sido popular en el pasado. Sin embargo, en la experiencia de los varios autores, las propiedades analgésicas de esta combinación, son insuficientes para la cirugía mayor, y, en muchos casos, se desarrolla hipotensión significativa; esto puede contribuir a la mortalidad reportada. Además, los conejos muestran una amplia variabilidad interindividual en respuesta a los anestésicos, y muestran diferencias específicas entre raza y sexo (Avsaroglu et al., 2003).

Las complicaciones más frecuentes durante la anestesia en pequeños mamíferos se deben a la depresión respiratoria (Haberstroh J, 2004)(Sedgwick, 1986)(Oguntoye & Oke, 2014). La dosis de anestésico requerida para proporcionar anestesia quirúrgica es muy cercana a la dosis que puede causar parada respiratoria (Erhardt, 1984). Está bien documentado que la mayoría de las técnicas anestésicas en conejos, producen una hipotensión marcada y prolongada, especialmente, cuando la anestesia dura más de 1 hora (Sanford & Colby, 1980)(N. Lipman, Marini, & Erdman, 1990; Marini, Avison, Corning, & Lipman, 1992) .

5.3 Tipos de anestesia en conejos

5.3.1 Anestesia inyectable

La anestesia fija también ha sido descrita en conejos. Ésta es producida por la co-administración de fármacos, por lo general, la ketamina combinada con un agente sedante como: acepromazina, xilazina, diazepam o midazolam, entre otros. Sin embargo, debido a la alta tasa metabólica de esta especie, la eliminación de los fármacos es muy rápida, por lo que, para obtener una anestesia quirúrgica, se tienen que administrar dosis elevadas y repetidas de estos fármacos (Borkowski & Karas, 1999), lo cual favorece la depresión respiratoria; además, la analgesia que proporcionan estas combinaciones para cirugía mayor, es inadecuada (Henke et al., 2005).

Son muy pocos los protocolos que incluyen un analgésico propiamente dicho. Se ha descrito que el 50% de los conejos que son sometidos a procedimientos anestésicos, reciben algún tipo de analgesia en el periodo perioperatorio, el resto, únicamente lo recibe en el periodo postoperatorio, siendo el fármaco más utilizado, la buprenorfina, y, con menor frecuencia, se ha reportado el uso de antiinflamatorios no esteroidales (Coulter et al., 2011).

Como se ha mencionado, pueden usarse combinaciones intramusculares de anestésicos inyectables totales para realizar procedimientos diagnósticos o quirúrgicos cortos. Debido a la velocidad metabólica rápida del conejo, los efectos de muchos agentes inyectables son de corta duración, de manera que, para obtener una cantidad útil de tiempo inconsciente, las dosis son bastante altas. Esto no es seguro para un conejo enfermo;

además, un conejo relativamente saludable podría presentarse para cirugía de larga duración, como la reparación de fracturas. En estos casos es de valor tener un método de administración anestésica que se pueda aplicar, y, donde el animal, se recupere rápidamente al final de la cirugía (Borkowski & Karas, 1999).

5.3.2 Anestesia Intravenosa Total (TIVA)

La aparición de hipnóticos de acción corta, incluido el propofol, inicialmente utilizado para la inducción de la anestesia, desencadenó el desarrollo de un método alternativo a los anestésicos volátiles, y la expansión de las técnicas de Anestesia Intravenosa Total (TIVA) (White, 2005). Este procedimiento se utiliza rutinariamente para el mantenimiento de la anestesia en pacientes humanos, y su introducción en la Medicina Veterinaria es relativamente reciente. Sin embargo, el uso preciso de esta técnica en animales, todavía tiene varias limitaciones. Su uso adecuado requiere el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica del anestésico para la especie que se usa (Campos, 2010)(Beths, Glen, Reid, Monteiro, & Nolan, 2001).

5.3.3 Anestesia inhalatoria

La anestesia por inhalación con isoflurano o halotano, administrada con máscara o tubo endotraqueal, utilizando un vaporizador de precisión, es fácil y segura en el conejo. Se ha sugerido que la intubación endotraqueal es ventajosa en el conejo (particularmente en animales enfermos), porque la respiración puede ser soportada manualmente (Flecknell & Liles, 1996). Esto ayuda a aliviar los efectos depresores respiratorios de los agentes anestésicos, y, de este modo, prevenir la atelectasia y la hipoxemia, sin embargo la intubación endotraqueal en esta especie es dificultosa por sus características anatómicas (orofaríngeas) y la sensibilidad de esta zona a la manipulación (Borkowski & Karas, 1999).

5.3.4 Anestesia loco regional

La anestesia loco-regional en conejos es poco utilizada, encontrándose solo unos pocos reportes de su aplicación, describiéndose su uso en bloqueo nervioso para extracción dental, bloqueo ciático femoral en miembro posterior para cirugía ortopédica, e inyección intra-testicular para castración.(D'Ovidio, Rota, Noviello, Briganti, & Adami, 2014; Wenger, 2012)(SchÜtzenhofer et al., 2009)

5.4 Evaluación preanestésica

En el conejo, al igual que en otros animales de compañía, es importante realizar un examen físico exhaustivo, con el fin de detectar trastornos médicos subyacentes, como, por ejemplo, la pasteurelosis del conejo, que puedan complicar la anestesia (Huerkamp, 1995b). Cualquier anomalía o condición de enfermedad debería ser corregida previamente para minimizar el riesgo anestésico (Aeschbacher, 1995).

El examen físico de los roedores es más difícil debido a su tamaño pequeño, su naturaleza, por lo general no cooperadora, y sus frecuencias cardíaca y respiratoria muy altas (Huerkamp, 1995b). Es necesario examinar los sonidos respiratorios, los cambios en el patrón respiratorio, y la presencia de estornudos y de tos, los que sugieren la presencia de una enfermedad respiratoria (Aeschbacher, 1995); auscultar cuidadosamente el tórax, en busca de pruebas que indiquen signos de una afección cardíaca o pulmonar, y, además, medir la temperatura rectal (Huerkamp, 1995b).

También es importante evaluar el tracto digestivo, verificar el estado de los dientes y la mucosa oral, el apetito, la pérdida de peso, la consistencia de las heces, y, por último, estimar el grado de hidratación y la coloración de las mucosas (Aeschbacher, 1995).

Se consideran como valores normales para las variables fisiológicas, de 200 a 250 latidos por minuto de frecuencia cardíaca, 30 a 60 respiraciones por minuto, y 38° a 40°C de temperatura rectal (Harris, 1994).

5.4.1 Valoración ASA

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiology - ASA) desarrolló una clasificación del estado físico para permitir a los anestesistas comunicarse entre sí, y con los cirujanos. Se usa de forma habitual para clasificar a los pacientes, tanto en medicina humana, como en veterinaria. Mientras unos autores consideran que conlleva una correlación con el riesgo anestésico y quirúrgico, y, que, las tasas de complicaciones y de mortalidad están directamente relacionadas con las categorías del riesgo anestésico sobre el cual se apoyan para la realización de encuestas de morbimortalidad, otros autores, insisten en que esta escala no es una clasificación de riesgo, aunque admiten su importancia a la hora de ayudar a los anestesistas a comunicarse entre sí, y con los cirujanos. El sistema ASA, fue desarrollado en 1941 englobando seis clases, aunque, posteriormente, se añadió una séptima. La nueva clasificación, actualmente vigente, fue definida en 1963 con cinco clases, en la cual, los grupos de pacientes, se definen de forma general del siguiente modo:

- CLASE I

Ausencia de alteraciones orgánicas, fisiológicas, bioquímicas, sistémicas o psicológicas, en un paciente para el cual se ha programado un procedimiento que involucra un proceso patológico localizado (ej: pacientes sanos-sutura cutánea).

- CLASE II

Enfermedad sistémica leve a moderada. Procesos patológicos compensados; pacientes que no muestra signos clínicos (ej: cardio isquemia sin alteraciones hemodinámicas).

- CLASE III

Alteraciones sistémicas graves. Procesos patológicos no compensados (ej: Diabetes mellitus).

- CLASE IV

Alteraciones sistémicas que ponen en peligro la vida (ej: Piómetra en fase hipotérmica).

- CLASE V

Paciente moribundo del que no se espera que sobreviva en un plazo de 24 horas (ej: infarto masivo del miocardio con shock).

- CLASE E

El paciente requiere una operación de emergencia (se agrega una E a cualquiera de las cinco clases precedentes, si la intervención a efectuar es una emergencia).

Algunos autores, certeramente, apuntan hacia la dificultad de estandarizar las diferencias entre las clases I y II de forma más frecuente, y, entre las clases II y III, como el mayor impedimento para su empleo de forma científica, debido a la diferente interpretación de las líneas generales que realiza cada anestesista en sus circunstancias particulares. Aun así, la introducción creciente de dicha escala en la Medicina Veterinaria, presenta múltiples ventajas, tanto en la comunicación entre compañeros veterinarios y clientes, como en el trabajo diario, permitiendo estandarizar protocolos, estudiar el tipo de pacientes a los que aplicar nuestros servicios, las necesidades más perentorias de las clínicas, estudios de control de calidad de los centros y demás información relevante (Burzaco, 2001).

5.5 Monitorización anestésica

La ejecución y mantenimiento de un adecuado proceso de anestesia, generalmente, requiere mucho más que la selección del protocolo anestésico apropiado (Sawyer, 2007)(Salas, 2014). Es necesario observar al animal y evaluar sus respuestas durante el procedimiento, para llevar una anestesia segura y efectiva (Flecknell, 2009)(Salas, 2014). Se sabe que la anestesia tiene efectos negativos sobre la homeostasis del paciente, por lo que es prudente asumir, que cualquier animal bajo un procedimiento anestésico, tendrá afectados los mecanismos de compensación fisiológica (Fish, Brown, Danneman, & Karas, 2008; Salas, 2014). Estas variaciones pueden ser afectadas por el estado de salud del paciente, metabolismo, y distribución de las drogas anestésicas administradas (Fish et al., 2008) (Flecknell, 2009) (Salas, 2014). Monitorear continuamente al paciente (e.g. sistema cardiovascular, aparato respiratorio, presencia de reflejos, profundidad anestésica) permite conocer la extensión del compromiso de cada sistema corporal durante la anestesia, brindando signos de alerta, y la posibilidad de poder intervenir inmediatamente ante un problema (Hall et al., 2001)(Dugdale, 2010)(Salas, 2014).

Las evaluaciones realizadas generan importantes datos que permiten tener un panorama de la tendencia en los parámetros fisiológicos de cada especie (Hall et al., 2001)(Salas, 2014). Las mediciones tomadas se deben comparar con valores normales o rangos de referencia, por tal razón se requiere también un conocimiento de los valores normales de los parámetros fisiológicos de la especie anestesiada (Dugdale, 2010; Salas, 2014).

El proceso de monitoreo muchas veces es apoyado por el uso de equipos electrónicos, aunque se debe saber que el monitoreo más sensible y confiable, corresponde al propio anestesista y sus sentidos (Dugdale, 2010; Flecknell, 2009; Salas, 2014). Las lecturas dadas por los equipos, siempre deben ser confirmadas por las técnicas propias del anestesista; se necesita estar familiarizado con funcionamiento de los equipos, sus limitaciones, y la interpretación de sus valores (Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; Salas, 2014). Se debe asegurar que cada aspecto del funcionamiento de los equipos sea corregido antes de su uso; todos los equipos anestésicos, incluyendo los dispositivos de monitoreo, deben recibir mantenimiento y encontrarse en buena condición (Hall et al., 2001; Salas, 2014).

Con el fin de realizar un monitoreo anestésico exitoso, se deben tener en cuenta tres procesos básicos: reconocimiento temprano de alteraciones en la homeostasis, correcta interpretación de los cambios, y apropiada intervención. El primer principio, consiste en asegurar que el nivel de profundidad anestésica sea consistente con el bienestar del animal; es necesario monitorear la influencia anestésica sobre el sistema nervioso central, ya que, un animal anestesiado, está comprometido por los efectos depresivos directos de las drogas anestésicas sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio (Fish et al., 2008; Flecknell, 2009; Salas, 2014). El segundo principio se basa en la importancia de desarrollar la capacidad de reconocimiento temprano, para determinar rápidamente las causas de los problemas que se susciten, y así, poder ejecutar el apropiado tratamiento, esto incluye, también, tener conocimiento anticipado de los efectos fisiológicos de cada droga anestésica utilizada en el procedimiento (Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; Salas, 2014). El tercer principio anestésico incluye la intervención apropiada del anestesista; es importante hacer el reconocimiento a tiempo de las alertas fisiológicas, y, de esa manera, poder proveer una terapia de soporte, ajustar niveles anestésicos o administrar drogas de emergencia de ser necesario (Fish et al., 2008; Hall et al., 2001; Salas, 2014).

En el año 1994, el Colegio Americano de Anestesiólogos Veterinarios (ACVA por sus siglas en inglés) desarrolló una guía de monitoreo anestésico en pacientes veterinarios, en la cual se reconoce la posibilidad de realizar un adecuado manejo y monitoreo de los pacientes anestesiados sin el uso de equipos sofisticados (ACVA, 1995; Salas, 2014). La guía incluye pautas sobre monitoreo del sistema circulatorio, estado de oxigenación y ventilación, así como también, el uso de rangos anestésicos y entrenamiento personal adecuado (Fish et al., 2008; Salas, 2014). El objetivo de la guía es mejorar el nivel de cuidado anestésico en los pacientes veterinarios, realizando un monitoreo frecuente y

continuo de los signos vitales en el periodo peri anestésico (ACVA, 1995; Salas, 2014). Para el presente trabajo, se utilizaron pautas de manejo y monitoreo basadas en la guía del ACVA.

5.5.1 Monitorización del sistema nervioso central (SNC)

Todo procedimiento anestésico implica una alteración de la homeostasis del SNC; es decir, se producen cambios en los diferentes sistemas (cardiovascular, respiratorio, entre otros), todos ellos canalizados a través de su conexión con el SNC (Cornejo, 2015; Flecknell, 2009). Existen muchos procedimientos para los que es necesario aplicar anestésicos, por lo que la correcta evaluación del SNC, permite determinar el nivel de profundidad anestésica, siendo necesario que ésta, este acorde con el bienestar del paciente (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Seymour & Duke-Novakovski, 2007).

Un procedimiento anestésico, generalmente, implica pérdida de la conciencia, analgesia, supresión de los reflejos y relajación muscular (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Flecknell, 2009). Por lo que, para monitorizar el SNC, se debe tener en cuenta la profundidad anestésica, la cual, puede ser evaluada, mediante los reflejos palpebral y podal (Badiola, 2005; Cornejo, 2015), la posición del globo ocular (Badiola, 2005; Cornejo, 2015; Dugdale, 2010), grado de relajación muscular, pérdida de la respuesta somática (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008), entre otros. Asimismo, se debe tener en consideración la evaluación de los parámetros fisiológicos, los cuales también varían de acuerdo con el grado de profundidad anestésica (Badiola, 2005; Cornejo, 2015; Tranquili, Thurmon, & Grimm, 2007).

5.5.1.1 Profundidad anestésica.

En el año 1936, Guedel describió cinco fases de la anestesia, y años más tarde, nuevos estudios la reclasificaron en cuatro estadios (Fish et al., 2008; Kohn, Wixson, White, & Benson, 1997; Salas, 2014). Los cuales son:

- Estado I: El paciente está consciente, pero desorientado. Puede haber presencia de movimientos espontáneos y excitación voluntaria. La frecuencia cardiaca y respiratoria se mantienen dentro del rango normal.
- Estado II: Se empieza a perder la conciencia; sin embargo, el animal se encuentra en un estado de excitación involuntaria. Las pupilas se mantienen dilatadas, pero se contraen en respuesta a la luz.

- Estado III: Es el estadio de la anestesia quirúrgica. Se divide en cuatro planos
 - Plano 1: Anestesia ligera para procedimientos no dolorosos, los movimientos espontáneos ya no están presentes y las pupilas aparecen parcialmente contraídas.
 - Plano 2: Anestesia de profundidad media para procedimientos quirúrgicos leves.
 - Plano 3: Anestesia profunda, la frecuencia respiratoria es superficial y se encuentra disminuida en frecuencia, existe relajación muscular marcada.
 - Plano 4: Anestesia excesivamente profunda, las pupilas se encuentran totalmente dilatadas y no se contraen a la luz.
- Estado IV: Sobredosis de anestésicos inmediatamente antes de la muerte, comprende la parálisis medular, cese constante de la respiración y colapso circulatorio (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010; McKelvey & Wayne, 2003; Tranquili et al., 2007; Welsh, 2009).

Actualmente debido al uso de drogas y protocolos nuevos, se hace dificultoso observar una diferencia marcada entre las fases, principalmente la Fase I y la Fase II, que incluso pueden ser consideradas como un solo nivel de transición (Sawyer, 2007)(Salas, 2014).

La tarea del anestesista es asegurarse que el paciente se encuentre en la correcta fase de profundidad anestésica, correspondiente con el procedimiento que va a realizarse (Flecknell, 2009; Salas, 2014). El profesional, debe evaluar la intensidad del estímulo del sistema nervioso, observar las respuestas fisiológicas e interpretar la interacción del paciente, estímulos y anestésicos (Salas, 2014; Sawyer, 2007). Durante el procedimiento (e.g. anestesia quirúrgica) el anestesista debe graduar y evaluar frecuentemente la profundidad anestésica, debido a las diferencias en las intensidades del dolor que se presentan. Los parámetros que intervienen en la determinación de la profundidad anestésica incluyen: relajación muscular, actividad refleja, posición ocular, respuestas fisiológicas, y presencia de movimientos espontáneos (Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; Salas, 2014).

5.5.1.1.1 Relajación muscular

La evaluación de relajación muscular, se realiza midiendo el tono de la mandíbula, o, mediante movimientos de extensión y flexión de las extremidades anteriores en la articulación del codo. La elección de uno de ellos dependerá de la especie, ya que, por ejemplo, al evaluar el tono de la mandíbula se debe tener en consideración el tamaño de la mandíbula y la fuerza del músculo masetero (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; McKelvey & Wayne, 2003).

El grado de relajación muscular dependerá de la profundidad anestésica y de los fármacos empleados. Es así que, el tono muscular disminuye progresivamente, a manera que la profundidad anestésica aumenta, siendo la pérdida del tono de la mandíbula, un indicativo de anestesia profunda (Cornejo, 2015; McKelvey & Wayne, 2003; Seymour & Duke-Novakovski, 2007; Welsh, 2009). Asimismo, a pesar de que, usualmente, se desea mantener un cierto grado de tono muscular durante la anestesia, hay la necesidad de aumentar la dosis de anestésicos cuando el paciente tiende a cerrar la boca con una tracción de fuerza media (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Sawyer, 2007).

5.5.1.1.2 Actividad refleja

Los reflejos que pueden ser evaluados para determinar el grado de profundidad anestésica son, principalmente, el reflejo podal y el palpebral (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Tranquili et al., 2007), siendo el reflejo palpebral, el mejor indicador de profundidad anestésica (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Welsh, 2009); sin embargo, se debe tener en consideración que puede variar de acuerdo a cada especie (Cornejo, 2015; McKelvey & Wayne, 2003).

El reflejo palpebral es evaluado mediante la aplicación de una ligera presión en el cantus medial del ojo, o pasando suavemente el dedo por el párpado, de manera que se observa el parpadeo que se produce al realizar dicho estímulo (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; McKelvey & Wayne, 2003). Cabe mencionar que realizar repetidas pruebas, disminuye la presencia del reflejo y puede dar falsos resultados (Cornejo, 2015; Flecknell, 2009; Welsh, 2009). Asimismo, este reflejo disminuye con un incremento de la profundidad anestésica, y usualmente, se pierde al alcanzar el plano quirúrgico (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010). La ausencia de este reflejo, de acuerdo al plano anestésico en que se

encuentre, dependerá de los anestésicos empleado; ya que con algunos agentes anestésicos, como la ketamina, este reflejo se mantiene (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; McKelvey & Wayne, 2003). En especies grandes como el perro, gato, cerdo, ovino y primates, los reflejos palpebrales son fácilmente observables; perdiéndose durante el inicio de la anestesia con barbitúricos y algunas otras drogas (Longley, 2008; Salas, 2014). En otras especies, como pequeños roedores y conejos, el reflejo palpebral no se pierde hasta que el paciente se encuentre en niveles muy profundos de anestesia (Flecknell, 2009; Salas, 2014).

El reflejo podal, no es un parámetro muy sensible para la determinación de la profundidad anestésica con determinados anestésicos (agentes inhalatorios); sin embargo, es muy empleado en animales de laboratorio (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; McKelvey & Wayne, 2003). Se evalúa mediante la aplicación de presión o un pellizco en la piel entre los dedos. La presencia del reflejo de retirada en respuesta al pellizco, indica que el animal se encuentra en un plano anestésico ligero, mientras que el reflejo se pierde en el plano quirúrgico de la anestesia, o en casos de sobredosis de anestésicos (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Welsh, 2009). Por su parte, el reflejo pupilar a la luz, generalmente no es evaluado, ya que siempre se mantiene bajo anestesia (Cornejo, 2015; Tranquili et al., 2007; Welsh, 2009).

5.5.1.1.3 Posición del globo ocular

La posición de los ojos también pueden reflejar el nivel de depresión del SNC, sin embargo, se debe tener en consideración que este puede variar de acuerdo a los anestésicos empleados, la especie en evaluación, entre otros factores (Cornejo, 2015; Flecknell, 2009; McKelvey & Wayne, 2003). Es por ello, por lo que, no en todas las especies, es recomendable la evaluación de este parámetro, y es necesario estar familiarizado con la especie a evaluar (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010; Fish et al., 2008). Se sabe que, en perros y gatos, los ojos tienden a rotar ventromedialmente en los planos quirúrgicos, y se encuentran en posición central cuando la anestesia es más profunda o en planos anestésicos leves (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; Welsh, 2009). Asimismo, para poder diferenciar el plano anestésico leve o profundo, cuando la posición del globo ocular es central, es necesario evaluar el reflejo palpebral, ya que, este último,

se encuentra presente en un plano leve y desaparece en el plano más profundo (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008; Tranquili et al., 2007).

Por otro lado, el lagrimeo y el nistagmo, son considerados indicadores de planos superficiales de anestesia (Fish et al., 2008). Sin embargo, éstos no son buenos indicadores del plano anestésico, ya que varían mucho entre especies y con la aplicación de los diferentes anestésicos. Por ejemplo, pueden estar presentes con el uso de ketamina o tiletamina, por tal motivo, no pueden ser considerados como totales indicadores de profundidad anestésica, y deben ser siempre combinados con la evaluación de otros parámetros (Dugdale, 2010; Flecknell, 2009; Hall et al., 2001; McKelvey & Wayne, 2003).

5.5.1.1.4 Respuestas fisiológicas.

Diversos indicadores fisiológicos (e.g. frecuencia cardiaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria) también pueden ser utilizados para evaluar el nivel de profundidad anestésica, ya que el uso de drogas anestésicas específicas, y el estado fisiológico del paciente, pueden afectar los cambios a nivel de sistema cardiovascular y respiratorio (Fish et al., 2008; Salas, 2014). Si el paciente se encuentra en un nivel superficial de anestesia, el sistema nervioso simpático se estimula por el procedimiento doloroso, y se liberan catecolaminas, que son responsables del incremento en la frecuencia cardiaca y presión sanguínea que se observan (Longley, 2008; Salas, 2014).

Sin embargo, ocasionalmente, en un paciente con nivel superficial de anestesia y sometido a estímulos doloroso, se puede observar una disminución en la presión sanguínea y frecuencia cardiaca (Macintire, Drobotz, Haskins, & Saxon, 2006). Esta actividad se presenta casi al final del periodo anestésico cuando el plano en el que se encuentra se superficializa, y ocurre debido a un síncope vagal del paciente (Fish et al., 2008). A pesar de que pueda parecer contradictorio, en estos casos, el anestesista necesita profundizar el plano de anestesia (Dugdale, 2010). Dado a estas variaciones en las respuestas fisiológicas, no se debe generalizar sobre la relación entre la profundidad anestésica y los cambios en las constantes fisiológicas; es necesario la experiencia con técnicas anestésicas particulares y especies específicas (Flecknell, 2009).

5.5.1.1.5 Movimientos espontáneos

Los movimientos espontáneos pueden estar presentes en planos anestésicos superficiales, siendo ausente en planos más profundos (Cornejo, 2015; Seymour & Duke-Novakovski, 2007; Tranquili et al., 2007). Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede ser normal tras la administración de determinados fármacos como propofol, o protocolos que contengan opioides, lo cual, no indicaría que se encuentra en planos anestésicos superficiales. Asimismo, la ketamina puede producir hipertonicidad de los músculos, por lo que tampoco debe ser confundido un plano anestésico superficial, además, estos movimientos se diferencian de los intencionados gracias a que no ocurren en respuesta a estímulos nociceptivos. (Dugdale, 2010; Fish et al., 2008; Sawyer, 2007; Tranquili et al., 2007).

5.5.2 Monitorización de parámetros fisiológicos

El monitoreo de las constantes fisiológicas del paciente, permite reconocer y corregir tendencias anormales, en forma precoz, antes de que puedan producir un daño irreparable (Espinoza, 2006; Thurmon, Tranquilli, & Benson, 1999).

En el conejo es esencial un monitoreo anestésico cuidadoso para asegurar una apropiada profundidad anestésica, para mantener las vías aéreas despejadas y proporcionar una ventilación adecuada, mantener un soporte circulatorio, preservar la función renal y mantener la normotermia (Aeschbacher, 1995; Espinoza, 2006).

Mediciones aisladas no son de valor para establecer el estado clínico del paciente anestesiado. Es importante realizar controles basales, durante la inducción y mantenimiento de la anestesia (debe ser evaluado cada 5 minutos), registrando los valores obtenidos del monitoreo en fichas anestésicas en todos los pacientes. (Espinoza, 2006; E. Flores & Cattaneo, 2001).

5.5.2.1 Monitoreo de sistema cardiovascular (SCV).

La importancia de monitorear el sistema cardiovascular en los pacientes bajo anestesia, no sólo radica en los efectos producidos por los agentes anestésicos, sino también en la influencia que diversos procedimientos quirúrgicos y estados de salud del paciente, tienen sobre el SCV (Fish et al., 2008; Salas, 2014). Se necesita un sistema cardiovascular funcional y un sistema respiratorio en buen funcionamiento para poder hacer el monitoreo de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos (Dugdale, 2010). La evaluación de la calidad de pulso, genera un indicio aproximado del estado de la presión arterial sistémica, así como el llenado capilar en las membranas mucosas, puede indicar si la perfusión en los tejidos es la adecuada (Mancintire, Drobatz, Haskins, & Saxon, 2006). Uno de los indicadores más exactos de la función sistema cardiovascular sería el gasto cardiaco, pero, actualmente, la tecnología no permite técnicas prácticas para su medición (Sawyer, 2007). Sin embargo, se puede obtener información valiosa mediante la evaluación de la presión arterial media y el pulso, utilizando métodos directos o indirectos (Dugdale, 2010; Flecknell, 2009).

5.5.2.1.1 Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca puede ser severamente influenciada por mecanismos intrínsecos y extrínsecos, incluyéndose el grado de profundidad anestésica que puede generar cuadro de taquicardia en planos anestésicos leves, y bradicardia en planos anestésicos profundos (Fish et al., 2008; Salas, 2014; Sawyer, 2007). En conejos, la frecuencia cardiaca varía entre 200 y 240 latidos por minuto (Harris, 1994). El sistema nervioso autónomo tiene gran influencia sobre la FC, observándose, que los efectos colinérgicos y adrenérgicos, tienden a disminuir y acelerar la FC respectivamente. (Flecknell, 2009; Sawyer, 2007). Un estado de taquicardia puede ser ocasionado por un estímulo doloroso durante el procedimiento en un paciente con plano superficial de anestesia, así como por aplicación de ciertas drogas (e.g. ketamina, anticolinérgicos), estados de hipotensión, hipovolemia, hipoxia o hipertermia. (Macintire et al., 2006). Los tratamientos dependen de las causas, por ejemplo, en el primer caso, se debe profundizar el plano, mientras que en los siguientes casos, dicha maniobra resultaría contraproducente (Fish et al., 2008). El incremento en el retorno venoso es un mecanismo intrínseco para el aumento de la frecuencia cardiaca y puede provocar un estiramiento adicional en el atrio derecho; la

frecuencia cardiaca se incrementa con el fin de adecuarse al aumento de volumen sanguíneo y para prevenir la congestión (Hall et al., 2001; Sawyer, 2007). Al disminuir el gasto cardiaco (por el aumento de la frecuencia cardiaca), se producirá una pobre perfusión arterial coronaria, y, por lo tanto, un incremento en la demanda de nutrientes y oxígeno a nivel del miocárdico, pudiéndose generar una disfunción cardiaca progresiva (Macintire et al., 2006).

La bradicardia puede ser causada por el uso de drogas anestésicas (e.g. opioides, agonistas α_2 adrenérgicos), actividad refleja (e.g. intubación endotraqueal, hipertensión), hipotermia, hiperkalemia, organofosforados, carbamatos o alteraciones en la conducción cardiaca (Fish et al., 2008; Macintire et al., 2006; Salas, 2014). La influencia de la actividad refleja vagal, tiende a disminuir la frecuencia cardiaca, por tal razón, es necesario utilizar con precaución drogas anestésicas que tengan efectos sobre este mecanismo (Sawyer, 2007). La administración de anticolinérgicos, es el tratamiento de elección para bradicardias producidas por opioides, agonistas α_2 adrenérgicos y actividad refleja vagal, mientras que la bradicardia producida por hipotermia, necesita del aumento del soporte térmico para el paciente (Fish et al., 2008; Flecknell, 2009).

5.5.2.1.1.1 Auscultación

Por medio de la auscultación se pueden escuchar de manera directa o indirecta los sonidos producidos por el corazón, y de esa manera, conocer la frecuencia cardiaca, ritmo cardiaco y presencia de patologías en el corazón (Sawyer, 2007). Se pueden utilizar tres métodos para auscultación en conejos: estetoscopio precordial, estetoscopio esofágico y palpación cardiaca a través de la pared torácica (Dugdale, 2010; N. S. Lipman, Marini, & Flecknell, 1997; Salas, 2014). El método precordial se refiere al estetoscopio convencional que permite escuchar los ruidos cardiacos por ubicación de la campana en el pecho a nivel cardiaco, pero pueden presentarse limitaciones al momento del acceso en algunas especies y en la dificultad de identificación de algunas patologías (Hall et al., 2001). El estetoscopio esofágico consiste en un tubo de jebe largo con una recubierta en su extremo final y unido a un estetoscopio convencional en su extremo inicial, debiendo ser introducido vía esofágica hasta que se encuentre a nivel cardiaco; además de la frecuencia cardiaca, este método también nos permite identificar de forma temprana alteraciones en el ritmo cardiaco e intensidad de latidos. La palpación cardiaca a través

de la pared torácica consiste en sentir los latidos cardiacos a través del tacto de dicha ubicación anatómica (Dugdale, 2010; Hall et al., 2001; N. S. Lipman et al., 1997).

5.5.2.1.1.2 Pulso

La fuerza del pulso, su frecuencia y regularidad, se determinan por palpación digital de una arteria accesible (e.g. arteria femoral, arteria metatarsal, arteria auricular, arteria coccígea) (Fish et al., 2008; Salas, 2014). En la interpretación del pulso, se debe prestar atención a su intensidad y/o fuerza, ya que puede ser indicador de presión de pulso (i.e. diferencia entre presión diastólica y sistólica) (Flecknell, 2009). Un pulso de intensidad fuerte no siempre es señal de adecuada perfusión tisular (Sawyer, 2007). Un pulso débil determinado manualmente, puede ser atribuido a poca contractibilidad cardiaca, hipovolemia, taquicardia, arritmias ventriculares, diástole ventricular deficiente o pobre gasto cardiaco (Longley, 2008). El pulso debe ser medido al mismo tiempo que se está realizando la auscultación cardiaca, donde una diferencia en los tiempos indicaría presencia de arritmias cardiacas (Macintire et al., 2006; Sawyer, 2007).

5.5.2.1.1.3 Electrocardiograma (ECG)

La actividad eléctrica cardiaca puede ser monitoreada mediante electrocardiograma, y puede ser utilizado en varias especies con algunas variaciones dependiendo del tamaño del animal y su superficie (Longley, 2008; Salas, 2014). Los instrumentos diseñados para uso humano, se pueden utilizar para monitoreo en veterinaria, pero deben realizarse los ajustes necesarios, ya que en animales, la frecuencia cardiaca puede ser de 200 a 250 latidos por minutos en algunas especies (Hall et al., 2001). Actualmente, ya pueden encontrarse equipos diseñados especialmente para uso veterinario, que poseen un menor voltaje, y puede detectar frecuencias cardiacas más rápidas (Flecknell, 2009).

Se han reportado mediciones de ECG en diversas especies de animales (Reusch & Boswood, 2003). En pacientes que se encuentran bajo anestesia, pueden ocurrir alteraciones en el ECG como producto de la administración de las drogas anestésicas y analgésicas (Macintire et al., 2006). Los hallazgos hechos en los ECG, permiten al clínico realizar ajustes de los protocolos para poder llevar al procedimiento anestésico a un nivel

seguro; la información generada es crucial para el adecuado control en pacientes adultos, cardiopatas, o pacientes que anteriormente no habían manifestado ningún daño a nivel cardiaco (Sawyer, 2007).

Con el fin de favorecer el contacto en especies pequeñas como gatos, conejos o primates pequeños, se pueden utilizar electrodos pediátricos para uso humano (Fish et al., 2008). Muchos monitores de ECG indican la frecuencia cardiaca a partir de las ondas de electrocardiograma; sin embargo, estos dos valores deben ser medidos y actualizados constantemente (Macintire et al., 2006). El ECG es el único medio para establecer el diagnóstico de arritmias que pueden ocurrir a consecuencia de la anestesia y el uso de drogas anestésicas (Cantalapiedra & Cruz, 2001). Una de las mayores limitaciones del ECG, es que únicamente presenta la actividad eléctrica cardiaca y no genera ningún dato sobre el gasto cardiaco o la perfusión tisular, que son dos aspectos funcionales críticos en la actividad cardiovascular (Longley, 2008).

5.5.2.1.2 Presión sanguínea arterial (PSA)

La medición de la presión sanguínea arterial es de utilidad para determinar la funcionalidad cardiovascular durante la anestesia, ya que la mayoría de agentes anestésicos, provocan depresión de la PSA a través de sus efectos sobre el gasto cardiaco, el tono vascular y la resistencia vascular periférica (Fish et al., 2008). La presión sanguínea arterial es el producto del gasto cardiaco, capacidad vascular y volumen sanguíneo, y cualquier alteración en alguno de ellos, es usualmente compensada por los otros dos para mantener una adecuada presión de la sangre (Macintire et al., 2006). La presión pulsátil resultante del gasto cardiaco, provoca una distensión de los vasos sanguíneos que tiene un valor máximo o presión arterial sistólica (SAP), y un valor mínimo o presión arterial diastólica (DAP). La presión arterial media (MAP) (Fig. 1) es la presión promedio durante el ciclo cardiaco que ocurre mientras la sangre es empujada a través de los vasos sanguíneos (Sawyer, 2007). La presión media se puede calcular de la siguiente manera:

$$MAP = \frac{(SAP - DAP)}{3} + DAP$$

Figura 1 Cálculo de la MAP a partir de SAP y DAP (Dugdale, 2010).

Se pueden llevar a cabo métodos directos o indirectos para la medición de la presión sanguínea. Los métodos directos son invasivos y requieren cateterización arterial, pero pueden aplicarse fácilmente en especies grandes (Cantalapiedra & Cruz, 2001). El abordaje arterial se puede realizar de dos maneras: exposición quirúrgica de la arteria, o punción percutánea (Flecknell, 2009). Se puede utilizar la arteria femoral o la arteria metatarsal para la cateterización, que debe realizarse de forma aséptica, y se debe aplicar analgésicos (e.g. lidocaína) con el fin de minimizar el dolor y reducir el reflejo de vasoespasmo (Macintire et al., 2006). La arteria femoral es utilizada en conejos, cerdos y primates, mientras que la arteria central de la oreja, también puede ser utilizada en conejos y ovinos (Hall et al., 2001). La ventaja del método invasivo es el proveer una rápida indicación de cambios en la presión y un registro exacto de la presión sanguínea (Sawyer, 2007).

La presión arterial puede ser evaluada mediante métodos directos e indirectos. Los métodos directos son invasivos y requieren cateterización arterial, que resulta casi imposible de realizar en pequeñas especies (Cornejo, 2015; Seymour & Duke-Novakovski, 2007; Tranquili et al., 2007). Los métodos indirectos, los cuales incluyen los métodos pletismográfico, oscilométrico y doppler (Badiola, 2005), son no invasivos y son muchas veces fáciles de realizar; sin embargo, no resultan tan precisos como los directos, y se debe tener en consideración los diferentes factores que pueden afectar sus valores (Badiola, 2005; Flecknell, 2009).

En conejos, los rangos fisiológicos de las presiones son las siguientes: presión arterial sistólica (SAP) de 90-130mmHg (media 110), presión arterial diastólica (DAP) de 60-90mmHg (80) y presión arterial media (MAP) de 90mmHg. (Harris, 1994).

5.5.2.1.3 Perfusión sanguínea

La evaluación de la perfusión sanguínea se realiza teniendo en cuenta el color de las membranas mucosas, el tiempo de llenado capilar (TLC), y la presión sanguínea; sin embargo, no se debe individualizar los parámetros ya que están estrechamente relacionados (Hall et al., 2001). Cuando se tiene una presión arterial media elevada no se garantiza una adecuada perfusión sanguínea, ya que, en el caso de una hipertensión por estímulos quirúrgicos durante la anestesia, el gasto cardiaco disminuye, se produce vasoconstricción y se altera la perfusión (Flecknell, 2009). Para la medición del TLC, se presiona digitalmente la membrana mucosa (e.g. oral, genital) de tal manera que se produzca un blanqueamiento, y luego, se libera la presión permitiendo que regrese a su condición anterior; el tiempo que sucede hasta que recupere el color inicial se conoce como TLC (Welsh, 2009). Se considera normal un tiempo menor a 2 segundos (Macintire et al., 2006).

En la evaluación, se debe tener en cuenta que existe una gran influencia de tono vasomotor arteriolar, y, por lo tanto, cualquier condición que estimule vasoconstricción producirá una ampliación en el tiempo de llenado capilar a pesar que la perfusión sanguínea sea la adecuada (Fish et al., 2008). La hipotermia, dolor, y drogas vasoconstrictoras (e.g. medetomidina, xylazina), pueden provocar un aumento en el TLC por vasoconstricción (Hall et al., 2001; Macintire et al., 2006). Un cambio en el color de las mucosas puede ser indicativo de una falla circulatoria progresiva, pero no necesariamente de una alteración en la perfusión sanguínea (Flecknell, 2009). El color debe ser rosado, aunque puede encontrarse variaciones según especies (e. g. gatos y bovinos tienen mucosas más pálidas que otras especies) (Welsh, 2009). Dentro de las coloraciones observables se encuentran: color azulado, indicador de hipoxemia o metahemoglobinemia; color rosado intenso, que indica vasodilatación, hipertermia o sepsis; y palidez, que indica anemia y vasoconstricción (Fish et al., 2008; Sawyer, 2007).

5.5.2.2 Monitoreo de sistema respiratorio

5.5.2.2.1 Frecuencia respiratoria

La evaluación de la frecuencia respiratoria, así como su profundidad y ritmo, es necesaria para asegurar una sedación adecuada para el animal, siendo esta en conejos de 32-65

respiraciones/minuto (media 35-56) (Cantalapiedra & Cruz, 2001; Harris, 1994). Además, esta se debe evaluar de acuerdo a la condición de cada paciente, siendo por observación de los movimientos de la caja torácica, en pacientes con respiración voluntaria, y por observación del llenado o vaciado de la bolsa de reservorio de aire, en pacientes intubados (Flecknell, 2009; Longley, 2008; Salas, 2014). Asimismo, se puede emplear un estetoscopio esofágico o esofagoscopio para escuchar los sonidos respiratorios; sin embargo, en animales de tamaño pequeño, suele ser dificultoso escuchar las respiraciones (Dugdale, 2010).

Otro de los métodos para la evaluación respiratoria, es el uso de termostatos para la determinación de frecuencia respiratoria y apneas, los cuales son conectados a los tubos endotraqueales o colocados frente a la nariz del paciente (Hall et al., 2001). La función del termostato es medir la diferencia de temperatura entre los gases inspirados y espirados, y generar una señal digital con la capacidad de reproducir sonidos que varían en intensidad y entonación de acuerdo a la respiración del animal (Longley, 2008). En casos de detectar una constancia en la temperatura de los gases inspirados y espirados, el dispositivo emitirá una alarma (Dugdale, 2010; Hall et al., 2001).

La FR puede disminuir tras la aplicación de la mayoría de fármacos anestésicos, o al alcanzar mayor profundidad anestésica (Cornejo, 2015; Dugdale, 2010; Welsh, 2009). El aumento de la FR (taquipnea), puede estar relacionado a la hipoxia, siendo necesario tomar medidas que mejoren la oxigenación (Dugdale, 2010; Seymour & Duke-Novakovski, 2007).

5.5.2.2.2 Pulsioximetría

El pulsioxímetro es un dispositivo que nos permite la medición no invasiva de la saturación de la hemoglobina con oxígeno (SpO₂) en la sangre arterial, pudiendo ayudar, en algunos casos, a conocer el estado del intercambio gaseoso a nivel pulmonar, y la oxigenación de la sangre (Salas, 2014; Seymour & Duke-Novakovski, 2007). La medición de la saturación de oxígeno se basa en la diferencia de la absorbancia de cada uno de los elementos involucrados en el lugar de posicionamiento del sensor, que debe ser ubicado en zonas desprovistas de pelo y despigmentadas (i. e. lengua, vulva, prepucio, pabellón de oreja, dedo) (Welsh, 2009). El sensor del Pulsioxímetro, que posee una parte transmisora y otra receptora, se ubica sobre un lecho arterial pulsátil para transiluminar

con luz roja (660 nm) e infrarroja (940 nm) (Flecknell, 2009). De ésta manera, el software del dispositivo detecta la absorbancia de la luz infrarroja por la hemoglobina oxigenada frente a la absorbancia de la luz roja por la hemoglobina reducida (Fig. 2), calculando una razón entre ellas, y representando en cifras el porcentaje de hemoglobina saturada con oxígeno (William Muir, Hubbell, & Bednarski, 2008; Seymour & Duke-Novakovski, 2007).

La absorbancia de la luz tiene un componente pulsátil resultante de la llegada cíclica de la sangre arterial al tejido, y los cambios de volumen sanguíneo en cada pulso, utilizando ésta máxima absorbancia, para calcular la frecuencia cardiaca (Cantalapiedra & Cruz, 2001). El microprocesador distingue el componente pulsátil de la sangre arterial, del componente no pulsátil de la absorbancia de los tejidos, venas y capilares (Seymour & Duke-Novakovski, 2007). Valores de saturación de hemoglobina con oxígeno mayores a 90% son aceptables, estando muy relacionado a la presión de oxígeno en la arteria y el pH sanguíneo (Sawyer, 2007).

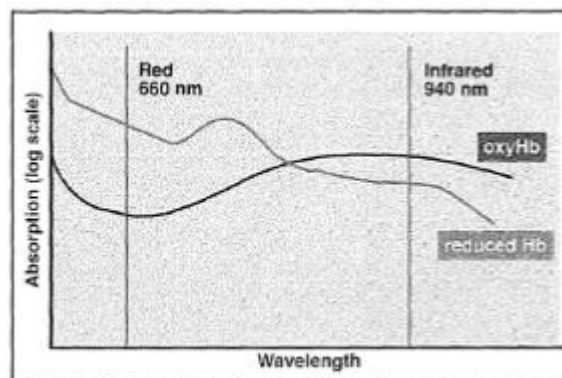


Figura 2. Absorbancia de luz de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida (Seymour & Duke-Novakovski, 2007).

Al igual que otros dispositivos de monitoreo externo, el pulsioxímetro realiza las mediciones en condiciones ideales, por lo tanto, los valores pueden mostrarse erróneos bajo ciertas circunstancias (Cantalapiedra & Cruz, 2001). La vasoconstricción periférica (e.g. producida por hipotermia o aplicación de agonistas α_2 adrenérgicos), o la hipoperfusión local (e.g. producida por compresión continua), son causas de valores bajos erróneos, y, la presencia de carboxihemoglobina o metahemoglobina en sangre (i.e. hemoglobina no disponible para unión a oxígeno), son causa de valores falsos elevados (Flecknell, 2009; Macintire et al., 2006). Los movimientos corporales (i.e. producidos durante la recuperación de la anestesia), el grado de luz ambiental, y la pigmentación de

la piel, también pueden influir en los valores de SpO₂ (Welsh, 2009). Algunos dispositivos más sofisticados, pueden mostrar además, una onda pletismográfica que indica la fuerza pulsátil en el lecho arterial, de tal manera que una onda regular confirma la validez de los valores mostrados por el dispositivo (Sawyer, 2007).

5.5.2.2.3 Capnografía

La capnografía brinda un monitoreo no invasivo de la evolución de los niveles de CO₂ en el aire espirado del individuo, en función del tiempo transcurrido (Cantalapiedra & Cruz, 2001; Pauta Gálvez, 2015).

La concentración de CO₂ al final de la espiración (ETCO₂) se relaciona estrechamente con el contenido de CO₂ en la sangre arterial (PaCO₂), con lo cual, se puede hacer un estimado del consumo de O₂, PaCO₂, y el gasto cardiaco. Por lo tanto, la producción de CO₂, es directamente proporcional al consumo de O₂, y el volumen de CO₂ espirado, es directamente proporcional al gasto cardiaco (Cantalapiedra & Cruz, 2001).

La capnografía se basa en la absorción de luz infrarroja por las moléculas de CO₂ en la respiración del paciente. El capnógrafo incorpora una sonda compacta, que se encuentra entre el tubo endotraqueal y el sistema de respiración del paciente, y un analizador. Hay dos tipos de analizadores: el de flujo central, que mide el CO₂ directamente entre el paciente y el sistema respiratorio; y el de flujo lateral, que desvía continuamente un cierto volumen del aire espirado mediante un tubo de escaso calibre hacia el monitor principal (Cantalapiedra & Cruz, 2001; Flaherty & Musk, 2005).

El ETCO₂ espirado en animales con respiración adecuada, debe ser de 35 a 45 mmHg. Valores de ETCO₂ espirado mayores a 45 mmHg, indican hipercapnia e hipoventilación, desencadenando episodios hipóxicos en el paciente, y, valores menores de 35mmHg, indican hipocapnia e hiperventilación. (Flaherty & Musk, 2005; Eva. Rioja, 2013).

Muy aparte del valor que nos brinda el capnógrafo, el capnograma nos brinda información de que el paciente está correctamente intubado y ventilado. El capnograma normal se divide en 5 fases: la fase 0, la fase I, la fase II, la fase III y la fase IV. La fase 0, que corresponde al periodo inspiratorio y se corresponde con la línea base (A-B); la fase I, continuación de la fase inspiratoria y corresponde a la espiración del volumen del aire contenido en el espacio muerto anatómico (sin CO₂); la fase II, representa la eliminación creciente del CO₂, es la rama ascendente de la curva capnográfica (B-C); la fase III, es la

fase de meseta espiratoria (C-D), normalmente tiene una pequeña pendiente ascendente que representa una pequeña diferencia en la gradiente V/Q, el punto D, al final de la curva, indica el valor de CO₂; la fase IV, corresponde a la abrupta disminución de CO₂ debida a la inspiración del gas fresco (D-E) (Otero, 2012).

El capnograma muestra dos ángulos: Angulo alfa (α) y Angulo beta (β). El ángulo alfa es generalmente de 110°, detecta obstrucciones en la vía aérea y cuanto más grande sea el desequilibrio de la gradiente V/Q, más afectará la fase III, y, consecuentemente, el ángulo alfa. El ángulo beta es normalmente de 90° y nos indica el grado de reinhalación de CO₂ (Otero, 2012).

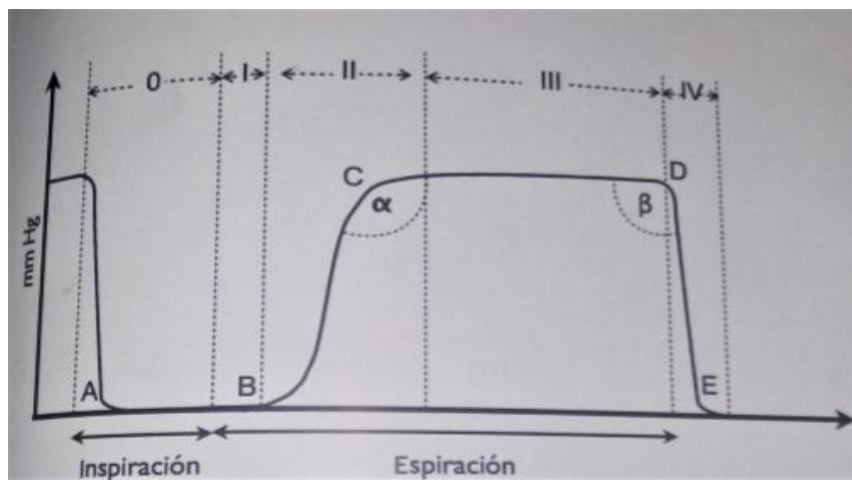


Figura 3. Elementos del capnograma (Otero, 2012).

La combinación de la capnometría y la oximetría de pulso, permite detectar más eficientemente los episodios de hipoxia en el paciente (Eva. Rioja, 2013).

5.5.2.2.4 Análisis de gases arteriales

Es el método más eficiente para la evaluación de la presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), pH sanguíneo y equilibrio ácido-base (Flecknell, 2009; Salas, 2014; Sawyer, 2007). Los cambios en la temperatura corporal del animal pueden alterar los resultados, debido a que el dispositivo de evaluación, aplica factores de corrección en base a la temperatura detectada (Longley, 2008). También, se podría realizar el análisis en sangre venosa, sin embargo, los valores son menos fiables

ya que están influidos por la función cardíaca y la circulación periférica (Cantalapiedra & Cruz, 2001; Macintire et al., 2006).

Los analizadores de gases arteriales pediátricos, pueden trabajar con muestras tan pequeñas como 0,1 ml, lo cual representa una ventaja para el uso en animales pequeños, sin embargo, puede ser dificultosa la obtención de la muestra de sangre arterial (Dugdale, 2010; Longley, 2008). También, se ha reportado el uso de monitores transcutáneos para la evaluación de concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono, los cuales representan un método no invasivo de monitoreo continuo (Flecknell, 2009; Hall et al., 2001). Este método ha sido utilizado en pequeños roedores, ovejas y conejos (Sahbie et al., 2006).

5.5.2.3 Termorregulación

En condiciones normales, la temperatura corporal en conejos se encuentra por lo general en un rango entre 38 - 40°C (Harris, 1994). La mayoría de los agentes anestésicos utilizados (e.g. agonista α_2 adrenérgicos, fenotiazinas), provocan depresión en el mecanismo hipotalámico termorregulador, predisponiendo al animal a desarrollar hipotermia (Longley, 2008; Salas, 2014; Sawyer, 2007). Si la vasoconstricción se inhibe, eliminándose uno de los mecanismo para conservar el calor, el individuo perderá el calor con más facilidad (Hall et al., 2001). Asimismo, el efecto de los agentes anestésicos sobre el sistema nervioso, disminuye la capacidad de éste para responder a los cambios de temperatura; observándose así una posible prolongación del tiempo de recuperación por enlentecimiento metabólico (Longley, 2008; Macintire et al., 2006).

Los pacientes más afectados, son las especies más pequeñas, debido a que poseen una superficie muy grande con respecto a peso corporal, y pueden tener grandes pérdidas de calor en cortos periodos de tiempo (i.e. menos de 30 minutos desde el inicio de la anestesia) (Fish et al., 2008; Sawyer, 2007). La pérdida de calor, además, se incrementa por la exposición a salas quirúrgicas de ambientes amplios y fríos, ubicación del paciente sobre superficies frías, remoción de pelo, limpieza dérmica con soluciones frías y mantenimiento con fluidos que no han sido temperados (Hall et al., 2001). Aunque poco común, se puede observar hipertermia en algunos pacientes que han sido ubicados sobre mantas calefactoras o bolsas de agua caliente (Sawyer, 2007).

Se tienen diversos métodos para evaluar la temperatura, que van desde dispositivos internos, hasta dispositivos externos (Flecknell, 2009). El termómetro esofágico, mide adecuadamente la temperatura, se debe ubicar en la parte baja del esófago, a la altura del

corazón, para evitar los efectos refrigerantes de los gases respiratorios en las vías superiores, y poder tener una temperatura interna más cerca a la realidad (Fish et al., 2008). La toma de temperatura rectal se puede realizar con termómetros digitales o de mercurio, siendo más recomendables los primeros debido a que los de mercurio tienen un límite de temperatura inferior de 35°C (Flecknell, 2009; Longley, 2008). Como desventaja del uso de termómetros rectales, se menciona la necesidad continua de la toma de temperatura y los cambios de calor más lentos en el recto comparados con una ubicación interna (Sawyer, 2007). La evaluación de temperatura en la membrana timpánica, o sobre la superficie de la piel, también son alternativas que pueden utilizarse (Hall et al., 2001).

La hipotermia puede ser minimizada mediante la ubicación del paciente en ambientes cálidos y entregando soporte térmico antes, durante y después del procedimiento (Longley, 2008; W Muir, Hubbell, Bednarski, & Skarda, 2008). Entre las alternativas mencionadas se encuentran las mantas eléctricas o bolsas de agua, debiendo tener precaución con el uso de las primeras para evitar problemas de quemaduras graves y episodios de hipertermia (Fish et al., 2008). En algunas especies, sea han reportado episodios de hipertermia maligna, que se puede manifestar por incremento en la producción de CO₂, aumento de la frecuencia y profundidad respiratoria, o rigidez muscular en los miembros (Macintire et al., 2006).

5.6 Periodo de inducción

La inducción anestésica, consiste en el paso de un estado de consciencia a un estado de anestesia mediante la acción de fármacos anestésicos administrados por vía enteral, parenteral o inhalatoria.

En todas las especies de laboratorio, el inductor anestésico puede administrarse por vía parenteral: en roedores se utiliza preferentemente la vía IP, mientras que en el resto de las especies de mayor tamaño se emplean las vías IV e IM. La vía SC no es recomendable, ya que presenta una elevada variabilidad en la absorción del fármaco y, por tanto, en su efecto. La vía inhalatoria es otra vía adecuada, y probablemente más eficaz en roedores con los actuales agentes anestésicos halogenados (halotano, isoflurano), que sus alternativas inyectables.

Muchos de los fármacos empleados en la inducción anestésica, pueden ser administrados con posterioridad para mantener la anestesia durante todo el tiempo que requiera el procedimiento. También se combinan técnicas de administración de anestésicos por diferentes vías, normalmente la vía inhalatoria y la intravenosa (Álvarez, 2007).

5.7 Periodo de mantenimiento

Durante el periodo de mantenimiento anestésico, la colocación de un tubo endotraqueal a través del cual el animal ventile, y el mantenimiento de un catéter o aguja insertado en una vena para la administración de fármacos o fluidos, es una de las medidas preventivas más recomendables durante una anestesia. A ambos procedimientos se les conoce como vía aérea permeable y vía venosa permeable. Su conveniencia radica en que la mayoría de las complicaciones observadas durante la anestesia afectan a los sistemas respiratorio y cardiovascular, permitiendo actuar rápidamente (Álvarez, 2007).

En roedores y conejos, la dificultad que representa la intubación endotraqueal, impide que se realice este procedimiento de forma habitual. En animales de mayor tamaño, como en perros, cabras u ovejas, este procedimiento puede realizarse con facilidad, requiriendo cierta práctica en el gato y, especialmente, en el cerdo. Todos los animales han de ventilar una mezcla enriquecida de oxígeno, es decir, superior al 21% contenido en el aire. El mínimo recomendable es un 30%, pero normalmente se emplea el 100%. Los animales no necesitan estar intubados para ventilar una mezcla rica en oxígeno, siendo suficiente una sencilla mascarilla que cubra la entrada de las vías aéreas. La hiperoxigenación durante la anestesia contrarresta la depresión respiratoria que producen los fármacos anestésicos, y permite un margen más amplio de maniobra frente a la aparición de complicaciones: se dispone de más tiempo antes de que aparezcan daños irreversibles provocados por la hipoxia de los tejidos (Álvarez, 2007).

La implantación de una vía venosa permeable sigue una pauta similar. En los roedores la dificultad de obtener y mantener una vía venosa, en relación con la incidencia real de complicaciones, relega su utilización a situaciones donde es realmente necesario. En animales de mayor tamaño, la cateterización de una vena es mucho más fácil y constituye la técnica más habitual. La vía venosa permeable permite realizar un mantenimiento del aporte de fluidos durante la anestesia del orden de 10 ml/kg/h de una solución fisiológica, como la solución salina 0.9%, el ringer lactado o la solución glucosada al 5%. Este aporte

de líquido también permite contrarrestar parcialmente la depresión cardiovascular provocada por la mayoría de los anestésicos. Otra ventaja añadida es la posibilidad de administrar fármacos por esta vía, especialmente en situaciones de emergencia. La aparición de una depresión cardiovascular grave requiere la administración urgente de fluidos y fármacos presores (dopamina, dobutamina). La ausencia de una vía permeable en estas situaciones, complica considerablemente el tratamiento porque el tono venoso está muy disminuido y resulta más difícil canalizar una vena (Álvarez, 2007).

Otro componente del mantenimiento anestésico, y que es de gran importancia, es la documentación de los datos obtenidos durante el proceso anestésico, ya que nos permite tener una referencia en los próximos eventos que se realicen. Éstos deben incluir los datos del animal, fármacos y dosis empleadas, parámetros fisiológicos y las observaciones que incluyen las dificultades que se presentaron durante el proceso anestésico (Álvarez, 2007).

5.8 Periodo de recuperación

Es el paso del período de inconsciencia producido por la anestesia al de consciencia. De forma óptima, el animal se recupera de la misma recobrando la consciencia una vez que el procedimiento ha finalizado. Esta recuperación debe ser gradual y libre de excitación permitiendo que el animal recobre su situación fisiológica lo antes posible. El período de sueño que sigue a la anestesia quirúrgica, puede considerarse un efecto beneficioso, ya que el animal se encuentra al margen de la agresión que supone la anestesia y la cirugía. Si este período se prolonga, constituye una fuente de complicaciones por la falta de vigilancia que normalmente puede proporcionar el investigador a los animales. Mientras el período de anestesia quirúrgica en la rata puede durar entre 20 y 50 minutos con la mayoría de los agentes inyectables, el período de sueño puede prolongarse entre 120 y 300 minutos tras una única dosis. El sueño provocado por un exceso de anestésico, normalmente cuando el fármaco se administra por las vías IM, IP o SC, favorece el mantenimiento de la depresión cardiovascular y respiratoria y, en animales pequeños, impide una correcta regulación de la temperatura corporal. La hipotermia es la complicación más frecuente durante la anestesia, y una de las causas más comunes de retraso de la recuperación de la anestesia y, probablemente, de mortalidad postoperatoria. Aunque la administración de calor en el período intraoperatorio y postoperatorio debería

ser habitual en animales pequeños, tanto más cuanto menor sea el animal, resulta recomendable utilizar aquellos anestésicos o combinaciones anestésicas que no prolonguen excesivamente el período de sueño. La anestesia inhalatoria o intravenosa con propofol, o el empleo de fármacos antagonizables, son técnicas que pueden reducir considerablemente el período de recuperación. La mejor forma de facilitar una recuperación sin incidentes, es la aplicación de un analgésico postoperatorio (Álvarez, 2007).

5.9 Farmacología de los anestésicos usados en conejos

Muchos reportes científicos describen la anestesia en conejos; sin embargo, pocos son los estudios que evalúan los efectos fisiológicos termo cardiorrespiratorios de los fármacos utilizados. Generalmente, se utilizan combinaciones farmacológicas, que incluyen anestésicos gaseosos como isoflurano, un anestésico disociativo, solo o en combinación con agonistas α_2 adrenérgicos, opioides, benzodiazepinas o fenotiazinas. (Álvarez, 2007).

5.9.1 Anestésicos disociativos

El término “disociativo”, introducido por Corsen y Domino, en 1966, describe un estado único de anestesia en el que los sujetos se encuentran con profunda analgesia mientras se produce una desconexión del sujeto con su medio ambiente (Crowell-Davis & Murray, 2006). Esta desconexión se produce a partir de la depresión de la corteza cerebral (sistema talamocortical) y estímulo de los sistemas límbicos y reticular (Welsh, 2009).

Los tres agentes disociativos de interés en Medicina Veterinaria incluyen la fenilciclidina, la tiletamina y la ketamina (en orden descendente de potencia), aunque en la actualidad se emplean sólo tiletamina y ketamina (Adams, 2001; Laredo & Cantalapiedra, 2001). Siendo la ketamina, el más ampliamente empleado en animales de compañía y fauna silvestre (Cornejo, 2015; Fish et al., 2008).

5.9.1.1 Clorhidrato de ketamina

Ketamina es un anestésico derivado de la ciclohexamina, ampliamente empleado en diferentes especies, ya que permite una inmovilización confiable; sin embargo, presenta varias desventajas, entre ellas no poseer un antagonista que puede ser aplicado en caso se presenten problemas durante algún procedimiento, puede generar cuadros de alucinaciones y catalepsia, entre otros (Cornejo, 2015; Cornick-Seahorn, 2001; Welsh, 2009).

5.9.1.1.1 Características fisicoquímicas

Químicamente, la ketamina es designada como 2-(o-clorfenil)-2-(metilamina)-ciclohexanona, y tiene un peso molecular de 237.7 Da. Es un polvo blanco, cristalino, hidro y liposoluble, derivado de la fenilciclidina. Es una solución ácida (pH 3.5 a 5.5), lo que lo hace doloroso a la inyección (Adams, 2001; Sumano & Ocampo, 2006; Welsh, 2009).

La ketamina posee dos enantiómeros denominados S(+) ketamina (1-ketamina, isómero levógiro) y R(-) ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro), estos dos isómeros difieren en sus efectos farmacológicos; S(+) ketamina es 2 a 4 veces más potente que R(-) ketamina y, también es menos psicoactivo. La ketamina es empleada clínicamente como una mezcla racémica 1:1 de los dos isómeros (Arcusa, 2005; Cornejo, 2015; Dugdale, 2010).

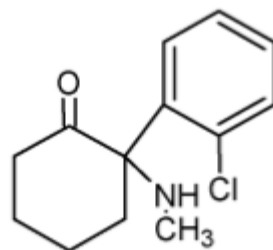


Figura 4. Estructura química de ketamina (Adams, 2001).

5.9.1.1.2 Farmacodinámica.

La ketamina ejerce su acción mediante el bloqueo no competitivo de los receptores NMDA (Nmetil-D-aspartato), de esta manera evita la unión de neurotransmisores excitatorios del SNC, y del asta dorsal de la médula espinal, tales como glutamato, glicina o NMDA (Arcusa, 2005; Hirota & Lambert, 1996).

El receptor NMDA es un pentámero con diferentes sitios de unión para neurotransmisores, iones y fármacos. Uno de estos sitios de unión, es el receptor fenciclidina (PCP), que normalmente se encuentra ocupado por iones de Mg^{2+} y es desplazado por glutamato y glicina para producir ingreso de Ca^{2+} , lo que conduce a la despolarización. Sin embargo, cuando la ketamina se une de manera estereoselectiva, evita la entrada de iones de Ca^{2+} o Na^{+} , y así, la despolarización de la membrana y la transmisión del impulso nervioso. De esta manera se producen sus efectos analgésicos y anestésicos. El bloqueo de los receptores es tiempo, concentración y frecuencia de estimulación dependiente (Arcusa, 2005; Fish et al., 2008; Sinner & Graf, 2008).

Los isómeros de ketamina, actúan uniéndose al mismo lugar; sin embargo, S(+) ketamina tiene entre 3 a 4 veces más afinidad que R(-) (Geisslinger et al., 1993; Sinner & Graf, 2008). Por otro lado, la ketamina también ejerce su acción mediante unión a receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos, opioides y canales de Ca^{2+} voltajes dependientes (Arcusa, 2005; Cornejo, 2015; J. Cruz, Giraldo, Fernández, & Tovar, 2009).

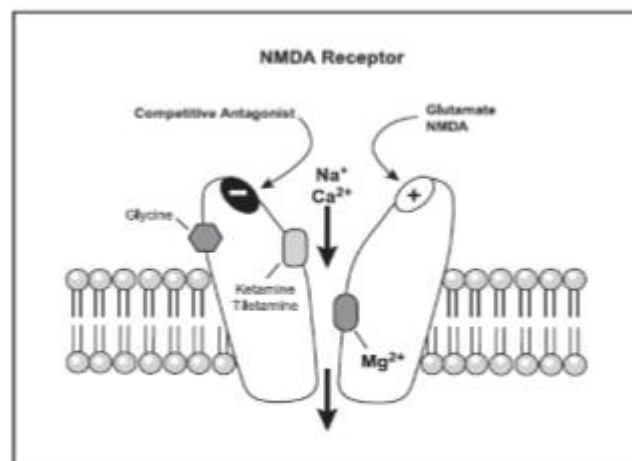


Figura 5. Esquema de receptor NMDA y sitio de unión de ketamina (Florez, Armijo, & Mediavilla, 1997).

5.9.1.1.3 Farmacocinética

Los primeros efectos tras la administración IM de ketamina se observan a los 2-5 minutos, la concentración máxima es alcanzada a los 10 a 15 minutos, y la duración de la anestesia es dosis dependiente, pudiendo variar entre 30 y 90 minutos (Maddison, Page, & Church, 2008; Tranquili et al., 2007). La biodisponibilidad tras la administración IM es de aproximadamente 93%, y su unión a proteínas puede variar ampliamente entre especies, siendo desde 12 hasta 47% (Graf, Vicenzi, Martin, Bosnjak, & Stowe, 1995; López & Sánchez, 2007). La ketamina atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, llegando al cerebro y a otros tejidos altamente vascularizados. Posteriormente, se redistribuye al tejido muscular y tejidos pobres en grasa, y, finalmente, llega al tejido adiposo. En este último permanece parte del fármaco, por lo que la administración de múltiples dosis, contribuyen en su acumulación y con ello pueden ocurrir tiempos prolongados de recuperación (Arcusa, 2005; Maddison et al., 2008).

El metabolismo de la ketamina es llevado a cabo por los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo la vía del citocromo P-450 la principal para la N-demetilación de la ketamina que forma la norketamina, la cual es de 1 a 6 veces menos potente que la ketamina, y es detectada a los 5 minutos de su administración (J. Cruz et al., 2009). La norketamina es hidroxilada formándose hidroxinorketamina, que aparece a los 15-20 minutos, posteriormente se forman compuestos más hidrosolubles que se excretan por la orina, y que pueden ser detectados hasta por 3 días siendo mínimas las cantidades de metabolitos hallados en la orina (Arcusa, 2005; Sinner & Graf, 2008; Tranquili et al., 2007). Es por ello que disfunciones hepáticas pueden prologar el tiempo de acción de ketamina (Cornejo, 2015; Maddison et al., 2008).

5.9.1.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

La ketamina induce un estado denominado “anestesia disociativa”, caracterizado por una “desconexión” del paciente con su medio (J. Cruz et al., 2009; Miyasaka & Domino, 1968), en el cual, el individuo parece estar en un estado cataléptico, los ojos permanecen abiertos, se mantiene el reflejo corneal y pupilar, y aparece nistagmo (López & Sánchez, 2007; Riviere & Papich, 2009). La “disociación” producida por ketamina, parece tener su acción a partir de la depresión de la función neuronal en zonas de la corteza y el tálamo,

a la vez que estimula de forma simultánea zonas del sistema límbico, incluido el hipocampo (Dugdale, 2010; Miyasaka & Domino, 1968), generando de esta manera una desorganización funcional del SNC (Arcusa, 2005). Sin embargo, en primates no humanos, la ketamina parece no inducir mayores alteraciones en el patrón electroencefalográfico (EEG) (Adams, 2001).

Se han realizado múltiples estudios sobre el efecto de ketamina sobre la presión intracraneal, presentando resultados controversiales. Los primeros estudios realizados mencionan un incremento de la presión intracraneal, consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo arterial, aumento de la tasa metabólica cerebral, o dilatación directa de las arterias cerebrales (Arcusa, 2005; Pfenninger, Dick, & Ahnefeld, 1985; Schwedler, Miletich, & Albrecht, 1982). Sin embargo, estudios realizados posteriormente demostraron que bajo condiciones controladas de ventilación, la ketamina no aumenta la presión intracraneal (Mayberg, Lam, Matta, Domino, & Winn, 1995; Schwedler et al., 1982; Wang et al., 2014). Asimismo, Friesen y Honda, en 1987, observaron disminución de la presión intracraneal y del flujo sanguíneo arterial, haciendo uso conjunto con anestésicos inhalatorios. En resumen, los efectos de la ketamina dependen mucho de la presencia o ausencia de ventilación controlada, el uso conjunto con anestésicos u otros agentes, así como el estado del paciente (Mayberg et al., 1995).

La ketamina ejerce efectos neuroprotectivos, probablemente relacionado a su unión a los receptores NMDA, inhibiendo así, el efecto neurotóxico de glutamato (Sinner & Graf, 2008; Wang et al., 2014).

En humanos, el despertar con ketamina, produce reacciones indeseables tales como delirio, experiencias cercanas a la muerte y alucinaciones. Estas reacciones psicológicas adversas son desconocidas en animales. Sin embargo, en algunos estudios, se observó animales que presentaban vocalizaciones y disturbios motores en el período de despertar. Asimismo, parece que la premedicación, o utilización conjunta con otros fármacos, como benzodiazepinas, disminuye la incidencia de estos efectos indeseables (Arcusa, 2005; Cornejo, 2015; Welsh, 2009).

5.9.1.1.5 Efectos cardiovasculares

La ketamina tiene un efecto depresor directo sobre el miocardio (inotropismo negativo) relacionado al bloqueo de los canales dependientes de calcio. Sin embargo, también tiene

un efecto estimulante al actuar sobre el sistema nervioso simpático, ya sea directamente estimulando los centros adrenérgicos centrales, o indirectamente inhibiendo la recaptación neuronal de catecolaminas en el músculo esquelético y liso (J. Cruz et al., 2009; Graf et al., 1995). Este efecto fue demostrado midiendo las concentraciones en plasma de norepinefrina y epinefrina, las cuales aumentan transitoriamente después de la administración de ketamina (Greene, 2002).

Los efectos cardiovasculares de la ketamina se asemejan a la estimulación nerviosa simpática (Geisslinger et al., 1993; Maddison et al., 2008), acción causada por los efectos mencionados en el párrafo anterior. La ketamina incrementa la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, presión aórtica media, presión arterial pulmonar y presión venosa central; sin embargo, tiene un efecto variable sobre la resistencia vascular (Adams, 2001; López & Sánchez, 2007). El estímulo cardiovascular inducido por la ketamina puede ser atenuado con la administración de tranquilizantes o sedantes, siendo las benzodiacepinas (diazepam, midazolam) los que tienen un efecto más eficaz (J. Cruz et al., 2009; Greene, 2002). Diferentes autores mencionan la acción antiarrítmica que posee la ketamina (Adams, 2001; Maddison et al., 2008); sin embargo, este efecto sigue siendo controvertido (Greene, 2002).

5.9.1.1.6 Efectos respiratorios

La ketamina por lo general induce una mínima depresión respiratoria asociada a su unión a receptores opioides (J. Cruz et al., 2009; Dugdale, 2010; Recich & Silvay, 1989). El grado de esta depresión depende de la dosis administrada, así como de la administración conjunta con otros agentes anestésicos y/o sedantes. Se ha observado leve depresión con benzodiacepinas, y moderada a severa depresión con agonistas α -2 adrenérgicos, opioides o anestésicos inhalatorios (J. Cruz et al., 2009; Maddison et al., 2008).

Muchos autores señalan que la ketamina produce un patrón apneústico de la respiración, caracterizado por una prolongada pausa al final de la inspiración, y una corta pausa al final de la espiración (Dugdale, 2010; Riviere & Papich, 2009). Sin embargo, durante el patrón apneústico, no se ha observado cambios en los niveles normales de CO₂ (Arcusa, 2005; J. Cruz et al., 2009; Sinner & Graf, 2008).

La ketamina tiene una importante acción sobre el músculo liso traqueal, induciendo broncodilatación, cuyo mecanismo principal se debe a la inhibición en la recaptación de

catecolaminas circulantes, aumentando la concentración plasmática de éstas (Arcusa, 2005; Brown & Wagner, 1999; Greene, 2002). Algunos autores mencionan que también se puede deber a una acción antagonista sobre el nervio vago (Sinner & Graf, 2008).

Los reflejos faríngeo y laríngeo, son mantenidos (Hall et al., 2001). Asimismo, la ketamina aumenta la secreción salival y bronquial, debido a estos efectos, existe el riesgo de aspiración bronquial, por lo que es recomendable un manejo cuidadoso de las vías aéreas. Al respecto, algunos autores sugieren el uso de anticolinérgicos para disminuir este riesgo; sin embargo, su uso puede ser contraproducente (Arcusa, 2005; Greene, 2002).

5.9.1.1.7 Efectos en la termorregulación.

Existen pocos estudios sobre el efecto de la ketamina sobre la temperatura, y estos han sido realizados en humanos y en ratas, los cuales indican una tendencia a la hipotermia; esto se debería a una baja en la producción de calor y/o aumento en la pérdida del mismo, probablemente por un efecto de vasodilatación periférica (Lin, Chen, & Pang, 1978; Son & Yoon, 2004).

5.9.1.1.8 Analgesia

La ketamina provee buena analgesia somática, pero pobre analgesia visceral (J. Cruz et al., 2009; Welsh, 2009). El mecanismo por el que la ketamina produce analgesia, está asociado a su interacción con diferentes tipos de receptores: bloqueo de receptores NMDA e inhibición en la liberación de neurotransmisores, y, en menor grado, mediante unión a receptores opioides μ , κ y δ (sistema nervioso central y a nivel espinal), teniendo mayor afinidad por receptores μ , donde genera acciones antagónicas (Arcusa, 2005; Dugdale, 2010; Hirota & Lambert, 1996; Sinner & Graf, 2008).

5.9.1.1.9 Efectos músculo esqueléticos

La ketamina produce rigidez muscular, movimientos incoordinados, pudiendo llegar a producir hiperreflexia. Éstos efectos pueden ser atenuados al coadministrar otros agentes, sedantes o tranquilizantes (benzodiazepinas o agonistas alfa 2 adrenérgicos) que producen relajación muscular (J. Cruz et al., 2009; Riviere & Papich, 2009).

5.9.1.1.10 Efectos adversos

Los efectos adversos que se pueden observar con ketamina son: hipersalivación, emesis, incremento de presión intraocular, incremento de la presión pulmonar (e incluso puede causar edema), hipertonicidad muscular (Maddison et al., 2008; Sinner & Graf, 2008). Asimismo, la aplicación IM de ketamina genera inflamación e incluso puede producir necrosis (Arcusa, 2005; Riviere & Papich, 2009).

5.9.2 Agonistas alfa 2 adrenérgicos

Los agonistas α -2 adrenérgicos, son llamados así debido a que ejercen su acción uniéndose a los receptores α -2 adrenérgicos en el sistema nervioso central y periférico (Greene & Thurmon, 1988; Welsh, 2009). En la práctica veterinaria se emplean xilazina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina, cuya principal diferencia es su selectividad al unirse a los receptores α 2/ α 1, lo que se traduce en variaciones en el tiempo de acción, grado de los efectos secundarios que puedan presentar, entre otros (Bonsu, 2004; Dugdale, 2010).

5.9.2.1 Clorhidrato de xilazina

La xilazina fue el primer agonista α -2 adrenérgico empleado en Medicina Veterinaria, y su uso ha sido generalizado en Medicina Veterinaria, pudiendo ser empleada sola o asociada a otro agente anestésico o tranquilizante (Adams, 2001; Fish et al., 2008; Greene & Thurmon, 1988). Es un compuesto no narcótico de acción sedante, analgésica y

relajante muscular. La actividad sedante y analgésica, se relacionan con la depresión del sistema nervioso central, mientras que la relajación muscular, se basa principalmente en la inhibición de la transmisión de impulsos nerviosos a nivel neuronal (Adams, 2001; Maddison et al., 2008).

5.9.2.1.1 Características fisicoquímicas

Su fórmula química es clorhidrato de 5,6-dihidro-2-(2,7-xilidino)-4H-1,3-tiacina hidrocloruro. Es un cristal incoloro, soluble en agua y estable en soluciones. Tiene un pH de 5.5 (Adams, 2001; Greene & Thurmon, 1988; Sumano & Ocampo, 2006).

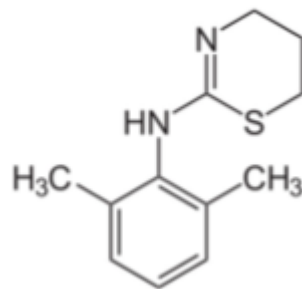


Figura 6. Estructura química de xilazina (Adams, 2001).

5.9.2.1.2 Farmacodinámica

La xilazina ejerce su mecanismo de acción uniéndose de manera selectiva a receptores alfa-2 adrenérgicos; sin embargo, también se une a los alfa-1 con menor significancia, a una razón de 160:1 (Bonsu, 2004; Dugdale, 2010; Fish et al., 2008). Los receptores alfa-2 adrenérgicos se localizan en la membrana plasmática de las células, tanto a nivel central (cerebro y médula espinal), como periférico (hígado, páncreas, riñones, ojo, entre otros) (Khan, Ferguson, & Jones, 1999; Sawyer, 2007). A su vez, los receptores alfa-2, son encontrados tanto a nivel pre como post-sináptico (Dugdale, 2010).

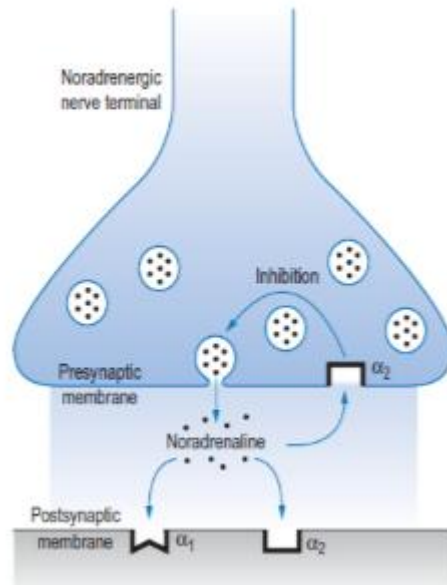


Figura 7. Esquema de receptores α_2 pre y post sinápticos (Maddison et al., 2008).

La xilazina se une a los receptores alfa-2 pre-sinápticos que se encuentran acoplados a proteínas G, lo cual conduce a dos acciones: activación de un sistema de segundos mensajeros, que permiten un intercambio en Na^+/H^+ y disminución de la actividad de adenilciclase, lo que conduce a una disminución en la formación de cAMP, un importante regulador de la función celular. Asimismo, se genera apertura de los canales de potasio y conductancia de éste, generando hiperpolarización de la membrana, lo que contribuye a menor excitabilidad de las neuronas del SNC (Bonsu, 2004; Khan et al., 1999; Murrell & Hellebrekers, 2005).

Además, la unión de la xilazina a los receptores alfa-2 pre-sinápticos disminuye la conductancia de calcio en los canales de calcio voltaje-dependientes en los nervios terminales, lo que se traduce en una disminución de la liberación de noradrenalina y otros neurotransmisores (efectos simpaticolíticos) (Gertler, Brown, Mitchell, & Silvius, 2001; Hall et al., 2001; Maddison et al., 2008). Por otro lado, la activación de receptores alfa-2 post-sinápticos, genera efectos simpaticomiméticos, similares a los producidos por la activación de receptores alfa-1, que se encuentran principalmente a nivel post-sináptico (Maddison et al., 2008). Se han identificado tres subtipos de adrenoceptores tipo α_2 : receptores α_{2a} (relacionados con sedación, analgesia e hipotensión), receptores α_{2b} (relacionados con vasoconstricción y analgesia) y receptores α_{2c} (relacionados con hipertensión y analgesia) (Adams, 2001; Maddison et al., 2008).

5.9.2.1.3 Farmacocinética

La xilazina puede ser administrada vía IV o IM, tras la administración IM, los primeros efectos se empiezan a observar a los 5 minutos aproximadamente y su mayor acción se produce entre 10 y 20 minutos. Sin embargo, dependiendo de la dosis empleada, el tiempo de sedación puede ser entre 30 y 90 minutos (Dugdale, 2010; Maddison et al., 2008). La biodisponibilidad de la xilazina tras la administración IM, varía entre 52 y 90%. El metabolismo se da mediante oxidación hepática, lo que conduce a la formación de más de 20 metabolitos, siendo el 2,6-dimetilanilina, el mayor metabolito (Bonsu, 2004; Maddison et al., 2008). Aproximadamente un 95% de los metabolitos son excretados a través de la orina y sólo una pequeña parte (4% aproximadamente) en las heces (Gertler et al., 2001).

La vida media de eliminación varía dependiendo de las especies, siendo entre 1 a 2 horas en humanos (Gertler et al., 2001). Asimismo, se ha demostrado que el tiempo de aclaramiento plasmático es entre 7 a 9 veces el tiempo de vida media, siendo entre 4 a 5 días en ratones (Veilleux-Lemieux, Castel, Carrier, Beaudry, & Vachon, 2013).

5.9.2.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

La xilazina ejerce su efecto sedativo a través de la unión a los receptores α_2 a nivel pre-sináptico, más específicamente, receptores α_2A a nivel del locus coeruleus (núcleo neuronal importante por ser un centro noradrenérgico y el mayor modulador de la consciencia), región en el tallo cerebral a través de la cual se transmiten impulsos hacia el prosencéfalo y sistema límbico. De esta manera, inhibe la liberación de noradrenalina y otros neurotransmisores (dopamina, serotonina, etc), y la transmisión de los impulsos nerviosos (Khan et al., 1999; Lemke, 2004; Maddison et al., 2008; E. Rioja, 2004).

Por otro lado, la ubicación de los receptores α_2A , α_2B y α_2C , parece depender de cada especie; ya que algunos estudios han encontrado diferente ubicación de receptores α_2A en humanos y en perros. Asimismo, receptores α_2B que se encuentran a nivel del tálamo y α_2C , principalmente en los ganglios basales, parecen tener efectos moduladores de la transmisión noradrenérgica en el cerebro y, conjuntamente con receptores α_2A , se encargan de los efectos sedativos y de la capacidad de reducción de los requerimientos en dosis de otros anestésicos (Bonsu, 2004; E. Rioja, 2004).

5.9.2.1.5 Efectos cardiovasculares

Los receptores α_2 en el sistema cardiovascular se encuentran a nivel post-sináptico. La unión de xilazina a estos receptores periféricos vasculares de las células del músculo liso, genera una respuesta inicial de vasoconstricción con aumento de la presión sanguínea, mientras que también se produce disminución de frecuencia cardíaca (Murrell & Hellebrekers, 2005). El incremento inicial de la presión sanguínea parece ser causado por la activación de receptores α_2B post-sinápticos de los vasos sanguíneos periféricos (Gertler et al., 2001; Murrell & Hellebrekers, 2005; E. Rioja, 2004).

El incremento de presión sanguínea es detectado por los barorreceptores, que inducen la disminución de la frecuencia y gasto cardíaco, así como de la presión sanguínea (Welsh, 2009). Asimismo, esta disminución de la frecuencia cardíaca parece estar mediada a nivel central, de esta manera se mantiene un prolongado período de disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Generando así, una acción bifásica, con una fase inicial y corta de hipertensión, y una fase de hipotensión y bradicardia prolongada (Murrell & Hellebrekers, 2005).

De esta manera, conociéndose el efecto hipotensor de la xilazina, se debe evitar su uso combinado con otras drogas que también presenten efectos sobre la presión arterial como los agentes fenotiazínicos (Adams, 2001).

La vasoconstricción periférica, se puede observar clínicamente como mucosas pálidas, y puede conllevar a la subestimación de los valores de SpO₂ (Welsh, 2009). Sin embargo, a pesar de la vasoconstricción periférica, los niveles de oxígeno a nivel sistémico, pueden estar manteniendo sus valores normales (Bonsu, 2004; Fish et al., 2008).

Estudios en perros, gatos y caballos, han demostrado que la xilazina parece sensibilizar a las células del corazón, pudiendo resultar en presencia de arritmias, bloqueos sinoatriales o bloqueos atrioventriculares de diferentes grados y fibrilación ventricular (Adams, 2001; Sawyer, 2007).

5.9.2.1.6 Efectos respiratorios

Los efectos sobre la respiración, varían entre especies, pero en general la xilazina produce leve depresión respiratoria mediada por mecanismos centrales (Adams, 2001; Welsh, 2009), que puede ser exacerbada al co-administrar con agentes anestésicos u opioides (Greene & Thurmon, 1988; Riviere & Papich, 2009).

Por otro lado, tras la administración de xilazina, las membranas mucosas pueden observarse cianóticas o azuladas, debido a la disminución del flujo sanguíneo venoso y a la vasoconstricción periférica. Esto conlleva a un incremento de captación de oxígeno por parte de los tejidos, y una mayor desaturación de la hemoglobina, lo que finalmente se observa como mucosas azuladas (Riviere & Papich, 2009). Sin embargo, los valores de los gases sanguíneos arteriales, se pueden mantener normales o producirse una leve reducción en el caso de la PaO₂, o puede haber un ligero aumento en la PaCO₂ (Adams, 2001; Maddison et al., 2008; Welsh, 2009).

5.9.2.1.7 Efectos en la termorregulación.

También se observa un efecto sobre el centro termorregulador, que puede llevar al paciente al desarrollo de hipotermia o hipertermia, dependiente de la temperatura del medio ambiente en el que se encuentra (Longley, 2008). Sin embargo, en la mayoría de las especies, es predominante el hallazgo de hipotermia por mediación del sistema nervioso central, así como disminución de la actividad musculoesquelética (Maddison et al., 2008; Riviere & Papich, 2009). Es por ello que se recomienda monitorear la temperatura de los pacientes (Dugdale, 2010; Tranquili et al., 2007).

5.9.2.1.8 Analgesia

La acción analgésica de la xilazina ha sido demostrada en varias especies (Greene & Thurmon, 1988). Al igual que la sedación, el grado de analgesia es dosis dependiente, y se da a partir de la estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos postsinápticos

(principalmente $\alpha 2A/D$) ubicados en el tronco dorsal de la médula espinal y en el locus coeruleus del SNC (Maze & Tranquilli, 1991; Riviere & Papich, 2009).

El mecanismo exacto no está bien determinado, pero se cree que se da a partir de dos mecanismos principales: activación de proteína G ligada a canales de K^+ y disminución en la entrada de Ca^{2+} , lo que genera hiperpolarización y menor liberación de neurotransmisores, respectivamente (Bonsu, 2004; Fish et al., 2008). Asimismo, la xilazina parece tener un efecto sinérgico con los receptores opioides (Riviere & Papich, 2009).

5.9.2.1.9 Efectos músculo esqueléticos

La xilazina produce un buen grado de relajación muscular, ya que inhibe la neurotransmisión a nivel interneuronal al unirse a los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos a nivel de la médula espinal (Bonsu, 2004). Es por ello que se emplea conjuntamente con anestésicos disociativos, los cuales, no proporcionan un buen grado de relajación muscular (Adams, 2001; Riviere & Papich, 2009).

5.9.2.1.10 Efectos adversos

A nivel gastrointestinal, la xilazina produce disminución de la motilidad, y prolonga el tiempo de tránsito intestinal a través de la disminución en la liberación de acetilcolina en la musculatura lisa de los intestinos (Greene & Thurmon, 1988; Sawyer, 2007). En animales menores, perros y gatos, se menciona que la xilazina induce el vómito, a través de la activación directa de los quimiorreceptores a nivel central. En conejos no hay este inconveniente, ya que en ellos es anatómicamente imposible (Fish et al., 2008; Huerkamp, 1995b; Maddison et al., 2008).

La xilazina ejerce diferentes efectos en la función endocrina: disminuye la liberación de catecolaminas circulantes. A nivel pancreático, activa los receptores $\alpha 2$ de las células beta, lo que disminuye la liberación de insulina, ocasionando hiperglicemia (Fish et al., 2008; Lemke, 2004). Asimismo, al tener cierta afinidad a los receptores $\alpha 1$ y unirse a ellos, estimula la liberación de glucagón, lo que conduce a una mayor producción de

glucosa hepática y aumento en la concentración plasmática de glucosa (Lemke, 2004; Riviere & Papich, 2009).

Otros efectos incluyen: diuresis y poliuria, por inhibición de liberación de la hormona antidiurética (ADH); incremento de la filtración glomerular, y disminución en la liberación de renina. También se producen cambios en el diámetro de las pupilas (generalmente leve miosis); disminución de presión intraocular, y otros cambios hormonales a nivel reproductivo (Dugdale, 2010; E. Rioja, 2004; Welsh, 2009).

5.9.3 Fenotiazinas

La fenotiazina está formada por un núcleo heterocíclico que resulta de la unión de dos anillos de benceno a través de un puente de nitrógeno y otro de azufre. Sus derivados son de origen sintético, corresponden a un grupo farmacológico muy amplio con acciones antihistamínicas, neurolépticas, antiespasmódicas, hipotensoras y tranquilizantes mayores. Entre los fármacos más característicos del grupo se encuentran: clorpromazina, promazina, acepromazina, propionilpromazina y acetilpromazina, siendo su uso en Medicina Veterinaria limitado principalmente a clorpromazina, promacina y acepromacina. (Fish et al., 2008).

5.9.3.1 Maleato de acepromazina

La acepromazina es la fenotiazina más utilizada en Medicina Veterinaria, pudiendo ser empleada sola o asociada a otro agente anestésico u opiáceo, su uso está permitido tanto en perros como en gatos en la mayoría de los países (Adams, 2001; Fish et al., 2008).

5.9.3.1.1 Características fisicoquímicas

La acepromazina es una fenotiazina con fórmula química 1-[10-[3-(Dimethylamino)propyl]-10H-pHenothiazin-2-yl]ethanone (Riviere & Papich, 2009). Esta es más potente que otros derivados de las fenotiazinas, y produce sedación y relajación a dosis relativamente bajas. El maleato de acepromazina es expandida en una

solución acuosa amarilla y en forma de tabletas.(Riviere & Papich, 2009; Tranquilli, Thurmon, & Grimm, 2013)

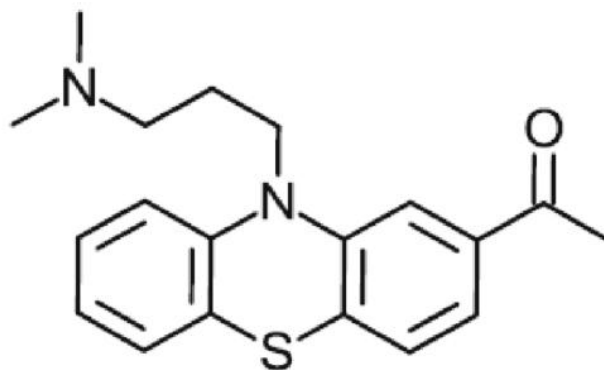


Figura 8. Estructura química acepromazina (Adams, 2001).

5.9.3.1.2 Farmacodinámica.

La acepromazina ejerce un efecto bloqueador de receptores dopaminérgicos centrales acoplados a proteína G dando origen a la acción depresora del SNC. Su afinidad máxima se expresa sobre los receptores D2, D3 y D4. Sin embargo, su eficacia clínica se correlaciona mejor con su capacidad de bloquear los receptores D2 en el sistema mesolímbico del cerebro, tanto de forma presináptica como postsináptica. También bloquea otros receptores de monoaminas, tales como los receptores alfa adrenérgicos, receptores de histamina y de serotonina, por medio de la inhibición de la adenilciclasa. (Riviere & Papich, 2009; Tranquilli et al., 2013).

5.9.3.1.3 Farmacocinética

La acepromazina se absorbe fácilmente cuando se administra por vía bucal, rectal y parenteral, pero el inicio de la sedación después de la administración parenteral de acepromazina a gatos, perros y caballos es relativamente lenta, y la sedación persiste durante varias horas. En perros a los que se les administró acepromazina y un opioide IM, se observó el inicio de la sedación dentro de los 15 minutos, los efectos máximos se observaron en 30 minutos y la sedación duró de 2 a 3 horas. En caballos tratados con acepromazina IV, se observaron efectos máximos 30 min y la sedación dura de 1 a 2 h. La farmacocinética de la administración IV de acepromazina, se ha determinado en

caballos a dosis relativamente altas. A una dosis de 0.3 mg / kg, la acepromazina está ampliamente distribuida ($V_d = 6.6 \text{ L / kg}$); está extensamente unida a proteínas (> 99%), y tiene una vida media de eliminación de 3 h. A una dosis de 0.15 mg / kg, la acepromazina tiene un volumen de distribución más pequeño ($V_d = 4.5 \text{ L / kg}$) y una vida media de eliminación más corta (1.6 h). El fármaco se somete a un extenso metabolismo hepático, y los metabolitos conjugados y no conjugados, se excretan en la orina.(Riviere & Papich, 2009; Tranquilli et al., 2013).

5.9.3.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

La acepromazina ejerce una acción depresora selectiva del S.N.C., deprimiendo el tronco encefálico y las conexiones con la corteza cerebral. Especialmente, deprime el sistema activador ascendente reticular, el hipotálamo y el sistema límbico, produciendo un estado quietud, con disminución de la actividad motora espontánea e inhibición de las respuestas condicionadas sin afectar las no condicionadas. Además, aumentan los efectos de los anestésicos generales y de los barbitúricos en cuanto a la duración e intensidad de la narcosis, con disminución de la dosis necesaria para producir anestesia de hasta un 50%.(Fish et al., 2008; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013)

Dosis altas de acepromazina en animales, pueden producir síntomas extrapiramidales tales como rigidez, temblores y acinesia.(Adams, 2001)

Por este motivo muchos autores consideran que la acepromazina, están contraindicadas para pacientes con antecedentes de convulsiones; sin embargo, hay poca evidencia científica para apoyar esto, y en una retrospectiva reciente se ha discutido esto e incluso se ha sugerido que la acepromazina puede ser anticonvulsivante.(Adams, 2001; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013)

5.9.3.1.5 Efectos cardiovasculares

La acepromazina bloquea las catecolaminas (dopamina) a nivel central, periférico y receptores alfa adrenérgicos, lo que produce una vasodilatación periférica, y esto produce efectos dramáticos en el sistema cardiovascular, tanto en animales conscientes como anestesiados, que conlleva a hipotensión arterial y taquicardia refleja; esta puede

evolucionar a bradicardia a dosis altas (Adams, 2001; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013). En perros conscientes, el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial media, disminuyen del 20% al 25% después de la administración intravenosa de acepromazina (0.1 mg / kg), y la presión arterial media se reduce durante al menos 2 h. En gatos conscientes, la administración IM de acepromazina (0.1 mg / kg) disminuye la presión arterial media en un 30% dentro de los 10 min de la inyección (Tranquilli et al., 2013).

Los efectos hipotensores pueden ser exagerados en pacientes que están debilitados o hipovolémicos. Los vasoconstrictores, como la fenilefrina, antagonizan los efectos hipotensores de la acepromazina. La acepromazina debe usarse con precaución en combinación con anestésicos regionales (epidurales e intratecales), porque potencian los efectos hipotensores arteriales de los anestésicos locales (Adams, 2001; Tranquilli et al., 2013).

El bloqueo de los receptores alfa 1 del miocardio, por parte de acepromazina, puede prevenir el desarrollo de arritmias ventriculares en animales anestesiados, siempre que se mantenga una presión diastólica adecuada (Tranquilli et al., 2013).

5.9.3.1.6 Efectos respiratorios

La acepromazina, a las dosis clínicas, tiene poco efecto sobre la actividad respiratoria en pacientes anestesiados o conscientes, solo a dosis altas se puede observar una disminución en la frecuencia respiratoria. En perros y caballos conscientes, la frecuencia respiratoria disminuye, pero el pH arterial, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), la presión parcial de oxígeno (PO₂) y la saturación de hemoglobina, no cambian después de la administración intravenosa de acepromazina; sin embargo, la depresión respiratoria se puede observar o potenciar cuando se administran en conjunto con otros depresores del SNC, o depresores respiratorios como los opioides. (Adams, 2001; Tranquilli et al., 2013) En caballos anestesiados con halotano, la frecuencia respiratoria y los valores de gasometría arterial no cambian después de la administración intravenosa de la acepromazina (Tranquilli et al., 2013).

5.9.3.1.7 Efectos en la termorregulación.

La acepromazina produce hipotermia por dos mecanismos, el primero mediante la disminución de la unión de las catecolaminas en el hipotálamo, deprimiendo así el centro termorregulador que ahí se ubica, y el segundo por la alteración del tono vasomotor (vasodilatación) en los vasos periféricos que participan en la retención y eliminación del calor, este efecto es particularmente significativo en pacientes pequeños con una gran superficie de contacto como los conejos; después de la administración de acepromazina, los pacientes no deben estar expuestos a fluctuaciones extremas de temperatura durante al menos 8 horas. Además, estudios recientes manifiestan que la acepromazina tiene acción antipirética, por lo que es útil en hipertermias por golpe de calor o por la acción de ciertos anestésicos. (Adams, 2001; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013)

5.9.3.1.8 Analgesia

Las fenotiazinas proveen poca o nula actividad analgesia, pero reducen las reacciones exageradas de los animales frente a los manejos, o al dolor a través de la tranquilización y depresión del SNC. Sin embargo, al no poseer actividad analgésica, las fenotiazinas deben ser combinadas con un analgésico, como por ejemplo, un opioide, si se necesita tranquilizar a un paciente que está sufriendo dolor. Los efectos antieméticos de los fenotiacínicos son beneficiosos en estas combinaciones (Adams, 2001; Maddison et al., 2008).

5.9.3.1.9 Efectos músculo esqueléticos

Las fenotiazinas proporcionan una buena relajación de la musculatura y, a menudo, se usan junto con anestésicos que no proporcionan relajación muscular o que provocan rigidez muscular como la ketamina). Se ha demostrado que la ketamina disminuye la incidencia de hipertermia maligna en cerdos. (Adams, 2001).

5.9.3.1.10 Efectos adversos

Otros efectos descritos para las fenotiazinas dependen del fármaco, la dosis y el tipo de ensayo. Dentro de estos efectos se incluye hiperglicemia, disminución del hematocrito por secuestro esplénico, actividad anti secretoria gastrointestinal, aumento de toxicidad de órganos fosforados, y efectos teratogénicos en ratas y ratones. La acepromazina disminuye la función plaquetaria en ratas, sin embargo, en los perros el efecto es transitorio, y no se asocia con el aumento en la pérdida de sangre durante la cirugía. No se recomienda administrar clorpromazina por vía intramuscular en conejos, debido a que provoca una miositis severa y parálisis (Fish et al., 2008).

5.9.4 Anestésicos generales

5.9.4.1 Propofol

El propofol es un anestésico intravenoso usado para sedación, inducción anestésica, y mantenimiento anestésico cuando es administrado mediante infusión continua (CRI). Ha sido aprobado para su uso en humanos desde 1989, y es popular en Medicina Veterinaria gracias a su suave efecto en la inducción y la recuperación. Es inusual entre los fármacos, ya que es una emulsión blanca lechosa que se administra solo por vía intravenosa. (Adams, 2001)

5.9.4.1.1 Características fisicoquímicas

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un derivado alquilfenol insoluble en agua, pero altamente liposoluble (Adams, 2001; Langley & Heel, 1988). Es una droga hipnótica, químicamente no relacionada con otros anestésicos intravenosos como barbitúricos, euganoles o anestésicos esteroideos. Consiste en un fenol simple sustituido con dos grupos isopropilo en cada una de las posiciones adyacentes al grupo hidroxilo (Baker & Naguib, 2005; Tranquilli et al., 2013).

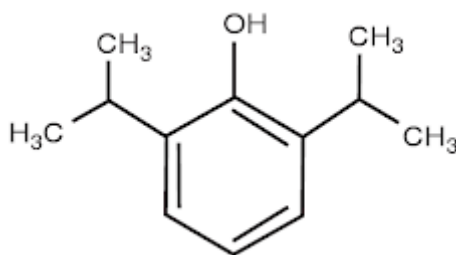


Figura 9. Estructura química Propofol (Adams, 2001).

Se comercializa como una emulsión acuosa que contiene (10 mg/ml) de propofol, (100 mg/ml) de aceite de soja, (2,5 mg/ml) de glicerol, (12 mg/ml) de lecitina de huevo e hidróxido de sodio, para ajustar el pH a 7.0. Es estable a temperatura ambiente y no es fotosensible. La formulación disponible no contiene conservantes, y no previene el crecimiento bacteriano. Dado que el propofol es una emulsión, se debe agitar bien antes de usar (Adams, 2001; Tranquilli et al., 2013).

5.9.4.1.2 Farmacodinámica

A pesar de que el propofol está tan bien estudiado, su mecanismo de acción preciso no está del todo claro. Se cree que la mayoría de sus acciones farmacológicas son el resultado de la activación directa de los receptores GABA_A (Gama Amino Butyric Acid - A), que implican una modulación positiva de la función sináptica inhibitoria de este neurotransmisor, posiblemente, debido a un retraso en el cierre de los canales de calcio y/o cloruro. Esto conduce a la hiperpolarización de la membrana celular, y a la prevención de la propagación del potencial de acción adicional. También se informa que el propofol puede causar la inhibición del subgrupo NMDA (N-metil-D-aspartato) de receptores de glutamato (Campos, 2010).

5.9.4.1.3 Farmacocinética

La farmacocinética de propofol en conejos se ajusta a un modelo abierto de dos compartimentos (Adams, 2001; Campos et al., 2007; Campos, 2010; Pérez, 2010). El rápido inicio de su acción se debe a la rápida captación del fármaco por el cerebro. Asimismo, la corta duración de su efecto y la suave recuperación de la anestesia resultan

de la rápida redistribución desde el cerebro hacia el resto de los tejidos, y a la eficiente eliminación desde el plasma por el metabolismo (Adams, 2001; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013). El propofol tiene un gran volumen de distribución, como se esperaría de su naturaleza lipófila; puede unirse de forma extensiva a las proteínas plasmáticas (96-98%), especialmente a la albúmina (95%) y eritrocitos, con una distribución relación sangre/plasma de (VD) (13.9L/kg), y volumen de distribución en estado estacionario de (VD_{ss}) (460ml/kg). Además, la vida media de distribución inicial ($t_{1/2\alpha}$) (2.1 min) es corta, al igual que la desaparición del plasma ($t_{1/2\beta}$) (17 min) en conejos (Adams, 2001; Campos et al., 2007; Campos, 2010).

Se metaboliza principalmente por conjugación con ácido glucurónico y sulfatos en el hígado, pero la desaparición rápida de propofol del plasma es mayor que el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere sitios extrahepáticos adicionales de metabolismo como pulmones, cerebro, intestinos y riñones. Se ha demostrado que en los gatos, hay una captación pulmonar significativa de propofol (Adams, 2001; Campos, 2010; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013).

La excreción se da principalmente por la orina 98%, con un aclaramiento en conejos de (340 ml min kg) (Cockshott & Douglas, 1992), y en poca medida en heces 2%. El propofol en conejos se puede eliminar en orina por glucuronidación de la molécula original, o en sulfatación y glucuronidación de su metabolito hidroxilado (2,6-diisopropil-1,4-quinol) (Adams, 2001; Pérez, 2010; Tranquilli et al., 2013).

5.9.4.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

El propofol como un fármaco hipnótico sedante, causa a dosis dependientes, depresión del SNC al potenciar los efectos del GABA, un neurotransmisor inhibitor, que proporciona una inducción rápida y suave de la anestesia general (Adams, 2001; Campos, 2010; Tranquilli et al., 2013).

Debido a las propiedades lipofílicas, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y deprime actividad electroencefalográfica, como resultado de una disminución en la actividad neuronal antes que un efecto directo en los capilares cerebrales (Short & Bufalari, 1999); además, reduce el flujo sanguíneo cerebral, lo que lleva a una disminución en la tasa metabólica cerebral y en la perfusión cerebral, causando también, una disminución en la presión intracraneal, que justifica el uso alternativo de propofol,

cara a agentes anestésicos volátiles que aumentan la presión intracraneal (Adams, 2001; Tranquilli et al., 2013). El propofol es más eficaz que otros agentes anestésicos para reducir las anomalías en los flujos de iones producidos durante la isquemia cerebral (Goodchild & Serrao, 1989). En similitud con los barbitúricos, el propofol disminuye el requerimiento metabólico cerebral de oxígeno y presión intracraneal, proporcionando efectos neuroprotectores (Short & Bufalari, 1999), antiinflamatorios, propiedades antioxidantes y protección potencial contra el daño isquémico cerebral (Kotani & Shimazawa, 2008).

Se ha informado sobre mioclonos después de la administración de propofol, y algunos han planteado la hipótesis de que el propofol podría reducir el umbral de ataques convulsivos. Sin embargo, se ha demostrado que propofol es anticonvulsivante y no produce actividad convulsiva en pacientes con epilepsia documentada. El propofol, se ha utilizado con éxito tanto en perros, como en humanos, para el control a largo plazo del estado refractario epiléptico. (Adams, 2001; Marik, 2004).

Después de la anestesia con propofol, muchos animales domésticos se recuperan lucidos, coordinados y aparentemente sintiéndose bien (Adams, 2001).

5.9.4.1.5 Efectos cardiovasculares

La administración de propofol induce hipotensión dependiente del tiempo y de la dosis, inotropía negativa y disminución de la resistencia vascular sistémica, lo que resulta en la disminución del gasto cardíaco (C. Baumgartner et al., 2008; Glowaski & Wetmore, 1999b; Lerche, Nolan, & Reid, 2000). Los mecanismos por los cuales el propofol induce cambios hemodinámicos, incluyen disminuciones en la precarga, poscarga y contractilidad miocárdica (Brüssel et al., 1989; Goodchild & Serrao, 1989). El propofol reduce el punto de ajuste del reflejo barorreceptor, lo que permite ritmos cardíacos más lentos, a pesar de las disminuciones en la presión arterial. Es importante asegurarse de que durante todos los procedimientos donde se administra propofol, los signos vitales se monitoreen de cerca (Glowaski & Wetmore, 1999b). Estos cambios dependen del estado fisiológico previo a la inducción, es saber, la frecuencia cardíaca y presión arterial, así como si se utilizó algún tipo de premedicación. Sin embargo, los cambios en el ritmo electrocardiográfico no son muy frecuentes con un solo bolo o un infusión continua (Smith & Gaynor, 1993).

En el experimento realizado por (Ypsilantis & Politou, 2007), donde conejos se anestesiaron durante 38 horas consecutivas, se produjo taquicardia durante las últimas horas del procedimiento, en lugar de la bradicardia esperada.

5.9.4.1.6 Efectos respiratorios

El propofol causa bradipnea que puede conducir a la apnea, como principal efecto indeseable. La depresión del centro respiratorio, y la ausencia de la respuesta a la hipercapnia, puede culminar en acidosis respiratoria; son las razones por las que se produce la bradipnea, ya sea en pacientes humanos o veterinarios (Adetunji, Ajadi, Adewoye, & Oyemakinde, 2002; Glowaski & Wetmore, 1999b). Hipoxia e hipercapnia, son cambios dosis dependientes comúnmente observados. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica con oxígeno se deben aplicar para evitar estas complicaciones cuando el propofol se utiliza para el mantenimiento de la anestesia.

En un estudio previo de Ypsilantis en 2007, en el que se anestesiaron conejos con propofol, los hallazgos macroscópicos de los pulmones en la necropsia incluyeron agrandamiento y congestión pulmonar, y efusión de fluido de edema espumoso rosado de las secciones pulmonares y llenado de la cánula traqueal. Los pulmones también tenían una tintura lechosa, y el examen histológico reveló neumonía intersticial y edema pulmonar. Este último hallazgo fue sugerido como la causa más probable de la muerte en estos animales, e indicó la participación primaria de los pulmones en la patogénesis de PRIS (Propofol Infusion Syndrome) (Ypsilantis & Politou, 2007).

5.9.4.1.7 Efectos en la termorregulación.

El propofol causa, a dosis dependiente, hipotermia, ya que causa una inhibición del control en el centro termoregulatorio, causando vasodilatación sistémica que facilita la redistribución del núcleo periférico del calor corporal (Ikeda & Sessler, 1999; Matsukawa & Sessler, 1995).

5.9.4.1.8 Analgesia

El propofol no proporciona ninguna analgesia o hiperalgesia, como se ha informado con anestesia con barbitúricos. Durante los procedimientos quirúrgicos de rutina, es importante asegurarse de que se usen agentes analgésicos adicionales cuando se requieren procedimientos dolorosos (Kotani & Shimazawa, 2008; Smith & Gaynor, 1993; Tranquilli et al., 2013).

5.9.4.1.9 Efectos músculo esqueléticos

El propofol proporciona una excelente relajación muscular, pero, ocasionalmente, puede producir movimientos mioclónicos a corto y largo plazo en humanos y perros. Los signos se resuelven espontáneamente, pero la gravedad del movimiento puede interferir con los procedimientos quirúrgicos. El tratamiento anecdótico con ketamina a 1 mg / kg ha resultado en la resolución de los signos, los reflejos laríngeos están disminuidos y dan como resultado un entorno de intubación favorable, pero pueden aumentar el riesgo de aspiración en pacientes sin una vía aérea protegida. (Adams, 2001; Tranquilli et al., 2013).

5.9.4.1.10 Efectos adversos

Aunque el propofol se considera un agente anestésico seguro y eficiente para la sedación en humanos, hay algunas restricciones cuando se requiere una administración a largo plazo (McKeage & Perry, 2003). Los efectos secundarios más comunes observados son la hipotensión y la depresión cardiorrespiratoria (Kotani & Shimazawa, 2008). Otros efectos adversos reportados son vómitos, estornudos, convulsiones, infecciones de la corriente sanguínea, hipertrigliceridemia y pancreatitis (Kotani & Shimazawa, 2008). Cuando se administra en grandes dosis y largo períodos, más de cinco días en adultos y dos días en niños, el propofol puede conducir a Síndrome de infusión de propofol (PRIS) (Vasile & Rasulo, 2003) que puede ser fatal. En felinos, si se usa repetidamente durante varios días 3 a 4, o en infusiones prolongadas, puede inducir lesiones oxidativas en los glóbulos rojos, provocando la formación de cuerpos de heinzen y otros signos como anorexia, diarrea y malestar general.

De acuerdo al estudio de Ypsilantis, en 2007, se cree que los signos clínicos similares de PRIS en humanos también puede ocurrir en el conejo, haciendo de este animal un modelo de investigación adecuado para este síndrome (Ypsilantis & Politou, 2007).

5.9.5 Analgésicos opioides

5.9.5.1 Tramadol

El tramadol es una droga de acción central estructuralmente relacionado con la codeína. Fue sintetizado por primera vez en 1962 y ha estado disponible para tratamiento del dolor en Alemania desde 1977. Está indicado en medicina humana y veterinaria en el tratamiento de dolor moderado a severo, y también tiene efectos contra la alodinia y dolor neuropático. A pesar de su analogía con la codeína y su actividad de receptores μ , el tramadol generalmente no se considera como un verdadero opioide, ya que no presenta los efectos secundarios propios de estos. (Martina, 2010)

5.9.5.1.1 Características fisicoquímicas

El tramadol es un opiáceo sintético con fórmula química (1RS,2RS) -2- [(dimetilamino) metil] - 1 - (3-metoxifenil)- clorhidrato de ciclohexanol, que está estructuralmente relacionado con la codeína y la morfina. El tramadol es altamente lipofílico (Log P 2.5) y altamente soluble (33mg/ml), por lo que es adecuado para la administración oral e IV. (Adams, 2001; Grond & Sablotzki, 2004; Küçük et al., 2005; Martina, 2010)

El tramadol posee dos enantiómeros denominados (+)-tramadol y (-)-tramadol, estos dos isómeros difieren en sus efectos farmacológicos; El (+)-enantiómero tiene una mayor afinidad por el receptor μ , y es un inhibidor más eficaz de la recaptación de 5-HT, mientras que el (-)-enantiómero, es un inhibidor más eficaz de la recaptación de noradrenalina, y aumenta su liberación por activación de autorreceptores. El tramadol es empleado clínicamente como una mezcla racémica 1:1 de los dos isómeros. (Adams, 2001; Grond & Sablotzki, 2004; Martina, 2010).

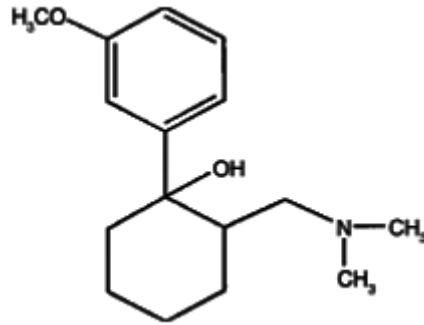


Figura 10. Estructura química de tramadol (Adams, 2001).

5.9.5.1.2 Farmacodinámica

El tramadol es un analgésico de acción central que provoca sus efectos anti nociceptivos en animales y humanos mediante un mecanismo multimodal, a través de una interacción compleja en los receptores μ opiáceos, así como inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT), inhibidor de la recaptación noradrenérgica (α 2) y antagonista muscarínico (M1) (Adams, 2001; Grond & Sablotzki, 2004).

El tramadol es un racemato de 50% (+)-enantiómero y 50% (-) enantiómero. El (\pm)-tramadol posee solo una leve afinidad por los receptores opioides μ , y no tiene afinidad por los receptores opioides δ o κ . La afinidad del tramadol por los receptores opioides μ , es aproximadamente 10 veces menor que la de la codeína, y 6000 veces menor que la de la morfina, El metabolito (+)-M1 de tramadol, es el causante del efecto analgésico opioide al ser agonista μ , se une con una afinidad aproximadamente 300 veces mayor que el compuesto original, pero aún con una afinidad mucho menor que la morfina. Además de sus acciones opioides, el tramadol inhibe la recaptación neuronal de norepinefrina en la médula espinal por la interferencia competitiva mediante el anómero (-)-tramadol e inhibe la recaptación neuronal de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT); mediante (\pm)-tramadol y su enantiómero (+)-tramadol, aumentan la salida de serotonina receptores 5-HT₂. Estos neurotransmisores monoamina, están implicados en los efectos antinociceptivos de las vías inhibitoras descendentes en el sistema nervioso central (Grond & Sablotzki, 2004; Martina, 2010).

En conejos, la dosis efectiva medida para producir un 50% de antinocicepción (DE50) de tramadol racémico, fue menor que el valor teórico calculado si las contribuciones de los

enantiómeros eran simplemente aditivas. Por lo tanto, combinados como racemato, los enantiómeros del tramadol, actúan de forma sinérgica y son más eficaces (Grond & Sablotzki, 2004).

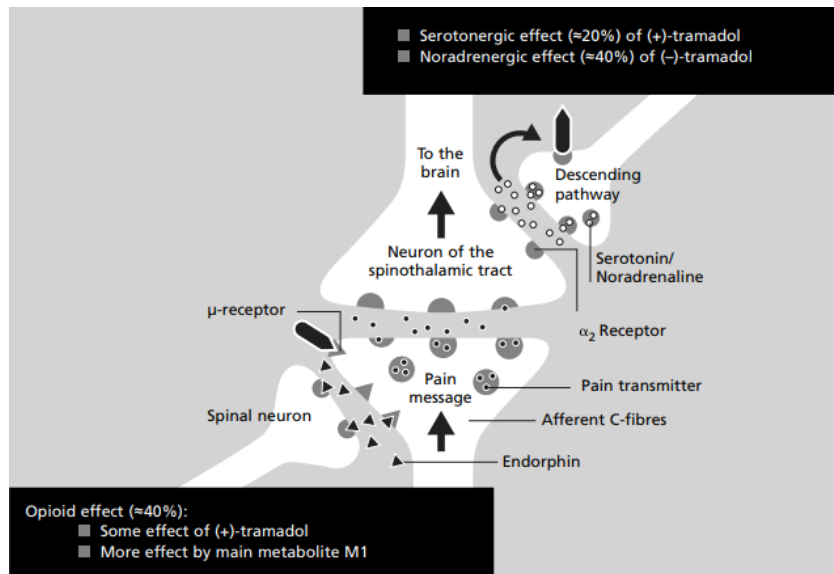


Figura 11. Mecanismos de acción de tramadol (Schug, 2007).

5.9.5.1.3 Farmacocinética

El tramadol se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral y parenteral, el inicio de acción después de la administración oral en gatos y perros, e intravenoso en caballos, es relativamente rápida. Su vida media varía entre las especies, siendo corta en perros, 0.8h, intermedia en caballos, 1.4h, y larga en gatos, 2.5h (Adams, 2001).

La farmacocinética de la administración IV de tramadol se ha determinado en conejos a dosis relativamente altas. A una dosis de 10-30 mg / kg, el tramadol es rápidamente absorbido y metabolizado después de la administración IV (Küçük et al., 2005), con un inicio de acción dentro de los 5 min, con una duración anti nociceptiva de 15 min (AL-Redah & Hassan, 2011); la vida media de tramadol después de la administración IV es ($t_{1/2}$) es 2.04 horas, con un volumen de distribución (Vd) de 2430mL, una concentración máxima plasmática (Cmax) de 14.3 µg/ml, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC0-8h) es 42.2 µg/h/ml, aclaramiento 824 ml/h, tasa de eliminación constante Kel 0.3 h. El tramadol (Küçük et al., 2005; Souza, Greenacre, & Cox, 2008) y sus metabolitos se excretan principalmente a través de los riñones (90%), el

resto, 10%, se excreta a través de las heces. Aproximadamente del 10 al 30% del fármaco original, se excreta sin metabolizar en la orina (Martina, 2010).

El metabolismo de tramadol ocurre en el hígado a través de dos vías metabólicas principales para producir metabolitos activos e inactivos.

Los metabolitos primarios de la Fase I, el clorhidrato de O-desmetil-tramadol (denominado M1) y N-desmetil-tramadol (denominado M2), pueden metabolizarse adicionalmente a tres metabolitos secundarios adicionales, llamados, N-Ndidesmethyltramadol (M3), N-N-O-tridesmetil-tramadol (M4) y N-O-didesmetiltramadol (M5) (Adams, 2001; Küçük et al., 2005; Martina, 2010).

En humanos, el destino metabólico del tramadol, está modulado por el citocromo P450 (CYP). La isoenzima CYP2D6 cataliza la reacción de O-desmetilación formando M1. La reacción de N-desmetilación es conducida por CYP2B6 y CYP3A4. Estas isoenzimas forman el metabolito inactivo M2 del tramadol y M5 de M1. El proceso del metabolismo continúa con las reacciones de Fase 2 que producen sulfatos y glucurónidos conjugados de los metabolitos de Fase 1. El metabolismo enzimático del tramadol en animales aún se desconoce y debe investigarse mejor (Adams, 2001; Küçük et al., 2005; Martina, 2010).

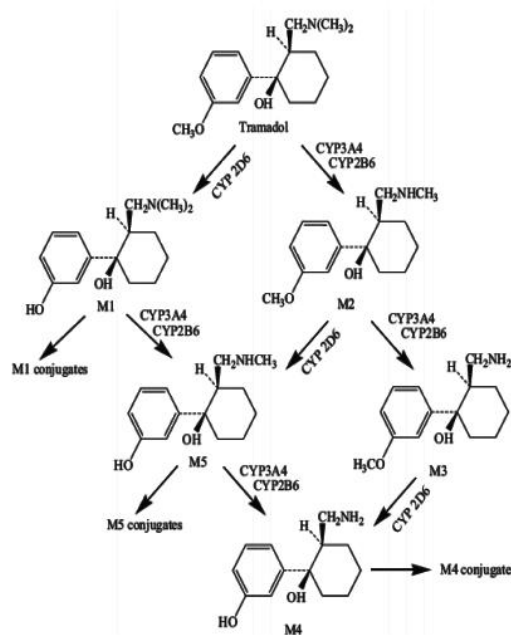


Figura 12. Principales vías metabólicas de Tramadol en humanos (Grond & Sablotzki, 2004).

5.9.5.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

El tramadol inhibe la recaptación neuronal por la interferencia competitiva de norepinefrina y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) en la médula espinal. Estos neurotransmisores monoamina están implicados en los efectos antinociceptivos de las vías inhibitorias descendentes en el sistema nervioso central (Adams, 2001; Küçük et al., 2005).

El tramadol potencia el efecto depresor del SNC de las benzodiazepinas, fenotiazinas y alfa 2 agonistas.

En animales como los gatos, la administración IV de 4mg/kg de tramadol puede causar excitación, disforia y midriasis (Adams, 2001).

En humanos, el tramadol puede provocar convulsiones, e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) (Küçük et al., 2005).

5.9.5.1.5 Efectos cardiovasculares

En humanos el tramadol no tiene efectos hemodinámicos clínicamente relevantes (Küçük et al., 2005).

En conejos, el tramadol no presenta ningún efecto depresor en la frecuencia cardiaca a la dosis de hasta 15 mg/kg (AL-Redah & Hassan, 2011).

5.9.5.1.6 Efectos respiratorios

En humanos, el tramadol como un leve agonista opioide μ , tiene una leve influencia en la respiración dosis dependiente. Reduce la sensibilidad total del CO₂ ventilatorio al actuar en los receptores opioides μ en el tronco encefálico, pero no deprime la respuesta ventilatoria hipóxica. En un estudio en humanos, el tramadol exhibió un efecto mínimo en la respiración y el patrón de respiración cuando se administra en forma de un bolo de 150 mg más una infusión constante de 3 horas de 250 mg (Küçük et al., 2005).

En conejos, no presenta ningún efecto depresor respiratorio a las dosis de 15mg/kg (AL-Redah & Hassan, 2011).

5.9.5.1.7 Efectos músculo esqueléticos

En conejos el tramadol no tiene efecto sobre el grado de relajación muscular a dosis de 15mg/kg, mientras que en combinación con ketamina, y ketamina /xilazina, produce relajación muscular (AL-Redah & Hassan, 2011).

5.9.5.1.8 Efectos en la termorregulación.

En conejos, el tramadol no tiene efecto sobre la temperatura corporal a dosis de 15mg/kg, mientras que en combinación con ketamina, y ketamina /xilazina, produce hipotermia (AL-Redah & Hassan, 2011).

5.9.5.1.9 Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentemente documentados en animales incluyen malestar gastrointestinal como náuseas, vómitos, constipación o diarrea. Sobre el sistema nervioso pueden aparecer nerviosismo, ansiedad, agitación, temblores, espasticidad, euforia, deterioro de la coordinación, somnolencia o insomnio.

5.9.6 Antiinflamatorios no esteroideos

5.9.6.1 Meloxicam.

El meloxicam es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor preferencial de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), derivado de oxicam y perteneciente al grupo del ácido enólico, que se emplea con frecuencia en Medicina Veterinaria. Se usa para controlar el dolor, la inflamación y la fiebre en varias especies incluido el conejo,

asociados con o sin procedimientos quirúrgicos (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011; Line, 2013).

5.9.6.1.1 Características fisicoquímicas

Químicamente, el meloxicam es designado como 4-hidroxi-2-metil-N- (5-metil-2-tiazolil) -2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido, y tiene un peso molecular de 351.4 Da. Es un polvo amarillo e inodoro soluble en dimetilformamida, ligeramente soluble en cloroformo y acetona, y prácticamente insoluble en agua (12 µg / ml), pero, por otro lado, es relativamente más soluble en soluciones ácidas y básicas fuertes. Tiene un coeficiente de partición aparente (log P) app = 0.1 en n-octanol / buffer pH 7.4., y valores de pKa de 1.1 y 4.2., lo que con lleva una baja solubilidad, pero una alta permeabilidad. (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011; Committee For Veterinary Medical Products, 1999; Eroglu, Burul-Bozkurt, Uma, & Oner, 2010).

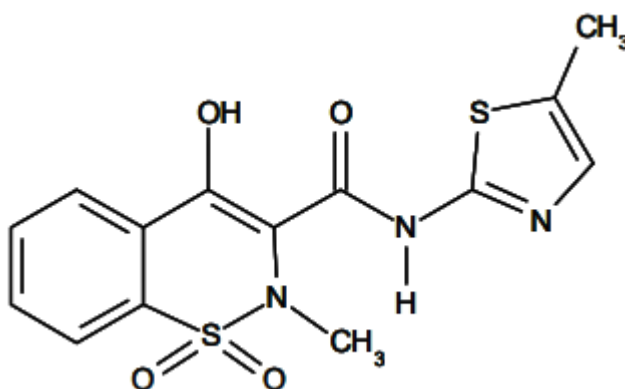


Figura 13. Estructura química de Meloxicam (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011).

5.9.6.1.2 Farmacodinámica.

El mecanismo de acción del meloxicam, como el de otros AINE, está relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa), que está involucrada en los pasos iniciales de la cascada de ácido araquidónico, lo que resulta en la formación reducida de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. No se entiende completamente cómo la síntesis reducida de estos compuestos da como resultado una

eficacia terapéutica. Debido a su inhibición preferencial de ciclooxigenasa-2 (COX-2, involucrado en procesos inflamatorios) sobre COX-1, que tiene una función fisiológica, tiene menos efectos secundarios, en comparación con otros AINES, especialmente en el tracto gastrointestinal y la función renal. (Delk, Carpenter, & KuKanich, 2014; Eroglu et al., 2010; Line, 2013; Turck, Roth, & Busch, 1996)

5.9.6.1.3 Farmacocinética

Después de la administración oral, intramuscular o subcutánea, el meloxicam, generalmente, tiene buena absorción. Cabe resaltar que varía de acuerdo con la especie. En muchas especies, el volumen de distribución es bajo para la mayoría de AINES. Esto es probablemente causado por la unión extrema a las proteínas del plasma 99.4%, especialmente la albumina. El meloxicam no es una excepción a este fenómeno. (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011; Engelen, Jehee, & Dinther, 2016)

Administrada de forma oral, a dosis de 0.3 o 1.5 mg / kg, demuestra una gran absorción, se lograron concentraciones máximas (Cmax) 0.14 y 0.3 µg / ml, en un tiempo (Tmax) de 6 horas, alcanzando un volumen de distribución (Vss) de 1.46 y 4.14 L/kg respectivamente; para que la vida media del meloxicam dure 24 h en conejos y tenga los efectos deseados, son necesarias dosis superiores a 0.3 mg/kg.(J. W. Carpenter, Pollock, Koch, & Hunter, 2009; Delk et al., 2014; Mancinelli, 2016; Turner, Cheng Chen, & Taylor, 2006)

En humanos y animales se metaboliza ampliamente en el hígado. Los metabolitos del meloxicam incluyen 5'-carboxy meloxicam (representa el 60% de la dosis), del metabolismo mediado por P-450, formado por oxidación de un metabolito intermedio 5'-hidroximetil meloxicam que también se excreta en menor medida (representa el 9% de la dosis). Los estudios in vitro indican que CYP2C9 (enzima metabolizadora del citocromo P450), juega un papel importante en esta vía metabólica con una contribución menor de la isoenzima CYP3A4. La actividad peroxidasa es probablemente responsable de los otros dos metabolitos con iniciales DS-AC2SE (que representan el 16%) y BIBO8032 (que representan el 4%) de la dosis administrada. Solo el compuesto original, tiene una actividad farmacodinámica, los otros metabolitos del meloxicam son inertes. Estos metabolitos se excretan rápidamente en la orina y, por lo tanto, no son detectables en el

plasma. (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011; Engelen et al., 2016; Eroglu et al., 2010; Line, 2013).

En conejos, el aclaramiento oral de meloxicam a dosis de 0.3 y 1.5 mg/kg fue alta, 0.12 y 0.33 l/h·kg, respectivamente, lo que indica una rápida eliminación ($t_{1/2}$), 8 horas. La excreción del meloxicam es predominantemente en forma de metabolitos, y ocurre en la misma medida en la orina y las heces. Solo rastros del compuesto original inalterado se excretan en la orina (0.2%) y las heces (1.6%). (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 2011; J. W. Carpenter et al., 2009; Delk et al., 2014; Turck et al., 1996; Turner et al., 2006)

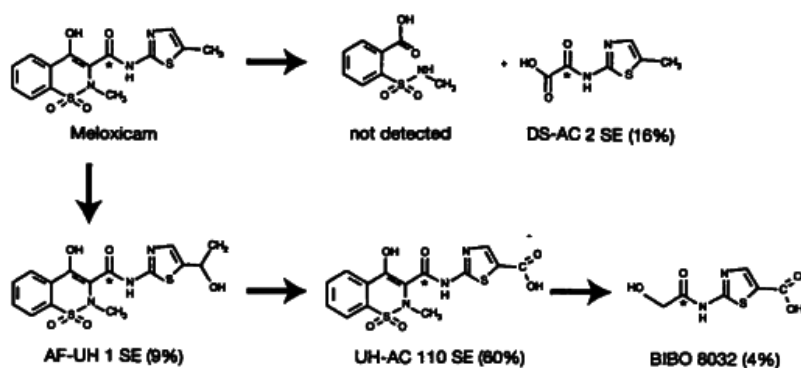


Figura 14. Destino metabólico de meloxicam (Turck et al., 1996).

5.9.6.1.4 Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

Se han llevado a cabo una serie de estudios en ratones para examinar el efecto del meloxicam en las funciones del SNC. Las dosis orales de meloxicam de hasta 25 mg / kg, no afectan los reflejos o las funciones sensoriales, y no tuvieron ningún efecto sobre motilidad espontánea (Engelhardt, 1996; Engelhardt, Homma, Schlegel, Schnitzler, & Utzmann, 1996a).

5.9.6.1.5 Efectos cardiovasculares

El meloxicam se ha probado para detectar posibles efectos secundarios cardiovasculares en varias especies como ratas, gatos y perros. A altas dosis orales, no tuvo un efecto significativo sobre la presión sistólica de las ratas conscientes, en el gato, cuando se administra intra duodenalmente, dosis muy altas de meloxicam (100 y 200 mg / kg) causaron ligera, pero no significativa, reducción en la presión arterial media junto con una ligera disminución en la frecuencia cardiaca. En el perro la presión arterial media, y la frecuencia cardiaca no fueron modificadas por. administración I.V. del meloxicam en dosis de hasta 1.0 mg / kg (Engelhardt, 1996; Engelhardt, Homma, Schlegel, Schnitzler, & Utzmann, 1996b).

5.9.6.1.6 Efectos respiratorios

Inclusive a dosis altas, no tiene efecto sobre volumen minuto respiratorio, cuando se administra por vía intravenosa en gatos y perros anestesiados. (Engelhardt, 1996; Engelhardt et al., 1996b).

5.9.6.1.7 Analgesia

No tiene efecto analgésico sobre el estímulo nociceptivo, ya sea térmico (técnica de placa caliente) o mecánico (prueba de la pinza de la cola) en la rata. Por lo tanto, se puede suponer que el meloxicam no tiene efectos analgésicos centrales. En cambio, contra el dolor inflamatorio medio en la rata, el meloxicam mostró un efecto muy prolongado. Después de una sola prueba de administración oral, el efecto analgésico del meloxicam no es reducido en un 50% hasta 18 horas después de la administración. Tiene una duración de acción marcadamente más larga que el piroxicam, diclofenaco e indometacina. (Engelhardt, 1996).

5.9.6.1.8 Efectos músculo esqueléticos

No se observó actividad relajante muscular, visto a dosis farmacológicamente relevantes. El meloxicam tampoco tiene propiedades anticonvulsivantes (Engelhardt, 1996; Engelhardt et al., 1996a).

5.9.6.1.9 Efectos sobre la temperatura corporal

A diferencia de los derivados de paracetamol y fenazona, el meloxicam y todos los demás AINE, no tienen influencia en la temperatura corporal de un mamífero normo térmico, porque los AINE no tienen un efecto directo en el poder calorífico central. Los AINE solo son efectivos contra la fiebre inducida por pirógenos. El meloxicam muestra una potencia menor contra la pirexia inducida por levaduras que el diclofenaco y piroxicam. En una dosis de 0.1 mg / kg de meloxicam reduce la fiebre inducida por endotoxina en el gato (Engelhardt, 1996).

5.9.6.1.10 Efectos adversos

En ratones, produce toxicidad reproductiva a dosis altas, que se asocia con una reducción de las implantaciones, aumentos en la tasa de reabsorción, embarazo prolongado y disminución de la viabilidad de las crías. (Committee For Veterinary Medical Products, 1999)

En conejos produce inhibición de la ovulación a dosis altas 20mg/kg. (Salhab, Gharaibeh, Shomaf, & Amro, 2001)

VI. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Entre los antecedentes encontrados se pueden mencionar algunos estudios que están parcialmente relacionados con la presente investigación, ya que no existe un estudio previo que albergue la comparación de protocolos que aquí se plantearon, por ello vamos a abordar los antecedentes de forma separada, tanto para las investigaciones de ketamina/xilazina, como las de propofol. Así tenemos que:

Cocco, Boatti, Lujan, Bertone, & Aramayo (2015) en Argentina, realizaron un estudio titulado “Experiencias en la anestesia de conejos desde el año 2002 al 2015” a 840 conejos de ambos sexos, diferentes razas y con un peso de entre 3 a 4 kilos, a los cuales se les realizó cirugías para enseñanza, teniendo como objetivo: probar diferentes protocolos a fin de encontrar el que mejor se adecuara a las prácticas continuas y numerosas de las cirugías experimentales, contando con drogas como ketamina, diazepam, acepromazina, xilazina y tramadol. Asociándose de manera diferente hasta conseguir el mejor protocolo. Este trabajo tubo como conclusiones que el protocolo anestésico a base de xilazina 2 mg/kg IM y acepromazina 0,5 mg/kg IM, más ketamina y acepromazina 0,2 mg/kg IM, es seguro a las dosis utilizadas para la enseñanza de la cirugía utilizando conejos.

AL-Shebani et al. (2009) en Irak, realizaron un estudio titulado “Un estudio comparativo entre el uso de las combinaciones fentanilo-ketamina y xylazina-ketamina como régimen de anestesia en conejos” a 16 conejos que fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos diferentes FK y XK , el cual tuvo como objetivo estudiar y comparar los efectos anestésicos, y los efectos cardiopulmonares de las combinaciones antes mencionadas, teniendo como resultados que ambos grupos mostraron depresión en las frecuencias respiratorias y cardiacas después de la administración de los agentes anestésicos. Las conclusiones de los autores fueron que la anestesia con xylazina 4mg/kg y ketamina 40mg/kg, o fentanilo 0.02mg/kg y ketamina 40mg/kg en ambos protocolos mezclados y

aplicados IM, es adecuada para procedimientos quirúrgicos comunes en conejos, pero se recomienda la administración de oxígeno para superar la hipoxia.

Kiliç (2004) en Turquía, realizó un estudio titulado “Una comparación entre medetomidina-ketamina y xylazina-ketamina, anestesia en conejos” a 18 conejos que fueron asignados aleatoriamente en los 2 diferentes grupos MK (n = 9),; recibieron 0,25 mg / kg de medetomidina y 50 mg / kg de ketamina por vía intramuscular. El grupo XK recibió 4 mg / kg de xilazina y 50 mg / kg de ketamina por la misma vía, el estudio tuvo como objetivo evaluar los reflejos bajo anestesia (enderezamiento auricular e interdigital) y los parámetros cardiopulmonares (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y valores de gases en la sangre), dando como resultado que ambas combinaciones causaron bradicardia moderada, hipoxemia moderada o marcada, hipercapnia moderada y acidosis moderada; lo que concluyeron los autores fue que la combinación MK proporcionó anestesia adecuada para conejos, caracterizada por una rápida inducción y recuperación, pero, ya que la tensión arterial de oxígeno se reduce a niveles hipoxémicos durante el uso de esta combinación, se recomienda la administración suplementaria de oxígeno.

Oguntoye & Oke (2014) en Nigeria, realizaron un estudio titulado “Una comparación de xylazina/ ketamina, diazepam/ketamina y acepromazina/ketamina, anestesia en conejos” a 10 conejos donde cada uno de ellos se sometió a los tres protocolos de anestesia (xilazina-ketamina (5mg, 35 mg/kg), diazepam-ketamina (5mg-60mg / kg) y acepromazina-ketamina (5mg-75mg / kg)) en tres ocasiones diferentes con un intervalo de una semana permitido entre los tratamientos, con el objetivo de evaluar los parámetros vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura), inicio de la pérdida del reflejo de corrección, inicio de la analgesia, duración de la analgesia, duración de la recumbencia e intentos de permanecer de pie, dando como resultado que no hay diferencia en la pérdida de los reflejos en las tres combinaciones, solo el protocolo KX produce analgesia. La duración de la recumbencia e intentos de permanecer de pie fue larga en DK, intermedia AK, y corta en XK; los tres protocolos producen bradicardia, así como taquipnea; ningún protocolo produce hipotermia. Los autores concluyeron que, las tres combinaciones de drogas con ketamina produjeron inconsciencia e inmovilidad, pero solo la xilazina-ketamina proporcionó analgesia adicional. Se asociaron con la temperatura rectal normales, así como con la polipnemia de cierta preocupación clínica. Solo la

xilazina-ketamina es potencialmente útil para procedimientos dolorosos. La adición de analgésicos específicos a diazepam-ketamina y acepromacina-ketamina puede hacerlos útiles para procedimientos dolorosos.

Henke et al. (2005) en Alemania, realizaron un estudio titulado “Estudio comparativo de tres combinaciones anestésicas intramusculares (medetomidina / ketamina, medetomidina / fentanilo / midazolam y xilazina / ketamina) en conejos” a 19 conejos hembra, de 3.1 a 4.7 kilos, donde los conejos recibieron una de las tres combinaciones anestésicas IM: medetomidina 0.25mg/kg -ketamina 35 mg/kg (M-K), medetomidina 0.2mg/kg – fentanilo 0.02mg/kg – midazolam 1mg/kg (M-F-Mz) y xilazina 4mg/kg – ketamina 50mg/kg (X-K), con el objetivo de comparar la calidad de la anestesia quirúrgica y los efectos cardiorrespiratorios de tres combinaciones anestésicas intramusculares (IM) en conejos. Dando como resultado que la pérdida de reflejos fue más rápida y completa en los que recibieron M-K, la pérdida del reflejo de enderezamiento fue más rápida en el grupo de X-K, la obtención y duración de la anestesia fue mayor en M-K (16/19 animales y duro 38.7 minutos), y la menor fue en X-K (7/19 animales y duro 7.11 minutos), la mayor FC fue en X-K (203 ± 19), y la menor en M-F-Mz; los 3 protocolos produjeron taquipnea; la mayor presión arterial fue en M-K (88 mmHg) y la menor fue en X-K (53 mmHg). Hubo una marcada disminución de la PaO₂ en los tres grupos. Los autores concluyeron que se indujo anestesia quirúrgica en la mayoría de los animales que recibieron combinaciones basadas en medetomidina. La presión sanguínea arterial se mantuvo en valores basales durante aproximadamente 1 hora después de M-K. La apnea transitoria se produjo con M-F-Mz y obliga a la monitorización de la función respiratoria. El enriquecimiento con oxígeno de los gases inspirados es necesario con las tres combinaciones. La intubación endotraqueal es esencial en los conejos que reciben M-F-Mz.

Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014) en México realizaron un estudio titulado “Evaluación cardiorrespiratoria de conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con una combinación de tramadol, acepromazina, xilazina y ketamina”, en 25 conejos de ambos sexos, con un peso de $3,3 \pm 0.5$ kilogramos, con el objetivo de evaluar los efectos en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y oximetría de pulso con la combinación de ketamina (50mg/kg), xilazina (5mg/kg), acepromazina (0.5mg/kg) y tramadol (5mg/kg)

durante una hora, dando como resultado que la frecuencia cardiaca y respiratoria tuvieron una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre el minuto “0” y el minuto “10”, a partir de este momento no existen cambios significativos durante los restantes 50 minutos. La frecuencia cardiaca promedio fue de 154 ± 28 latidos por minuto, y la frecuencia respiratoria promedio fue de 63 ± 33 respiraciones por minuto durante el procedimiento. La oximetría promedio fue de 88 ± 8 %, encontrándose diferencia significativa sólo en el minuto 40 de la anestesia. Los autores concluyeron que, aparentemente, el protocolo anestésico a base de tramadol, acepromazina, xilazina y ketamina es seguro a las dosis utilizadas para la enseñanza de la cirugía, en donde las FC, FR y la Ox aparentemente, se comportan con estabilidad, sin embargo, se recomienda suplementar oxígeno durante la anestesia.

Campos (2010) en Portugal realizó una tesis de maestría titulada “Evaluación de la anestesia con propofol en el conejo” en 6 conejos machos con un peso promedio de 2.79 ± 0.25 Kg y 2 meses de edad. El objetivo de la tesis fue estudiar el perfil farmacodinámico del propofol en el conejo y comprender sus efectos en el sistema cardiorrespiratorio, signos clínicos de profundidad anestésica y electroencefalograma (EEG), a diferentes dosis de infusión (70, 100 y 130 mg/kg/h) durante 30 minutos. Dando como resultados que todos los animales se recuperaron bien en 19.2 ± 9.7 minutos. Los animales necesitan un promedio de 26 ± 14.8 minutos desde el final de la infusión hasta extubación y recuperación de la ambulación de las extremidades. La inducción anestésica fue suave en todos los animales, sin movimientos excitatorios y fue logrado con un bolo de propofol de 20 mg/kg. El tiempo necesario desde la inducción para llegar a un el plano anestésico correcto que permitió la intubación fue de 2.5 ± 0.7 minutos. Se observó una disminución gradual con la mayoría de los parámetros evaluados (HR, DABP, SABP, MABP, SpO₂, RR y IoC), con mayores tasas de infusión. Pero siempre dentro del rango fisiológico para la especie, a excepción de la presión arterial y la frecuencia respiratoria, que presentaron hipotensión y bradipnea. La autora llegó a la conclusión de que el propofol administrado por TIVA, proporciona una anestesia estable en conejos. Sin embargo, para la cirugía, la asociación de analgésicos es obligatorio y ya que produce depresión respiratoria la colocación de un tubo endotraqueal y la suplementación de oxígeno son completamente indispensables.

Li et al. (2012) en China realizaron un estudio titulado “Tasas mínimas de infusión y tiempos de recuperación de diferentes duraciones de la infusión continua de fospropofol, un profármaco de propofol, en conejos: una comparación con la emulsión de propofol” en 96 conejos adultos con un peso de 2.20 ± 0.15 kg, con el objetivo de explorar las tasas mínimas de infusión (MIR) requeridas y el tiempo de recuperación de larga duración (≤ 8 horas) de infusión continua de fospropofol disódico y compararlo con propofol. Dando como resultado que la tasa mínima de infusión (MIR) de fospropofol disodium fue de 2,0 mg/kg/minuto, y la MIR de propofol fue de 0,9 mg/kg/minuto. Los tiempos en minutos para la recuperación total de la anestesia fueron mayores en el grupo F que en el P, y fueron los siguientes: F2h, 15 ± 3 ; F4h, 26 ± 4 ; F6h, 52 ± 6 ; F8h, 84 ± 10 ; P2h, 10 ± 1 ; P4h, 19 ± 7 ; P6h, 36 ± 7 ; P8h, 48 ± 5 . La FR fluctuó entre 36-98 respiraciones por minuto, y el SpO₂ disminuyó gradualmente durante las infusiones, pero nunca cayó por debajo del 90%. Los autores concluyeron que después de una infusión intravenosa continua en conejos (≤ 8 horas), el fospropofol disódico y el propofol, muestran una extensión del tiempo de recuperación con un tiempo de infusión creciente, el fospropofol disódico muestra una prolongación significativamente mayor en comparación con la emulsión de propofol cuando el tiempo de infusión aumenta a 6 y 8 horas.

Cruz et al. (2010) en Brasil realizaron un estudio titulado “Anestesia intravenosa total con propofol y S (+) - ketamina en conejos” a 9 conejos de 6 meses de edad con un peso de 2.5-3 kg, que fueron asignados aleatoriamente en 3 diferentes grupos: P (propofol 0.8mg/kg/min), PK100 (propofol 0.8mg/kg/min y S(+)ketamina 100 μ g/kg/min) y PK200 (propofol 0.8mg/kg/min y S(+)ketamina 200 μ g/kg/min). Con el objetivo de evaluar la anestesia intravenosa total con propofol solo o en combinación con S (+) ketamina en conejos sometidos a cirugía y su efecto en frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno durante una hora. Dando como resultado Se observó un aumento en la frecuencia cardiaca en P y PK200, hasta 10 minutos después de la inducción de la anestesia. La presión arterial disminuyó desde los valores iniciales durante los primeros 10 minutos en P y PK200, y durante los primeros 15 minutos, y entre 45 y 55 minutos en PK100. Se observó una reducción en la frecuencia respiratoria después de 5 minutos en todos los tratamientos. Se observó acidosis respiratoria en todos los tratamientos. Seis inyecciones más de propofol fueron necesarias en el grupo P, que difirió estadísticamente del PK100, que requirió 1, y del PK200 que requirió 2. El tiempo de recuperación fue más corto en P comparado con PK100 y PK200, siendo 7.5, 17.5 y

12 minutos, respectivamente. Los autores concluyeron que la utilización de S (+) - ketamina potencia la anestesia inducida por propofol en conejos, disminuyendo la necesidad de dosis adicionales, y dando como resultado un mejor mantenimiento de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, hay una depresión respiratoria a la que se debe prestar especial atención.

VII. HIPÓTESIS

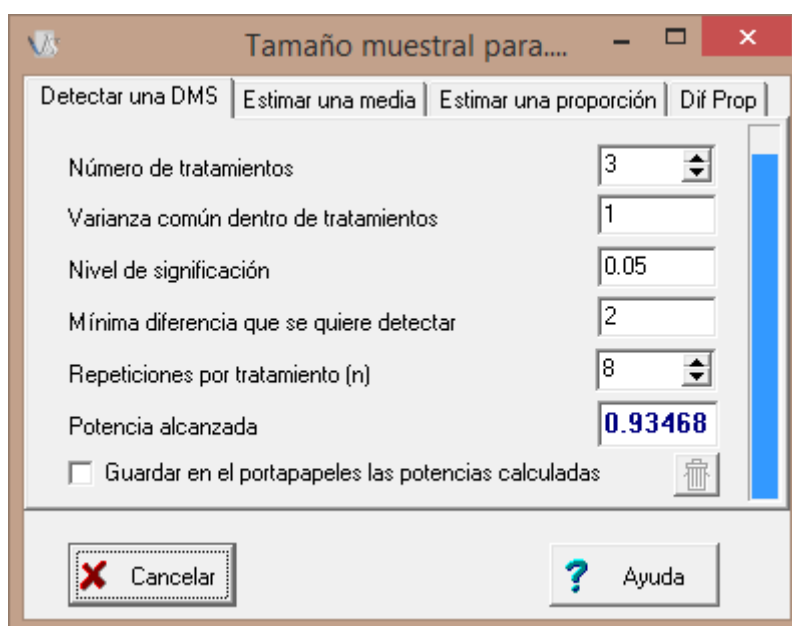
Hipótesis

- El protocolo meloxicam, acepromazina, tramadol, propofol, tienen menor efecto depresor cardiorrespiratorio y termorregulador frente al protocolo meloxicam, acepromazina, ketamina, xylazina, en conejos.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Población de estudio

El número de animales experimentales fue estimado mediante la función de cálculo de tamaño muestral para detectar una diferencia específica entre medias, del programa estadístico InfoStat. El tamaño de muestra (n) se calculó de la siguiente manera:



Parámetro	Valor
Número de tratamientos	3
Varianza común dentro de tratamientos	1
Nivel de significación	0.05
Mínima diferencia que se quiere detectar	2
Repeticiones por tratamiento (n)	8
Potencia alcanzada	0.93468

Los criterios de inclusión para los 8 conejos del presente estudio, fue teniendo en cuenta que estén clínicamente sanos, con un patrón de similaridad entre edad (1 a 2 años), sexo (macho), raza (nueva Zelanda) y peso (2 a 3 kg) ya que no se quiere influencia de estas características sobre las variables, solo se buscaba saber el efecto de los protocolos sobre las constantes fisiológicas de esta especie (Campos, 2010; F. S. F. Cruz et al., 2010). los conejos fueron provistos por los alumnos del curso de instrumentación y anestesia del ciclo 2017-2.

8.2 Materiales y equipos

Equipos

- Pulsioxímetro marca EDAN.
- Estetoscopio marca Littman.
- Electrocardiógrafo marca EDAN.
- Termómetro digital.

Materiales

- Catéter número 24G.
- Cloruro de Sodio al 9%.
- Clorhidrato de tramadol 50mg/ml.
- Clorhidrato de ketamina 100mg/ml.
- Clorhidrato de Xylazina 20mg/ml.
- Equipo de infusión de suero pediátrico.
- Llave de 3 vías con extensión.
- Jeringas desechables de 1,3,5 ml.
- Maleato de acepromazina 10mg/ml
- Meloxicam 5mg/ml
- Propofol 10mg/ml.

8.3 Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se realizó en el distrito de Surco de la Región de Lima, en las instalaciones del laboratorio 82 (sala de cirugía) ubicado en el tercer piso, de la Escuela Profesional de Ciencias Veterinarias de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma durante los meses de noviembre y diciembre del 2017, con la asesoría del Doctor Mauricio Jara Aguirre a cargo del curso de Instrumentación y Anestesiología Veterinaria.

8.4 Tipo y diseño de la investigación

La presente investigación es un estudio prospectivo – analítico, experimental pareado de 8 conejos sometidos a 3 protocolos de anestesia con 8 repeticiones o pseudo replicas, con un intervalo de exposición de una semana entre protocolo y protocolo, donde se recogieron los datos de la monitorización de cuatro parámetros fisiológicos bajo anestesia (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura) del protocolo anestésico planteado (Meloxicam, acepromazina, Tramadol, Propofol) y su variación contra el protocolo Gold estándar en neuroleptoanestesia utilizado en conejos (Meloxicam, acepromazina, Xylazina, ketamina). Ya que el protocolo planteado en esta investigación se fundamenta en las bases de la neuroleptoanestesia, se buscó un protocolo Gold estándar que cumpla estas características y que ya se halla utilizado y probado su eficacia anteriormente en trabajos experimentales en esta especie (Cocco et al., 2015; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014).

Cada individuo fue expuesto semanalmente a un determinado protocolo, los cuales fueron:

Control: semana 1

Meloxicam	Acepromazina	Ketamina	Xylazina
-----------	--------------	----------	----------

Protocolo 1: semana 2

Meloxicam	Acepromazina	Propofol
-----------	--------------	----------

Protocolo 2: semana 3

Meloxicam	Acepromazina	Propofol	Tramadol
-----------	--------------	----------	----------

Los 8 conejos descansaron una semana antes de que fueran expuestos al siguiente protocolo, donde se les proporcionó el confort necesario para su recuperación tales como: adecuado espacio de descanso, comida, agua, multivitamínicos y protectores hepáticos.

Dicho estudio se llevó a cabo entre las fechas de Agosto a Diciembre del 2017.

8.5 Variables

- Niveles de saturación de oxígeno.
- Frecuencia cardiaca.
- Frecuencia respiratoria.
- Temperatura corporal.
- Protocolo anestésico.
- Valoración ASA

8.6 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores
Niveles de saturación de oxígeno	Variable cuantitativa discreta	Especificar los niveles de saturación de oxígeno (Eatwell & Mancinelli, 2013)	Normal: >95% Hipoxemia: ≤ 95% Hipoxemia severa: ≤ 90%	Porcentaje (%) de conejos por saturación de oxígeno
Valoración ASA	Variable ordinal	Especificar la valoración ASA del paciente (Burzaco, 2001)	ASA 1 ASA 2 ASA 3	Porcentaje (%) de conejos según ASA
Protocolo anestésico	Variable nominal	Especificar protocolo anestésico del paciente (Campos, 2010; Cocco et al., 2015; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo control (meloxicam, acepromazina, ketamina, xylazina) • Protocolo 1 (meloxicam, acepromazina, propofol) • Protocolo 2 (meloxicam, acepromazina, tramadol, propofol) 	Porcentaje (%) de conejos según protocolo

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores
Frecuencia respiratoria	Variable cuantitativa discreta	Especificar la frecuencia respiratoria (Harris, 1994)	Taquipnea >60 Normal: 40-60 Bradipnea: <40 Apnea:	Porcentaje (%) de conejos de acuerdo con su frecuencia respiratoria
Frecuencia cardiaca	Variable cuantitativa discreta	Especificar la frecuencia cardiaca (Harris, 1994)	Taquicardia: >240 Normal 200-240 Bradicardia <200 Bradicardia severa <100	Porcentaje (%) de conejos de acuerdo con su frecuencia cardiaca
Temperatura	Variable cuantitativa discreta	Especificar la temperatura (Harris, 1994)	Normal 38-40C Hipotermia <38 Hipotermia moderada <36 Hipotermia severa <35	Porcentaje (%) de conejos de acuerdo con su temperatura

8.7 Procedimientos y análisis de datos

8.7.1 Procedimientos generales anestésicos

- Los procedimientos generales para todos los grupos, fueron basados en el esquema de trabajo de Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014) el cual fue modificado para el presente estudio en los siguientes puntos que se detallan a continuación; la elaboración de una ficha de monitorización anestésica (anexo 1), la utilización de un AINE en pre medicación (0.3mg/kg de meloxicam sub cutánea) (J. Carpenter, 2013) y el uso de una llave de tres vías aunado a un equipo de infusión pediátrico para el mantenimiento de la fluidoterapia (Faunt, 2010).
- Cabe resaltar que para el presente estudio no se utilizó soporte térmico externo de ningún tipo dentro de los tratamientos; aunque estos métodos sean indispensable bajo anestesia en mamíferos pequeños como los conejos, pues se sabe que tienen una predisposición a la hipotermia muy relacionada con su tamaño y peso (Faunt, 2010; Huerkamp, 1995a; Tranquilli et al., 2013). Esta decisión se tomó ya que el uso de cualquier método de apoyo térmico nos daría una falsa percepción de estabilidad térmica (sesgo) y esto afectaría estrechamente los resultados de uno de los objetivos específicos planteados en la presente investigación, que era ver el efecto directo de los fármacos sobre la temperatura, ya que literatura reporta, la hipotermia, como un efecto adverso común cuando se emplean protocolos a base de ketamina/xilazina (Grint & Murison, 2008; Hall et al., 2001; Riviere & Papich, 2009; Weirich, 2008) y propofol (C. Baumgartner et al., 2008; C. M. Baumgartner et al., 2009; Ikeda & Sessler, 1999; Matsukawa & Sessler, 1995).
- Una vez terminado estos procedimientos generales (etapa 1), los procedimientos específicos para cada grupo se describen a continuación:

8.7.1.1 Procedimiento para el control:

- Diez minutos después de la (etapa 1) se realizó la aplicación de ketamina 30mg/kg y xylazina 5mg/kg (J. Carpenter, 2013) intramuscular en jeringas separadas (etapa 2), 15 minutos después de la (etapa 2), se tomó la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura. Luego cada 15 minutos (15, 30, 45 y 60) se registraron nuevamente los parámetros. Simultáneamente a cada medición, se llevó acabo la evaluación de la profundidad anestésica y la analgesia, mediante la estimulación del reflejo palpebral, auricular y podal. (Álvarez, 2007)(Hall et al., 2001) (Weaver, Blaze, Linder, Andrutis, & Karas, 2010)(Esther van Praag, 2009)

8.7.1.2 Procedimiento para el tratamiento 1 (T1):

- Diez minutos después de la (etapa 1) se realizó la aplicación de propofol 8mg/kg intravenoso en bolo (J. Carpenter, 2013; Fish et al., 2008), al unísono, se instauró una infusión continua de propofol a 0,5mg/kg/min (Hall et al., 2001) (etapa 2), 15 minutos después de la (etapa 2), se tomaron la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura. Luego cada 15 minutos (15, 30, 45 y 60) se registraron nuevamente los parámetros. Simultáneamente a cada medición, se llevó acabo la evaluación de la profundidad anestésica y la analgesia, mediante la estimulación del reflejo palpebral, auricular y podal. (Álvarez, 2007)(Hall et al., 2001) (Weaver et al., 2010)(Esther van Praag, 2009)

8.7.1.3 Procedimiento para el tratamiento 2 (T2):

- Diez minutos después de la (etapa 1) se realizó la aplicación de tramadol 5mg/kg intravenoso (Küçük et al., 2005; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014) (etapa 2), 10 minutos después se colocó propofol 8mg/kg intravenoso en bolo (J. Carpenter, 2013; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014), al unísono, se instauró una infusión continua de propofol a 0,5mg/kg/min (Hall et al., 2001) (etapa 3), 15 minutos después de la (etapa 3) se tomaron la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca,

saturación de oxígeno y temperatura. Luego cada 15 minutos (15, 30, 45 y 60) se registraron nuevamente los parámetros. Simultáneamente a cada medición, se llevó a cabo la evaluación de la profundidad anestésica y la analgesia, mediante la estimulación del reflejo palpebral, auricular y podal. (Álvarez, 2007)(Hall et al., 2001) (Weaver et al., 2010)(Esther van Praag, 2009).

8.7.1.4 Procedimiento para la recolección de datos

- Los datos registrados de la medición de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de oxígeno, expresados en respiraciones por minuto, latidos por minuto, Celsius y porcentaje de oxígeno en sangre respectivamente; así como también los datos del paciente y protocolo anestésico, se pasaron a una base de datos en Microsoft office Excel para su procesamiento.

8.7.2 Análisis de datos:

Técnicas para el procesamiento de la información

- I. Los datos registrados se pusieron en un aplicativo de forma sistemática y ordenada.
- II. Los datos fueron almacenados en Microsoft Office Professional Plus 2010 (Microsoft Excel) y el procesamiento se realizó con el programa estadístico INFOSTAT.
- III. Las comparaciones de las variables se realizaron mediante la prueba de ANCOVA para muestras pareadas y las diferencias mediante la prueba de LSD de Fisher.

8.8 Aspectos éticos y legales

- La presente investigación fue aprobada por el comité de ética de la Escuela Profesional de Ciencias Veterinarias de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma.
- En esta investigación se contó con el apoyo de un bachiller de Medicina Veterinaria, y los alumnos del curso de instrumentación y anestesia que fueron capacitados para el óptimo manejo del paciente, así como de los procedimientos a realizarse en la investigación, el cual fue supervisado por el asesor de tesis y profesor del curso.

IX. RESULTADOS

Uno de los 8 conejos empleados en el estudio falleció en el post operatorio después de la utilización del control.

El promedio de las constantes fisiológicas basales de los 8 conejos empleados en el estudio fueron los siguientes: FC: 203 latidos/minuto, FR: 107 respiraciones/ minuto, Spo2: 98% y temperatura: 38.4 °C (Tabla 1).

La influencia de los tratamientos en la media de la FC, fue la siguiente: 199.74 ± 28.89 (DE) en el control, 218.8 ± 25.43 (DE) en el T1 y 207.74 ± 28.89 (DE) en el T2, respectivamente. (Tabla 2).

Los tratamientos y su influencia en la media de la variable FC, se obtuvo como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre el control, y el T1 y T2, respectivamente. (Tabla 3) (Grafica 1).

Los tratamientos y tiempos entorno a su influencia en la media de la FC, se obtuvo lo siguiente: en el tiempo "0" 203 ± 26.76 (DE) en los 3 protocolos; en el tiempo "15" 196 ± 35 (DE), 229 ± 26.42 (DE) y 253 ± 36.84 (DE); en el tiempo "30" 201 ± 36.63 (DE), 223 ± 19.88 (DE) y 202 ± 30.42 (DE), en el tiempo "45" 202 ± 31.72 (DE), 213 ± 25.04 (DE) y 207 ± 25.13 (DE), en el tiempo "60" 200 ± 18.86 (DE), 226 ± 26.86 (DE) y 224 ± 27.98 (DE) correspondiente al control, T1 y T2 respectivamente. (Tabla 4).

Los tratamientos y los tiempos entorno a su influencia en la media de la variable FC, se obtuvo como resultado que hay diferencia estadística ($p < 0.05$) solo en el tiempo "15" entre el control y el T2, mas no entre el control y el T1. (Tabla 5) (Grafica 2).

De las ASAS y su influencia en la media de la FC, se obtuvo una media de 191.53 ± 34.24 (DE) en el ASA 1, 212.39 ± 27.8 (DE) en el ASA 2 y 231.2 ± 29.43 (DE) en el ASA 3, respectivamente. (Tabla 6).

De las ASAS y su influencia en la media de la variable FC, se tuvo como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre las 3 ASAS. (Tabla 7) (Grafica 3).

La influencia de los tratamientos en la media de la FR, fue la siguiente: 99.54 ± 12.72 (DE) en el control, 51.91 ± 28.51 (DE) en el T1 y 54.83 ± 30.86 (DE) en el T2, respectivamente. (Tabla 8).

Los tratamientos y su influencia en la media de la variable FR, dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre el control y el T1 y T2, respectivamente. (Tabla 9) (Grafica 4).

Los tratamientos y tiempos entorno a su influencia en la media de la FR, se obtuvo lo siguiente: en el tiempo "0" 107 ± 12.26 (DE) en los 3 protocolos; en el tiempo "15" 107 ± 15.4 (DE), 41 ± 4.2 (DE) y 56 ± 25.19 (DE); en el tiempo "30" 91 ± 7.93 (DE), 37 ± 4.75 (DE) y 39 ± 7.37 (DE), en el tiempo "45" 93 ± 8.42 (DE), 35 ± 2.69 (DE) y 37 ± 10.75 (DE), en el tiempo "60" 100 ± 11.13 (DE), 40 ± 4.76 (DE) y 35 ± 14.79 (DE) correspondiente al control, T1 y T2 respectivamente. (Tabla 10).

Los tratamientos y los tiempos entorno a su influencia en la media de la variable FR, dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en los tiempos "15", 30, 45 y 60 entre el control y los T1 y T2 (Tablas 11, 12, 13, 14) (Grafica 5).

De las ASAS y su influencia en la media de la FR, se obtuvo una media de 63.27 ± 8.63 (DE) en el ASA 1, 71.01 ± 3.86 (DE) en el ASA 2 y 63 ± 8.63 (DE) en el ASA 3, respectivamente. (Tabla 15).

De las ASAS y su influencia en la media de la variable FR, dio como resultado que no hay diferencia estadística significativa ($p > 0.05$) entre las 3 ASAS. (Tabla 16) (Grafica 6).

La influencia de los tratamientos en la media de la SpO_2 , fue la siguiente: 94 ± 5.42 (DE) en el control, 97 ± 1.8 (DE) en el T1 y 96 ± 2.9 (DE) en el T2, respectivamente. (Tabla 17).

Los tratamientos y su influencia en la media de la variable SpO_2 , dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre el control, y los T1 y T2, respectivamente. (Tabla 18) (Grafica 7).

Los tratamientos y tiempos entorno a su influencia en la media de la SpO_2 , se obtuvo lo siguiente: en el tiempo "0" 98 ± 1.9 (DE) en los 3 protocolos; en el tiempo "15" 90 ± 8.84 (DE), 98 ± 0.69 (DE) y 95 ± 4.73 (DE); en el tiempo "30" 93 ± 5.15 (DE), 97 ± 3.15 (DE) y 95 ± 3.16 (DE), en el tiempo "45" 94 ± 3.82 (DE), 97 ± 1.11 (DE) y 97 ± 1.99 (DE), en el tiempo "60" 95 ± 2.61 (DE), 98 ± 1.27 (DE) y 96 ± 1.38 (DE) correspondiente al control, T1 y T2 respectivamente. (Tabla 19).

Los tratamientos y los tiempos entorno a su influencia en la media de la variable SpO_2 , dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en los tiempos "15", 45 y 60 entre el control y el T1, mas no entre el control y el T2. (Tablas 20, 21, 22) (Grafica 8).

De las ASAS y su influencia en la media de la SpO₂, se obtuvo una media de 96.6± 3.81 (DE) en el ASA 1, 95.57± 4.22 (DE) en el ASA 2 y 95.73± 2.49 (DE) en el ASA 3, respectivamente. (Tabla 23) (Grafica 9).

De las ASAS y su influencia en la media de la variable SpO₂, dio como resultado que no hay diferencia estadística significativa ($p > 0.05$) entre las 3 ASAS. (Tabla 24).

La influencia de los tratamientos en la media de la T°, fue la siguiente: 36.59± 1.26 (DE) en el control, 37.33± 0.87 (DE) en el T1 y 37.15± 1.18 (DE) en el T2, respectivamente. (Tabla 25).

Los tratamientos y su influencia en la media de la variable T°, dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre el control y los T1 y T2, respectivamente. (Tabla 26) (Grafica 10).

Los tratamientos y tiempos entorno a su influencia en la media de la T°, se obtuvo lo siguiente: en el tiempo “0” 38.36±0.39 (DE) en los 3 protocolos; en el tiempo “15” 37.07±0.85 (DE), 37.97±0.4 (DE) y 37.69±1.15 (DE); en el tiempo “30” 36.51±0.86 (DE), 37.2±0.61 (DE) y 37.14±0.88 (DE), en el tiempo “45” 35.8±0.55 (DE), 36.84±0.36 (DE) y 36.81±0.54 (DE), en el tiempo “60” 35.21±0.45 (DE), 36.27±0.42 (DE) y 35.74±0.99 (DE) correspondiente al control, T1 y T2 respectivamente. (Tabla 27).

Los tratamientos y los tiempos entorno a su influencia en la media de la variable T°, dio como resultado que hay diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en el tiempo 45 entre el control y los T1 y T2; y en el tiempo 60 entre el control y el T1, mas no entre el control y el T2. (Tablas 28 y 29) (Grafica 11).

De las ASAS y su influencia en la media de la T°, se obtuvo una media de 36.98± 0.97 (DE) en el ASA 1, 37.11± 1.16 (DE) en el ASA 2 y 36.65± 1.26 (DE) en el ASA 3, respectivamente. (Tabla 30) (Grafica 12).

De las ASAS y su influencia en la media de la variable T°, dio como resultado que no hay diferencia estadística significativa ($p > 0.05$) entre las 3 ASAS. (Tabla 31).

X. DISCUSIÓN

Actualmente, los estudios de monitorización anestésica en Lagomorfos basados en neuroleptoanestesia, son escasos (Ali, 2013; Amin & Abid, 2009; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014); encontrándose más información sobre este tipo de anestesia en caninos y felinos que en Lagomorfos. Los escasos estudios que se encuentran en esta especie se refieren a estudios anestésicos intramusculares utilizando anestésicos disociativos, alfa 2 agonistas, fenotiazinas y benzodiacepinas; el presente, es el primer estudio que evalúa y compara directamente un protocolo de neuroleptoanestesia con el método anestésico TIVA (total intravenous anesthesia) utilizando propofol, tramadol y acepromazina en *Oryctolagus cuniculus*.

En general, se obtuvo una adecuada anestesia en los ejemplares participantes con los 3 protocolos; sin embargo, durante la utilización del control se observó que, en algunos individuos, el grado de sedación afectó más las constantes fisiológicas, llegando incluso en un caso en la muerte post anestésica; esto concuerda con lo descrito por Fehr M. (1984) y Henke *et al.* (2005) que encontraron una mortalidad de 5.8% en conejos aparentemente sanos anestesiados con ketamina/xylazina, y Tapia *et al.* (2005) que encontraron que esta mortalidad podía alcanzar el 40% si se empleaba para la enseñanza quirúrgica.

Las variables fisiológicas basales se determinaron en el momento del examen clínico; antes de la administración de los fármacos anestésicos de los protocolos (Ali, 2013; Amin & Abid, 2009; Pérez-Rivero & Rendón-Franco, 2014). Estas corresponden al promedio de la frecuencia cardiaca: 203 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 107 movimientos respiratorios por minuto, saturación de oxígeno: 98%; y temperatura: 38.4°C. La frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura, corresponden a lo considerado como normal por Harris, (1994), Tully & Mitchell (2012) y Eatwell & Mancinelli (2013). No así, la frecuencia respiratoria descrita por los mismos autores entre 30 a 60 y 32 a 65 movimientos respiratorios por minuto. Sin embargo, en trabajos experimentales realizados por Sanford & Colby (1980) y Lipman *et al.* (1990); la frecuencia respiratoria sobre lo normal puede ser tomada como promedio basal, explicado por el estrés que implica para el conejo ser sacado de su jaula y manipulado.

Con respecto a la frecuencia cardiaca (FC) (rango fisiológico de 200-240 latidos/minuto) (Harris, 1994), en los animales anestesiados con el control, se observó una bradicardia

leve ($p < 0.05$) a partir del minuto 15 hasta el minuto 30. Este hallazgo es similar a lo descrito por Lipman *et al.* (1990) y Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014), quienes también observaron disminución del 5% y 15% respectivamente de la FC en los primeros 30 minutos de la anestesia con ketamina/xylazina en conejos. En el tratamiento 1 se observó ligera irregularidad en la FC (descendente y ascendente) pero siempre manteniéndose dentro de los rangos fisiológicos normales para la especie ($p > 0.05$) (Harris, 1994), esto concuerda con los hallazgos de Baumgartner *et al.* (2008) y Baumgartner *et al.* (2009) quienes observaron que no hay efectos significantes de la anestesia con propofol sobre la FC en conejos, y difiere con lo obtenido por Campos (2010) quien observó disminución de la FC en los mismos; cabe resaltar, que en su estudio, las dosis de inducción y mantenimiento son superiores (20mg/kg y 70mg/kg/min), comparado al del presente estudio (8mg/kg y 0.5mg/kg/min) (J. Carpenter, 2013; Fish *et al.*, 2008; Hall *et al.*, 2001).

El comportamiento irregular promedio de la FC observado en los animales anestesiados con el tratamiento 1, puede deberse a la estimulación nociocéptica que fue aplicada en cada medición de las constantes para verificar la profundidad anestésica, notándose estas irregularidades claramente al comienzo y final de esta. Estas irregularidades son caracterizadas por un aumento de la FC, debido a que el protocolo carece de propiedades analgésicas probadas (Campos, 2010).

En los animales anestesiados empleando el tratamiento 2, se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos normales (Harris, 1994), aunque el complejo opiáceo – propofol, produjo una ligera disminución en la FC, a partir del minuto 15 hasta el minuto 30, esta no fue significativa ($p > 0.05$). Esta ligera disminución evidencia la sinergia de los efectos fisiológicos y la acción que cada fármaco ejerce sobre la FC (Lamont, L; Mathews, 2007)(Glowaski & Wetmore, 1999a).

Efecto del ASA sobre la FC es variante para cada clasificación ($p < 0.05$), teniendo la frecuencia más alta, el ASA3, y la más baja, el ASA1, esto se debería a la exigencia cardíaca que se presenta, como compensación de las alteraciones sistémicas que se presentan en cada tipo de ASA (Burzaco, 2001; Reimer *et al.*, 2017).

Con respecto a la frecuencia respiratoria (FR) (rango fisiológico de 32-65 respiraciones/minuto) (Harris, 1994) en los animales anestesiados empleando los tratamientos 1 y 2, se observó tendencia descendente, pero siempre se mantuvo dentro del rango fisiológico normal ($p > 0.05$). Este resultado concuerda con lo obtenido por Li *et al.* (2012) en conejos y difiere con lo obtenido por Muir & Gadawski (1998) en perros

y Campos (2010) y Cruz *et al.* (2010) en conejos, quienes observaron bradipnea e incluso apnea; cabe de resaltar que las dosis utilizadas de propofol en conejos de dichos estudios son mayores (70mg/kg/min y 0.8mg/kg/min) que en el presente (0.5mg/kg/min) (Hall *et al.*, 2001). En los animales anestesiados con el control se observó un aumento en la FR (taquipnea) ($p < 0.05$) a partir del minuto 15 hasta el final del estudio. Esto concuerda con los hallazgos de Oguntoye & Oke (2014) y Henke *et al.* (2005) quienes en su estudios encontraron taquipnea en las anestesis a base de ketamina / xylazina, y difiere de lo obtenido por AL-Shebani *et al.* (2009) y Sanford & Colby (1980) quienes observaron una disminución en la FR que incluso podía llegar hasta el 77% de esta y Cocco *et al.* (2015) quien observo estabilidad en la misma.

El aumento de la FR se debería a la acción de la ketamina, Cabrera (2010) y Espinoza (2006) encontraron en su estudios descriptivos de la acción de ketamina y ketamina/azeperona respectivamente, que esta no deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia del centro respiratorio en conejos, y que, en vez de deprimir la FR, la aumenta, inclusive llegando a valores superiores a 100 respiraciones/minuto, adicionalmente, en el presente estudio, se observó una disminución de la saturación oxígeno con el mismo protocolo ($p < 0.05$), que también pudo estimular aún más la respuesta ventilatoria a la hipoxia de la ketamina.

Efecto del ASA sobre la FR, podemos observar que no hay influencia de esta sobre la respiración ($p > 0.05$), esto se debería a que los participantes en la investigación, aun los clasificados como ASA 3, no tenían enfermedades preexistentes que afecten al sistema respiratorio, y, por lo tanto, su capacidad de oxigenación. (Burzaco, 2001).

Con respecto a la saturación de oxígeno (SpO_2) los animales anestesiados con los tratamientos 1 y 2 mostraron valores promedio mayores a 96% ($p > 0.05$), mientras que en los animales anestesiados empleando el control se obtuvieron valores ligeramente por debajo de 90% (hipoxia leve a moderada)($p < 0.05$) durante los primeros 15 minutos del procedimiento, que luego ascendieron hasta un máximo 95% al final de este, esto concuerda con lo obtenido por Henke *et al.* (2005), Kiliç (2004) y Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014) en sus estudios, quienes observaron hipoxia leve a moderada con el uso de ketamina y xylazina como anestesia. En la práctica veterinaria, se considera aceptables valores de SpO_2 por encima de 90% (en animales sin administración sin oxígeno), siendo calificadas las hipoxias como leve (90% - 95%), moderada (85% - 90%), severa (80% - 85%) y crítica (menor a 80%) (Álvarez, Tendillo, & Burzaco, 2001) (Mancintire *et al.*, 2006) (Sawyer, 2007) (Flecknell, 2009). Sin embargo la presente

investigación usa el rango normal de SpO₂ para la especie planteado por Eatwell & Mancinelli (2013) en su estudio sobre “el manejo de la vía aérea en conejos”, donde por sus características anatómicas (orofaríngeas y torácicas), metabólicas (alto metabolismo), patológicas (enfermedades respiratorias) y su etología (encubrimiento de síntomas), la saturación de oxígeno no debe ser menor de 97% en dicha especie.

El efecto del ASA sobre la SpO₂, podemos observar que no hay influencia de esta sobre la oxigenación ($p > 0.05$), esto se debería a que, los participantes en la investigación, aun los clasificados como ASA 3, no tenían enfermedades preexistentes que afecten al sistema respiratorio y por lo tanto su capacidad de captación de oxigenación (Burzaco, 2001).

Con respecto a la temperatura (T°) (rango fisiológico 38°C - 40 °C) (Harris, 1994), la media en los tres tratamientos estuvo ligeramente por debajo del rango fisiológico (hipotermia leve); sin embargo, el control presento la temperatura media más baja (36.59 °C) ($p < 0.05$) de los tres protocolos llegando inclusive a 35.21°C en los últimos 15 minutos de la anestesia. Este hallazgo concuerda con Grint & Murison (2008) quienes encontraron leve hipotermia en su estudio, y difiere con lo obtenido por Oguntoye & Oke (2014) y Henke *et al.* (2005) quienes encontraron estabilidad en la temperatura durante la anestesia con ketamina y xylazina. Cabe resaltar que en los hallazgos de Oguntoye y Henke los individuos están bajo soporte térmico externo (manta térmica).

Los tratamientos 1 y 2 mantuvieron una temperatura media similar, 37.3 °C y 37.15 °C, respectivamente, llegando a tener la medición baja de temperatura a partir del minuto 45, siendo esta 36 °C para ambos ($p > 0.05$). Estos hallazgos concuerdan con lo obtenido por Baumgartner *et al.* (2008) y Baumgartner *et al.* (2009) sobre propofol en conejos, donde observaron leve hipotermia, y difieren con lo obtenido por Campos (2010), Bienert *et al.* (2011) y Li *et al.* (2012) quienes observaron estabilidad en la temperatura durante la anestesia con propofol. Cabe resaltar que, en sus estudios, los individuos están bajo soporte térmico externo (manta térmica).

Se ha estudiado que el descenso en la temperatura durante anestesia corresponde principalmente a cuatro factores: efecto depresor directo sobre el centro termorregulador del hipotálamo, disminución de la actividad muscular, vasodilatación periférica e hipoperfusión sanguínea (William Muir et al., 2008)(Maddison et al., 2008). Cada uno de estos efectos se puede presentar en mayor o menor medida de acuerdo con el tipo de agente anestésico que se utilice, en el caso del control (ketamina/xylazina) el causante de la hipotermia es la xylazina gracias a su doble efecto; el primero en la disminución en la actividad muscular (ya que los agonistas α -2 adrenérgicos proporcionan un buen grado

de relajación muscular), generando menor producción de calor, y el segundo por un efecto directo sobre el hipotálamo, que es el centro encargado de la termorregulación (Sinclair, 2003).

Finalmente para los tres tratamientos, un potenciador en la disminución de la temperatura fue la acepromazina utilizada en premedicación, ya que esta produce vasodilatación periférica marcada, lo que con lleva a la pérdida de temperatura por difusión (Hall et al., 2001).

El efecto del ASA sobre la temperatura, podemos observar que no hay influencia de esta sobre la termorregulación ($p > 0.05$), esto se debería a que, los participantes en la investigación, no tienen ninguna enfermedad preexistente que afecten al sistema nervioso central (centro termo regulatorio del hipotálamo), y por lo tanto, no afecte su capacidad en la regulación de su temperatura (Burzaco, 2001).

XI. CONCLUSIONES

Con respecto al monitoreo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) con un protocolo de acepromazina, propofol y tramadol, se puede concluir que:

Los efectos de los protocolos anestésicos a base de propofol; cumplen en esta experiencia con las condiciones requeridas para lograr una anestesia general segura para el conejo doméstico.

El aumento de la frecuencia respiratoria basal en conejos, es causada por el estrés propio de la manipulación experimental, esto no debe ser signo de alarma siempre y cuando esta regrese a su normalidad post la aplicación de los protocolos.

Los protocolos a base de propofol y propofol/tramadol, no afectan la funcionalidad cardiaca, en comparación al control.

Los protocolos a base de propofol y propofol/tramadol, no afectan la funcionalidad respiratoria, en comparación al control.

Los protocolos a base de propofol y propofol/tramadol, no afectan la saturación de oxígeno, en comparación al control.

Los protocolos a base de propofol y propofol/tramadol, afectan la termorregulación, produciendo una ligera hipotermia que puede llegar inclusive hasta los 36 °C en un periodo de una hora.

El uso de tramadol no manifiesta influencia en las constantes fisiológicas frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura.

Las clasificaciones ASA solo tienen influencia sobre la frecuencia cardiaca, mas no en la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura, en esta, los catalogados como ASA 3 tienen mayor probabilidad de sufrir de taquicardia que los ASA 1.

XII. RECOMENDACIONES

Las combinaciones anestésicas del presente sólo fueron evaluadas en conejos clínicamente sanos de la raza Nueva Zelanda, por ello es necesario verificar su funcionalidad clínica en otras razas o animales con algún tipo de enfermedad en futuros estudios.

Realizar la contención física de los conejos en ambientes menos estresantes, tales como, ambientes sin mucho ruido, olores y personas.

Volver a realizar este estudio, durante procedimientos quirúrgicos e incluyendo suplementación de oxígeno y mediante otros parámetros como presión arterial, gasometría y capnografía, aunado a la evaluación del grado de analgesia tanto intra como postquirúrgica además de los tiempos de inducción, pérdida, recuperación de reflejos y la recuperación post anestésica de los individuos.

Realizar exámenes pre quirúrgicos completos (hemograma, bioquímica) a los individuos que van a ser expuestos a la anestesia con propofol.

Es indispensable proveer de soporte térmico externo de cualquier tipo si se utiliza este protocolo ya que produce hipotermia.

Si se utiliza un protocolo a base de propofol como fármaco único, este debe ser aplicado en procedimientos no invasivos o cruentos en caso contrario suplementar siempre con analgésicos opiáceos.

Utilizar una vía aérea permeable, es indispensable; se recomienda el uso de máscaras laríngeas para Lagomorfos ya que estas son de fácil aplicación y no son invasivas.

Dotar a la Sala de Cirugía de Animales Menores de la Universidad Ricardo Palma con mayor número de bombas de infusión, tanques de oxígeno, capnógrafos y gasómetros arteriales; con el fin de poder manejar de una forma más precisa la infusión continua para la enseñanza y experimentación. Y, a su vez, prevenir y resolver las complicaciones respiratorias que puedan presentarse durante dichos procedimientos.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- ACVA. (1995). Recommendations for monitoring anesthetized veterinary patients. *JAVMA*, 206(7), 936–937.
- Adams, H. (2001). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (8a ed.). USA: Blackwell Publishing.
- Adetunji, A., Ajadi, R. A., Adewoye, C. O., & Oyemakinde, B. O. (2002). Total intravenous anesthesia with propofol: repeat bolus versus continuous propofol infusion technique in xylazine - premedicated dogs. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 57(4), 12. Recuperado a partir de <http://studylib.net/doc/7409599/total-intravenous-anaesthesia-with-propofol>
- Aeschbacher, G. (1995). *Rabbit Anesthesia. Compendium Continuing Education of the Practicing Veterinarian* 17.
- AL-Redah, S., & Hassan, N. (2011). Efficacy of tramadol as analgesic and mixed with ketamine, xylazine as anesthetic in rabbits. *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences* ., 2(1), 11. Recuperado a partir de <http://www.journals.uokufa.edu.iq/index.php/kjvs/article/view/1661>
- AL-Shebani, W. H. S., AL-Zamely, H. A. N., & AL-Yasari, N. K. H. (2009). A comparative study between using of Fentanyl- Ketamine and Xylazine- Ketamine combinations as anesthetic regimen in rabbits . *Al-Qadisiya Vet. Sci.*, 82(2), 26–33.
- Ali, A. F. (2013). Evaluation of Midazolam and Ketamine Preceding by Xylazine as General Anesthesia in Rabbits. *the Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 37(2), 144–148.
- Álvarez, I. (2007). Métodos de anestesia, analgesia y eutanasia. *Departamento de Cirugía Experimental*, 1–34.
- Álvarez, I., Tendillo, F., & Burzaco, O. (2001). La ventilación artificial en el perro y el gato. *Consulta Difus. Vet*, 9(77), 85–9.
- Amin, A. J., & Abid, S. A. (2009). Comparison of different regimens of nerulepanesthesia in rabbits. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 23(2), 161–167.
- Arcusa, M. (2005). *Estudio de toxicidad aguda S(+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína*. Univ. de Valencia.
- Avsaroglu, H., Versluis, A., Hellebrekers, L. J., Haberham, Z. L., van Zutphen, L. F. M., & van Lith, H. A. (2003). Strain differences in response to propofol, ketamine and medetomidine in rabbits. *The Veterinary record*, 152(10), 300. Recuperado a partir de <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/152/10/300%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12650474>
- Badiola, J. (2005). Anestesia veterinaria en animales de compañía. *Revista oficial del consejo general de colegios veterinarios de España.*, 22–26.
- Baker, M. T., & Naguib, M. (2005). “Propofol: the challenges of formulation.” *Anesthesiology*, 103(4), 860–876.
- Baumgartner, C., Bollerhey, M., Henke, J., Wagner, S., Ungerer, M., & Erhardt, W. (2008). Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(2), 100–112.

- <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00360.x>
- Baumgartner, C. M., Koenighaus, H., Ebner, J. K., Henke, J., Schuster, T., & Erhardt, W. D. (2009). Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. *American Journal of Veterinary Research*, 70(11), 1407–1415. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.11.1407>
- Beths, T., Glen, J. B., Reid, J., Monteiro, a M., & Nolan, a M. (2001). Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *The Veterinary record*, 148(7), 198–203. <https://doi.org/10.1136/vr.148.7.198>
- Bienert, A., Płotek, W., Zawidzka, I., Ratajczak, N., Szczesny, D., Wiczling, P., ... Grześkowiak, E. (2011). Influence of time of day on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Chronobiology International*, 28(4), 318–329. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.560317>
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, I. (2011). MOBIC®(meloxicam). USA.
- Bonsu, O. (2004). *Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists Medetomidine and Dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats.*
- Borkowski, R., & Karas, A. Z. (1999). Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clinical techniques in small animal practice*, 14(1), 44–49. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(99\)80026-7](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(99)80026-7)
- Brodbelt, D. (2009). Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Veterinary Journal*, 182(2), 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.06.011>
- Brown, R., & Wagner, E. (1999). Mechanisms of Bronchoprotection by Anesthetic Induction Agents: Propofol versus Ketamine. *J Anesthesiology*, 90(3), 822–828.
- Brüssel, T., Theissen, J. L., Vigfusson, G., Lunkenheimer, P. P., Van Aken, H., & Lawin, P. (1989). Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and analgesia*, 69(1), 35–40. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787130>
- Burzaco, O. (2001). Preanaesthetic assessment. Aanaesthetic risk. *Consulta Difus. Vet*, 9(78), 49–62. Recuperado a partir de http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Trabajos/Temas_anestesia/VALORACION DF
- Cabrera, M. A. (2010). *Descripción del comportamiento anestésico del conejo doméstico (oryctolagus cuniculus) frente a la inducción y redosificación con ketamina intravenosa (IV).* Universidad de Chile.
- Calasans-Maia, M. D., Monteiro, M. L., Ascoli, F. O., & Granjeiro, J. M. (2009). The rabbit as an animal model for experimental surgery. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*, 24(4), 325–328. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502009000400014>
- Campos, S. (2010). *Assessment of propofol anesthesia in the rabbit.* Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- Campos, S., Monteiro, J., Valenzuela, B., Gonçalves, H., Guedes de Pinho, P., Fresco, P., ... Antunes, L. (2007). Evidence of Different Propofol Pharmacokinetics under Short and Prolonged Infusion Times in Rabbits. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 105(1), 155–166. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12521>
- Cantalapiedra, A., & Cruz, J. (2001). Monitorización anestésica en los pequeños animales. *Consulta Difus. Vet*, 9(77), 97–104.
- Carpenter, J. (2013). *Exotic Animal Formulary. elsevier* (4a ed.). Missouri.
- Carpenter, J. W., Pollock, C. G., Koch, D. E., & Hunter, R. P. (2009). Single and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after oral administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of zoo and wildlife medicine : official publication*

- of the American Association of Zoo Veterinarians, 40(4), 601–6. <https://doi.org/10.1638/2007-0115.1>
- Cocco, R., Boatti, A., Lujan, O., Bertone, P., & Aramayo, A. (2015). *Experiencias en la anestesia de conejos desde el año 2002 al 2015*. Rio Cuarto.
- Cockshott, I. D., & Douglas, E. J. (1992). “The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals.” *Xenobiotica*, 22(3), 369–75.
- Committee For Veterinary Medical Products. (1999). *Meloxicam summary report (2). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*.
- Cornejo, D. M. C. (2015). Evaluación de tres protocolos de inmovilización química reversible empleando ketamina , xilacina y midazolam en primates del género *Saguinus spp* mantenidos en cautiverio, 93.
- Cornick-Seahorn, J. (2001). *Veterinary Anesthesia*. (1a ed.). USA: Butterworth-Heinemann.
- Coulter, C. A., Flecknell, P. A., Leach, M. C., & Richardson, C. A. (2011). Reported analgesic administration to rabbits undergoing experimental surgical procedures. *BMC Veterinary Research*, 7(1), 12.
- Crowell-Davis, S., & Murray, T. (2006). *Veterinary Psychopharmacology*. (1a ed.). Iowa: Blackwell Publishing.
- Cruz, F. S. F., Carregaro, A. B., Raiser, A. G., Zimmerman, M., Lukarsewski, R., & Steffen, R. P. B. (2010). Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(2), 116–122. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00513.x>
- Cruz, J., Giraldo, C., Fernández, E., & Tovar, O. (2009). Farmacología y uso clínico de la ketamina. *Revista CES*, 4(1), 68–79.
- D’Ovidio, D., Rota, S., Noviello, E., Briganti, A., & Adami, C. (2014). Nerve stimulator-guided sciatic-femoral block in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) undergoing hind limb surgery: A case series. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 23(1), 91–95. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2013.11.014>
- Delk, K., Carpenter, J., & KuKanich, B. (2014). Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. *Am J Vet Res*, 75(2), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.asams.2014.07.006>
- Dugdale, A. (2010). *Veterinary Anaesthesia: Principles to practice*. Rino Unido: Wiley-Blackwell.
- Eatwell, K., & Mancinelli, E. (2013). Anaesthesia Guidelines for Airway Management in Rabbits. *Veterinary Times*, 11(03), 14–17.
- Engelen, B., Jehee, N., & Dinther, K. Van. (2016). *Meloxicam - A literature review* -. Zalmweg, The Netherlands.
- Engelhardt, G. (1996). Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *British journal of rheumatology*, 35 Suppl 1(June), 4–12. https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.suppl_1.4
- Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Schnitzler, C., & Utzmann, R. (1996a). General pharmacology of meloxicam-part I: Effects on CNS, gastric emptying, intestinal transport, water, electrolyte and creatinine excretion. *General Pharmacology*, 27(4), 673–677. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02034-9](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02034-9)
- Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Schnitzler, C., & Utzmann, R. (1996b). General pharmacology of Meloxicam - Part II: Effects on blood pressure, blood flow, heart: Rate, ECC, respiratory minute volume and interactions with paracetamol, pirenzepine, chlorthalidone, phenprocoumon and tolbutamide. *General Pharmacology*, 27(4), 679–688. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02035-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02035-7)

- Erhardt, W. (1984). Anästhesieverfahren beim Kaninchen. *TieraÄrztl Prax*, 12, 391–402.
- Eroglu, H., Burul-Bozkurt, N., Uma, S., & Oner, L. (2010). Validation of the Analytical Method for In-Vivo Determination of Meloxicam and Bioequivalence Study from Meloxicam Containing Microparticle Formulations in Rabbits. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 29(2), 115–130.
- Espinoza, P. andrea caroca. (2006). *Descripción anestesiológica del efecto de un protocolo en base a azaperona y ketamina en conejo doméstico (oryctolagus cuniculus)*. Universidad de Chile.
- Esther van Praag, P. D. (2009). Anesthesia of the rabbit Part 2: Intra-anesthetic period, and its monitoring. Recuperado a partir de http://www.medirabbit.com/EN/Surgery/Anesthesia/Anes_main/anes_main_en.htm
- Faunt, K. (2010). *Anesthesia for the pet practitioner*. (3a ed.). Portland: Banfield Pet Hospital.
- Fehr M. (1984). Narkose bei Heimtieren. *Kleintierprax*, 29, 313–318.
- Fish, R., Brown, M., Danneman, P., & Karas, A. (2008). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory animals*. (2a ed.). New York: Elsevier.
- Flaherty, D., & Musk, G. (2005). Anaesthetic monitoring equipment for small animals. *In Practice*, 27(10), 512–521.
- Flecknell, P. (2009). *Laboratory Animal Anaesthesia*. (3a ed.). Elsevier.
- Flecknell, P. a., & Liles, J. H. (1996). Halothane anaesthesia in the rabbit: a comparison of the effects of medetomidine, acepromazine and midazolam on breath-holding during induction. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 23(1), 11–14. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1996.tb00275.x>
- Flores, E., & Cattaneo, G. (2001). Técnicas Anestésicas Inyectables de Uso Actual II: Anestésicos Inyectables. *Monografías de Medicina Veterinaria*, 21(1), 40–54.
- Flores, P., Rufino, A. D., Bastías, P. A., Cattaneo, U. G., & Morales, M. A. (2008). Descripción de un protocolo en base a dexmedetomidina y ketamina en conejo doméstico (*Oryctolagus canículus*). *Avances en Ciencias Veterinarias*, 23(1 y 2), 5–12.
- Florez, J., Armijo, J., & Mediavilla, A. (1997). *Farmacología humana*. (3a ed.). España: Masson S. A.
- Geisslinger, G., Hering, W., Thomann, P., Knoll, R., Kamp, H., & Brune, K. (1993). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth*, 70(6), 666–671.
- Gertler, R., Brown, H., Mitchell, D., & Silvius, E. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Bayl Univ Med Cent*, 14(1), 13–21.
- Glowaski, M. M., & Wetmore, L. A. (1999a). Propofol: Application in Veterinary Sedation and Anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(1), 9.
- Glowaski, M. M., & Wetmore, L. a. (1999b). Propofol: Application in Veterinary Sedation and Anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(99\)80021-8](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(99)80021-8)
- Goodchild, C. S., & Serrao, J. M. (1989). Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *British journal of anaesthesia*, 63(1), 87–92. <https://doi.org/10.1093/bja/63.1.87>
- Graf, B., Vicenzi, M., Martin, E., Bosnjak, Z., & Stowe, D. (1995). Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. *J Anesthesiology*, 82(6), 1426–1437.
- Greene, S. (2002). *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. (1a ed.). USA: Elsevier Health Sciences.

- Greene, S., & Thurmon, J. (1988). Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharma Therapeutics*, 11(4), 295–313.
- Grint, N. J., & Murison, P. J. (2008). A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(2), 113–121.
- Grond, S., & Sablotzki, A. (2004). Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(13), 879–923.
- Haberstroh J, H. J. (2004). Kaninchen. En H. J. Erhardt W, Henke J (Ed.), *AnÄsthesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier* (1st edn, pp. 629–641). Schattauer, Stuttgart, Germany.
- Hall, L., Clarke, K., & Trim, C. (2001). *Veterinary anaesthesia*. (W. B. Saunders., Ed.) (10a ed.). Rino Unido.
- Harris, I. (1994). The Laboratory Rabbit. *ANZCCART News*, 7(4), 1–8.
- Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R., & Erhardt, W. (2005). Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/ fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(5), 261–270.
- Hirota, K., & Lambert, D. (1996). Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth.*, 77(4), 441–444.
- Huerkamp, M. J. (1995a). Anesthesia and postoperative management of rabbits and pocket pets. En *Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. (pp. 1322–1327).
- Huerkamp, M. J. (1995b). *Anesthesia and postoperative management of rabbits and pocket pets*. *Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*.
- Ikeda, T., & Sessler, D. I. (1999). “Less core hypothermia when anesthesia is induced with inhaled sevoflurane than with intravenous propofol.” *Anesthesia and analgesia*, 88(4), 921–4.
- Khan, Z., Ferguson, C., & Jones, R. (1999). Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 54(2), 146–165.
- Kiliç, N. (2004). A Comparison between Medetomidine-Ketamine and Xylazine-Ketamine Anaesthesia in Rabbits. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 28, 921–926.
- Kohn, D., Wixson, S., White, W., & Benson, G. (1997). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. USA: Academic Press.
- Kotani, Y., & Shimazawa, M. (2008). “The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties.” *CNS Neurosci Ther*, 14(2), 95–106.
- Küçük, A., Kadioğlu, Y., & Çelebi, F. (2005). Investigation of the pharmacokinetics and determination of tramadol in rabbit plasma by a high-performance liquid chromatography-diode array detector method using liquid-liquid extraction. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 816(1–2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.11.031>
- Lamont, L; Mathews, K. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. En K. A. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J. Grimm (Ed.), *Lumb & Jone´s Veterinary Anaesthesia* (4^a Ed, pp. 241–271). Iowa: Wiley-Blackwel.
- Langley, M. S., & Heel, R. C. (1988). Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic." *Drugs*, 35(4), 334–372.
- Laredo, F., & Cantalapiedra, A. (2001). Técnicas de anestesia general inyectable TIVA. *Consulta Difus. Vet*, 9(77), 51–61.

- Lemke, K. (2004). Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *Can Vet J*, 45(6), 475–480.
- Lerche, P., Nolan, a M., & Reid, J. (2000). Comparative study of propofol or propofol and ketamine for the induction of anaesthesia in dogs. *The Veterinary record*, 146(20), 571–574. <https://doi.org/10.1136/vr.146.20.571>
- Li, R., Zhang, W. S., Liu, J., Tang, M., Yang, Y. Y., & Luo, N. F. (2012). Minimum infusion rates and recovery times from different durations of continuous infusion of fospropofol, a prodrug of propofol, in rabbits: A comparison with propofol emulsion. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(4), 373–384. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00733.x>
- Lin, M. T., Chen, C. F., & Pang, I. H. (1978). Effect of ketamine on thermoregulation in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 56(6), 963–7. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/743635>
- Line, N. (2013). *Meloxicam usage in cats, and its potential adverse effects on the renal function*. Szent Istvan University.
- Lipman, N., Marini, R. P., & Erdman, S. E. (1990). A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Laboratory animal science*, 40(4), 395–8. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166867>
- Lipman, N. S., Marini, R. P., & Flecknell, P. A. (1997). Anesthesia and analgesia in Rabbits. En J. B. . Kohn, Dennis F, Wixson.Sally k, White.William J (Ed.), *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (pp. 205–228). Academic Press. Recuperado a partir de https://books.google.com.pe/books?id=xJWCnuy2kE4C&pg=PA73&dq=Lipman+y+col+1990&hl=es&source=gbs_toc_r&cad=4#v=onepage&q=Lipman+y+col+1990&f=false
- Longley, L. (2008). *Anesthesia of exotic pets*. USA: Elsevier Saunders.
- López, J., & Sánchez, C. (2007, enero). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 45–65.
- Macintire, D., Drobatz, K., Haskins, S., & Saxon, W. (2006). *Manual of small animal emergency and critical care medicine*. USA: Blackwell Publishing.
- Maddison, J., Page, S., & Church, D. (2008). *Small Animal Clinical Pharmacology*. (2a ed.). USA: Elsevier.
- Mancinelli, E. (2016). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbit, bird and reptile species. *Veterinary Times*, 46(16), 23–24. Recuperado a partir de <http://www.vbd.co.uk>
- Mancintire, D., Drobatz, K., Haskins, S., & Saxon, W. (2006). *Manual of small animal emergency and critical care medicine*. Blackwell Publishing.
- Marik, P. E. (2004). “Propofol: therapeutic indications and side-effects.” *Curr Pharm Des*, 10(29), 3639–3649.
- Marini, R. P., Avison, D. L., Corning, B. F., & Lipman, N. S. (1992). Ketamine/xylazine/butorphanol: a new anesthetic combination for rabbits. *Laboratory animal science*, 42(1), 57–62. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316511>
- Martina, G. (2010). *Analgesic and anti-inflammatory drugs for pain management in veterinary medicine*. Università degli Studi di Milano.
- Matsukawa, T., & Sessler, D. I. (1995). “Heat flow and distribution during induction of general anesthesia.” *Anesthesiology*, 82(3), 662–73.
- Mayberg, T., Lam, A., Matta, B., Domino, K., & Winn, H. (1995). Ketamine Does Not Increase Cerebral Blood Flow Velocity or Intracranial Pressure During Isoflurane/Nitrous Oxide Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy. *J Anesth*

- Analg*, 81(1), 84–89.
- Maze, M., & Tranquilli, W. (1991). Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *J Anesthesiology*, 74(3), 581–605.
- McKeage, K., & Perry, C. M. (2003). “Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults.” *CNS Drugs*, 17(4), 235–272.
- McKelvey, D., & Wayne, K. (2003). *Manual de anestesia y analgesia veterinaria*. (Gráfica). España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Miyasaka, M., & Domino, E. (1968, julio). Neuronal Mechanisms of Ketamine-Induced Anesthesia. *Int. J. Neuropharmacol*, 557–573.
- Muir, W., & Gadawski, J. E. (1998). Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *American journal of veterinary research*, 59(2), 157–61. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492929>
- Muir, W., Hubbell, J., & Bednarski, R. (2008). *Manual de anestesia veterinaria*. (Elsevier, Ed.) (4ªed). Madrid: Harcourt. Recuperado a partir de <http://booksmedicos.org/manual-de-anestesia-veterinaria/>
- Muir, W., Hubbell, J., Bednarski, R., & Skarda, R. (2008). *Manual de Anestesia Veterinaria*. (4a ed.). España: Elsevier Mosby.
- Murrell, J., & Hellebrekers, L. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(3), 117–127.
- Oguntoye, C. O., & Oke, B. O. (2014). A Comparison of xylazine / ketamine , diazepam / ketamine and acepromazine / ketamine anaesthesia in Rabbit, 12(3), 21–25.
- Otero, P. (2012). *Protocolos anestésicos y manejo del dolor en pequeños animales Reporte de casos*. Buenos Aires: Editorial-Intermedica.
- Pauta Gálvez, M. M. (2015). *Accidentes Hipóxicos en Pacientes del Curso de Cirugía de Animales Menores de la Universidad Ricardo Palma*. Universidad Ricardo Palma.
- Pérez-Rivero, J. J., & Rendón-Franco, E. (2014). Evaluación cardiorrespiratoria de conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con una combinación de tramadol, acepromacina, xilazina y ketamina. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46(1), 145–149. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000100020>
- Pérez, R. (2010). *Farmacología Veterinaria*. (E. Larenas, Ed.). Concepcion: Talleres Dirección de docencia.
- Pfenninger, E., Dick, W., & Ahnefeld, F. W. (1985). The influence of ketamine on both normal and raised intracranial pressure of artificially ventilated animals. *European journal of anaesthesiology*, 2(3), 297–307. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4065105>
- Recich, D., & Silvay, G. (1989). Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *CAN J ANAESTH*, 36(2), 186–197.
- Reimer, P., Máca, J., Szturz, P., Kula, R., Ševčík, P., Burda, M., & Adamus, M. (2017). Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13, 1223–1231. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S143809>
- Reusch, B., & Boswood, A. (2003). Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. *J Small Anim Pract*, 44, 514.
- Rioja, E. (2004). *Efecto de la asociación de dexmedetomidina y midazolam sobre la concentración alveolar mínima de halotano e isoflurano en ratas*. Universidad Complutense de Madrid.
- Rioja, E. (2013). Monitorización. En *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales*. (pp. 133–156). Zaragoza: Servet.
- Riviere, J., & Papich, M. (2009). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9a ed.).

- USA: Wiley-Blackwell.
- Sahbie, P., Madanlou, S., Gharagozlou, P., Clark, J., Lameth, J., & Delorey, T. (2006). Transcutaneous blood gas CO₂ monitoring of induced ventilator depression in mice. *Anesthesia and analgesia*, *103*, 620–625.
- Salas, J. A. A. (2014). Evaluación de tres protocolos de contención química reversible en monos nocturnos (*Aotus vociferans*) en cautiverio, 119.
- Salhab, A. ., Gharaibeh, M. ., Shomaf, M. ., & Amro, B. . (2001). Meloxicam inhibits rabbit ovulation. *Contraception*, *63*(6), 329–333. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00207-4](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00207-4)
- Sanford, T. D., & Colby, E. D. (1980). Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. *Laboratory animal science*, *30*(3), 519–23. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7431851>
- Sawyer, D. (2007). *The practice of Veterinary Anaesthesia: Small animals, birds, fish and reptiles*. USA: Teton Newmedia.
- Schug, S. A. (2007). The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *3*(5), 717–723.
- Schützenhofer, G., Tacke, S., & Wehrend, A. (2009). Die Kastration des männlichen Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Anästhesie. *TieraÄrztl Prax*, *37*(k), 200–208.
- Schwedler, M., Miletich, D., & Albrecht, R. (1982). Cerebral Blood Flow and Metabolism Following Ketamine Administration. *Can. J Anaesth Soc*, *29*(3), 222–226.
- Sedgwick, C. J. (1986). Anesthesia for Rabbits. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *2*(3), 731–736. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31214-7](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31214-7)
- Seymour, C., & Duke-Novakovski, T. (2007). *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. (2a ed.). Reino Unido: BSAVA.
- Short, C. E., & Bufalari, A. (1999). “Propofol anesthesia.” *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, *29*(3), 747–778.
- Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of alpha₂-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne*, *44*(11), 885–897.
- Sinner, B., & Graf, B. (2008). Ketamine. En J. Schüttler & H. Schwilden (Eds.), *Modern Anesthetics: Handbook of Experimental Pharmacology*. (pp. 313–333).
- Smith, J. A., & Gaynor, J. S. (1993). “Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs.” *J Am Vet Med Assoc*, *202*(7), 1111–1115.
- Son, S. C., & Yoon, S. H. (2004). Effects of propofol and ketamine on body temperature during induction of general anesthesia in children: A-618. *European journal of anaesthesiology*, *21*(32), 151.
- Souza, M. J., Greenacre, C. B., & Cox, S. K. (2008). Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *American Journal of Veterinary Research*, *69*(8), 979–982. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.8.979>
- Sumano, H., & Ocampo, L. (2006). *Farmacología veterinaria*. (3a ed.). Mexico.: McGraw-Hill.
- Tapia, J. J., León, M. B., Baños, G. C., & García, L. J. (2005). Apendicectomía por laparoscopia en el conejo como modelo quirúrgico experimental. *Facultad de Medicina, UNAM*, *48*(6), 10–12. Recuperado a partir de <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenI.cgi?IDARTICULO=3724>
- Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J., & Benson, G. I. (1999). *Essentials of Small Animal*

- Anesthesia and Analgesia*. Estados Unidos: Philadelphia Lippincott Williams e Wilkins.
- Tranquilli, W., Thurmon, J., & Grimm, K. (2007). *Veterinary anesthesia and analgesia*. (4a ed.). Iowa: Blackwell Publishing.
- Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2013). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. John Wiley & Sons.
- Tully, T. N., & Mitchell, M. A. (2012). *A veterinary technician's guide to exotic animal care*. AAHA Press. Recuperado a partir de <https://books.google.com.pe/books?id=sKD924FHhEEC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
- Turck, D., Roth, W., & Busch, U. (1996). A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam. *Rheumatology*, 35(suppl 1), 13–16. https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.suppl_1.13
- Turner, P. V., Cheng Chen, H., & Taylor, W. M. . (2006). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single Single and Repeat Oral Dosing. *Am J Vet Res*, 56(1), 63–67. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.4.636>
- Vasile, B., & Rasulo, F. (2003). “The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome.” *Intensive Care Med*, 29(9), 1417–1425.
- Veilleux-Lemieux, D., Castel, A., Carrier, D., Beaudry, F., & Vachon, P. (2013). Pharmacokinetics of Ketamine and Xylazine in young and old Sprague–Dawley Rats. *J American Association for Laboratory Animal Science.*, 52(5), 567–570.
- Wang, X., Ding, X., Tong, Y., Zong, J., Zhao, X., Ren, H., & Li, Q. (2014). Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anesthesia*, 28(6), 821–827. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1845-3>
- Weaver, L. A., Blaze, C. A., Linder, D. E., Andrutis, K. A., & Karas, A. Z. (2010). A Model for Clinical Evaluation of Perioperative Analgesia in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), 49(6), 845–851.
- Weirich, T. (2008). Hypothermia/warming protocols: Why are they not widely used in the OR? *AORN J*, 87(2), 333–344.
- Welsh, L. (2009). *Anesthesia for Veterinary Nurses*. (2a ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Wenger, S. (2012). Anesthesia and anlgesia in rabbits and rodents. *Exot Pet Med*, 21, 7–16.
- White, P. F. (2005). Intravenous (non-opioid) anesthesia. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 24(2), 101–107. <https://doi.org/10.1053/j.sane.2005.04.002>
- Ypsilantis, P., & Politou, M. (2007). “Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation.” *Anesth Analg*, 105(1), 155.166.

XIV. ANEXOS

Ficha de monitorización:					
identificación del paciente					
código:	peso:	sexo:	Valoración ASA:		
especie:	edad:	fecha:			
Parámetros fisiológicos pre anestésicos:					
FC:	FR:	Presión:			
Spo2:	TLLC:	Temperatura:			
Premedicación:					
fármaco:	Presentación	Dosis Mg/kg	Dosis ML	Vía	Hora
Inducción:					
Mantenimiento:					

Ficha de monitorización anestésica

Código:

Gráfico de monitorización:

Tiempo post inducción

		15min	30min	45min	60min
ECG ritmo:					
FR:					
Spo2:					
Temperatura:					

Tablas:

Constantes fisiológicas	Promedio
FC	203 latidos/min
FR	107 respiraciones/ minuto
Spo2	Spo2: 98%
T	38.4 grados Celsius

Tabla 1. Constantes fisiológicas basales promedio del estudio “Monitoreo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) con un protocolo de acepromazina, propofol y tramadol”.

protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
control	FC	35	199.74	28.89	4.88	14.46	130	254
T1	FC	35	218.8	25.43	4.3	11.62	176	273
T2	FC	35	217.74	33.93	5.74	15.58	148	300

Tabla 2. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) por protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
FC	105	0,08	0,06	14.02

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	Coef
Modelo.	8201.98	3	2733.99	3.09	0,0125	
protocolo	8030.08	2	4015.04	4.58	0,0125	
tiempos	171.9	1	171.9	0.19	0.6603	0.06
Error	89333.07	101	884.49			
Total	97535.05	104				

protocolo	Medias	n	E.E.
T1	218.8	35	5.03
T2	217.74	35	5.03
control	199.74	35	5.03

Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0.05)

Tabla 3. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
0	control	FC	7	203.29	26.76	10.12	13.17	176	254
0	T1	FC	7	203.29	26.76	10.12	13.17	176	254
0	T2	FC	7	203.29	26.76	10.12	13.17	176	254
15	control	FC	7	192.57	35	13.23	18.17	130	240
15	T1	FC	7	228.86	26.42	9.98	11.54	193	273
15	T2	FC	7	252.57	36.84	13.92	14.58	200	300
30	control	FC	7	200.71	36.63	13.85	18.25	133	246
30	T1	FC	7	222.71	19.88	7.51	8.93	207	253
30	T2	FC	7	202.29	30.42	11.5	15.04	148	242
45	control	FC	7	202.43	31.72	11.99	15.67	150	236
45	T1	FC	7	213.43	25.04	9.46	11.73	192	261
45	T2	FC	7	207	25.13	9.5	12.14	170	246
60	control	FC	7	199.71	18.86	7.13	9.44	175	220
60	T1	FC	7	225.71	26.86	10.15	11.9	190	267
60	T2	FC	7	223.57	27.98	10.57	12.51	185	255

Tabla 4. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) según tiempos (minutos) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
15	FC	21	0.39	0.33	14.72
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	12784.38	2	6392.19	5.85	0.0111
protocolo	12784.38	2	6392.19	5.85	0.0111
Error	19678.29	18	1093.24		
Total	32462.67	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	252.57	7	12.5	A	
T2	203.29	7	12.5	A B	
control	203.29	7	12.5	B	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 5. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

ASA	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
1	FC	15	191.53	34.24	8.84	17.88	130	246
2	FC	75	212.39	27.8	3.21	13.09	148	300
3	FC	15	231.2	29.43	7.6	12.73	196	273

Tabla 6. Medias de Frecuencia cardiaca (FC) por categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	
FC	105	0,12	0,1	13.67	
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	11823.13	2	5911.56	7.03	0,0014
ASA	11823.13	2	5911.56	7.03	0,0014
Error	85711.92	102	840.31		
Total	97535.05	104			
ASA	Medias	n	E.E.		
3	231.2	15	7.48	A	
2	212.39	75	3.35	B	
1	191.53	15	7.48	C	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 7. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Frecuencia cardiaca (FC) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
control	FR	35	99.54	12.72	2.15	12.78	80	120
T1	FR	35	51.91	28.51	4.82	54.91	30	120
T2	FR	35	54.83	30.86	5.22	56.28	20	120

Tabla 8. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) por protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV		
FR	105	0,65	0,64	29.13		
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	Coef
Modelo.	74884.37	3	24961.46	62.22	<0.0001	
protocolo	48890.65	2	24945.32	62.18	<0.0001	
tiempos	24993.72	1	24993.72	62.3	<0.0001	-0.73
Error	40516.68	101	401.16			
Total	115401.05	104				
protocolo	Medias	n	E.E.			
control	99.54	35	3.39		A	
T2	54.83	35	3.39		B	
T1	51.91	35	3.39		B	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 9. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máy
0	control	FR	7	106.57	12.26	4.63	11.5	88	120
0	T1	FR	7	106.57	12.26	4.63	11.5	88	120
0	T2	FR	7	106.57	12.26	4.63	11.5	88	120
15	control	FR	7	107.14	15.4	5.82	14.37	84	120
15	T1	FR	7	41	4.2	1.59	10.25	36	48
15	T2	FR	7	56	25.19	9.52	44.99	36	108
30	control	FR	7	90.71	7.93	3	8.74	80	102
30	T1	FR	7	37.29	4.75	1.8	12.74	30	43
30	T2	FR	7	39	7.37	2.79	18.9	30	52
45	control	FR	7	92.71	8.42	3.18	9.08	80	104
45	T1	FR	7	34.71	2.69	1.02	7.75	30	38
45	T2	FR	7	37.43	10.75	4.06	28.73	24	54
60	control	FR	7	100.57	11.13	4.21	11.07	89	120
60	T1	FR	7	40	4.76	1.8	11.9	35	49
60	T2	FR	7	35.14	14.79	5.59	42.09	20	58

Tabla 10. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) según tiempos (minutos) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
15	FR	21	0.76	0.73	25.3

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	16836.1	2	8418.05	28.29	<0.0001
protocolo	16836.1	2	8418.05	28.29	<0.0001
Error	5336.86	18	296.49		
Total	22172.95	20			

protocolo	Medias	n	E.E.	
T1	41	7	6.51	B
T2	56	7	6.51	B
control	107.14	7	6.51	A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 11. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
30	FR	21	0.94	0.93	12.26

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	12907.81	2	6453.9	138.49	<0.0001
protocolo	12907.81	2	6453.9	138.49	<0.0001
Error	838.86	18	46.6		
Total	13746.67	20			

protocolo	Medias	n	E.E.	
T1	37.29	7	2.58	B
T2	39	7	2.58	B
control	90.71	7	2.58	A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 12. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “30” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
45	FR	21	0.93	0.92	14.62

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	14998.38	2	7499.19	116.11	<0.0001
protocolo	14998.38	2	7499.19	116.11	<0.0001
Error	1162.57	18	64.59		
Total	16160.95	20			

protocolo	Medias	n	E.E.	
T1	34.71	7	3.04	B
T2	37.43	7	3.04	B
control	92.71	7	3.04	A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 13. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
60	FR	21	0.89	0.88	18.84

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	18604.57	2	9302.29	76.37	<0.0001
protocolo	18604.57	2	9302.29	76.37	<0.0001
Error	2192.57	18	121.81		
Total	20797.14	20			

protocolo	Medias	n	E.E.	
T1	40	7	4.17	B
T2	35.14	7	4.17	B
control	100.57	7	4.17	A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 14. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

ASA	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
1	FR	15	63.27	28.13	7.26	44.47	30	100
2	FR	75	71.01	33.95	3.92	47.8	20	120
3	FR	15	63	35.58	9.19	56.47	24	120

Tabla 15. Medias de Frecuencia respiratoria (FR) por categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	
FR	105	0,01	0	48.63	
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	1331.13	2	665.56	0.6	0,5534
ASA	1331.13	2	665.56	0.6	0,5534
Error	114069.92	102	1118.33		
Total	115401.05	104			
ASA	Medias	n	E.E.		
3	63	15	7.48		A
2	71.01	75	3.35		A
1	63.27	15	7.48		A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 16. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Frecuencia respiratoria (FR) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
control	SPO2	35	93.83	5.42	0.92	5.77	74	100
T1	SPO2	35	97.43	1.8	0.3	1.85	90	100
T2	SPO2	35	95.97	2.9	0.49	3.02	86	100

Tabla 17. Medias de Saturación de oxígeno (SpO2) por protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	
SpO ₂	105	0,14	0,12	3.87	
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	234.42	3	78.14	5.69	0.0012
protocolo	229.54	2	114.77	8.35	0.0004
tiempos	4.88	1	4.88	0.35	0.5527
Error	1387.64	101	13.74		
Total	1622.06	104			
protocolo	Medias	n	E.E.		
control	93.83	35	0.63		B
T2	95.97	35	0.63		A
T1	97.43	35	0.63		A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 18. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Saturación de oxígeno (SpO₂) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
0	control	SPO2	7	97.57	1.9	0.72	1.95	95	100
0	T1	SPO2	7	97.57	1.9	0.72	1.95	95	100
0	T2	SPO2	7	97.57	1.9	0.72	1.95	95	100
15	control	SPO2	7	89.86	8.84	3.34	9.84	74	99
15	T1	SPO2	7	98.14	0.69	0.26	0.7	97	99
15	T2	SPO2	7	95	4.73	1.79	4.97	86	99
30	control	SPO2	7	93.14	5.15	1.94	5.52	83	98
30	T1	SPO2	7	96.57	3.15	1.19	3.27	90	99
30	T2	SPO2	7	95	3.16	1.2	3.33	90	98
45	control	SPO2	7	93.71	3.82	1.44	4.07	87	97
45	T1	SPO2	7	97.29	1.11	0.42	1.14	96	99
45	T2	SPO2	7	96.57	1.99	0.75	2.06	94	99
60	control	SPO2	7	94.86	2.61	0.99	2.75	90	97
60	T1	SPO2	7	97.57	1.27	0.48	1.3	95	99
60	T2	SPO2	7	95.71	1.38	0.52	1.44	94	98

Tabla 19. Medias de Saturación de oxígeno (SpO₂) según tiempos (minutos) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
15	SpO ₂	21	0.29	0.21	6.15
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	244.95	2	122.48	3.64	0.0471
protocolo	244.95	2	122.48	3.64	0.0471
Error	605.71	18	33.65		
Total	850.67	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	98.14	7	2.19		A
T2	95	7	2.19		AB
control	89.86	7	2.19		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 20. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “15” con la variable Saturación de oxígeno (SpO₂) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
45	SpO ₂	21	0.3	0.22	2.68
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	50	2	25	3.8	0.0421
protocolo	50	2	25	3.8	0.0421
Error	118.57	18	6.59		
Total	168.57	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	97.29	7	0.97		A
T2	96.57	7	0.97		AB
control	93.71	7	0.97		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 21. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Saturación de oxígeno (SpO₂) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
60	SpO ₂	21	0.3	0.28	1.93
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	26.95	2	13.48	3.91	0.0388
protocolo	26.95	2	13.48	3.91	0.0388
Error	62	18	3.44		
Total	88.95	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	97.57	7	0.7		A
T2	95.71	7	0.7		AB
control	94.86	7	0.7		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 22. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Saturación de oxígeno (SpO₂) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

ASA	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
1	SPO ₂	15	96.6	3.81	0.98	3.95	87	100
2	SPO ₂	75	95.57	4.22	0.49	4.42	74	100
3	SPO ₂	15	95.73	2.49	0.64	2.6	90	99

Tabla 23. Medias de Saturación de oxígeno (SpO₂) por categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	
SpO ₂	105	0,01	0	48.63	
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	13.18	2	6.59	0.42	0.6597
ASA	13.18	2	6.59	0.42	0.6597
Error	1608.88	102	15.77		
Total	1622.06	104			
ASA	Medias	n	E.E.		
3	95.73	15	1.03		A
2	95.57	75	1.03		A
1	96.6	15	0.46		A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 24. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Saturación de oxígeno (SpO₂) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
control	T°	35	36.59	1.26	0.21	3.44	34.6	39.1
T1	T°	35	37.33	0.87	0.15	2.33	35.8	39.1
T2	T°	35	37.15	1.18	0.2	3.18	34.5	39.4

Tabla 25. Medias de Temperatura (T°) por protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV		
T°	105	0,69	0,68	1.76		
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	Coef
Modelo.	94.19	3	31.4	73.56	<0.0001	
protocolo	10.34	2	5.17	12.11	<0.0001	
tiempos	83.85	1	83.85	196.44	<0.0001	-0.04
Error	43.11	101	0.43			
Total	137.31	104				
protocolo	Medias	n	E.E.			
control	36.59	35	0.11		B	
T2	37.15	35	0.11		A	
T1	37.33	35	0.11		A	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 26. Análisis de covarianza y test LSD de Fisher, de la comparación de los protocolos anestésicos con la variable Temperatura (T°) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	protocolo	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
0	control	T°	7	38.36	0.39	0.15	1.01	38	39.1
0	T1	T°	7	38.36	0.39	0.15	1.01	38	39.1
0	T2	T°	7	38.36	0.39	0.15	1.01	38	39.1
15	control	T°	7	37.07	0.85	0.32	2.28	35.6	38.3
15	T1	T°	7	37.97	0.4	0.15	1.06	37.1	38.3
15	T2	T°	7	37.69	1.15	0.43	3.04	35.9	39.4
30	control	T°	7	36.51	0.86	0.32	2.35	35.1	37.9
30	T1	T°	7	37.2	0.61	0.23	1.64	36	38
30	T2	T°	7	37.14	0.83	0.31	2.24	36	38.2
45	control	T°	7	35.8	0.55	0.21	1.53	34.9	36.7
45	T1	T°	7	36.84	0.36	0.14	0.98	36.4	37.3
45	T2	T°	7	36.81	0.54	0.2	1.46	36	37.5
60	control	T°	7	35.21	0.45	0.17	1.29	34.6	35.9
60	T1	T°	7	36.27	0.42	0.16	1.16	35.8	36.9
60	T2	T°	7	35.74	0.99	0.37	2.76	34.5	36.9

Tabla 27. Medias de Temperatura (T°) según tiempos (minutos) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
45	T°	21	0.53	0.48	1.34
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	4.94	2	2.47	10.33	0.001
protocolo	4.94	2	2.47	10.33	0.001
Error	4.31	18	0.24		
Total	9.25	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	36.84	7	0.18		A
T2	36.81	7	0.18		A
control	35.8	7	0.18		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 28. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “45” con la variable Temperatura (T°) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

tiempos	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
60	T°	21	0.33	0.25	1.88
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	3.91	2	1.96	4.34	0.0291
protocolo	3.91	2	1.96	4.34	0.0291
Error	8.12	18	0.45		
Total	12.03	20			
protocolo	Medias	n	E.E.		
T1	36.27	7	0.25		A
T2	35.74	7	0.25		AB
control	35.21	7	0.25		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 29. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de protocolos y el tiempo “60” con la variable Temperatura (T°) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

ASA	Variable	n	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx
1	T°	15	36.98	0.97	0.25	2.63	34.9	38.1
2	T°	75	37.11	1.16	0.13	3.12	34.6	39.4
3	T°	15	36.65	1.26	0.32	3.43	34.5	38.5

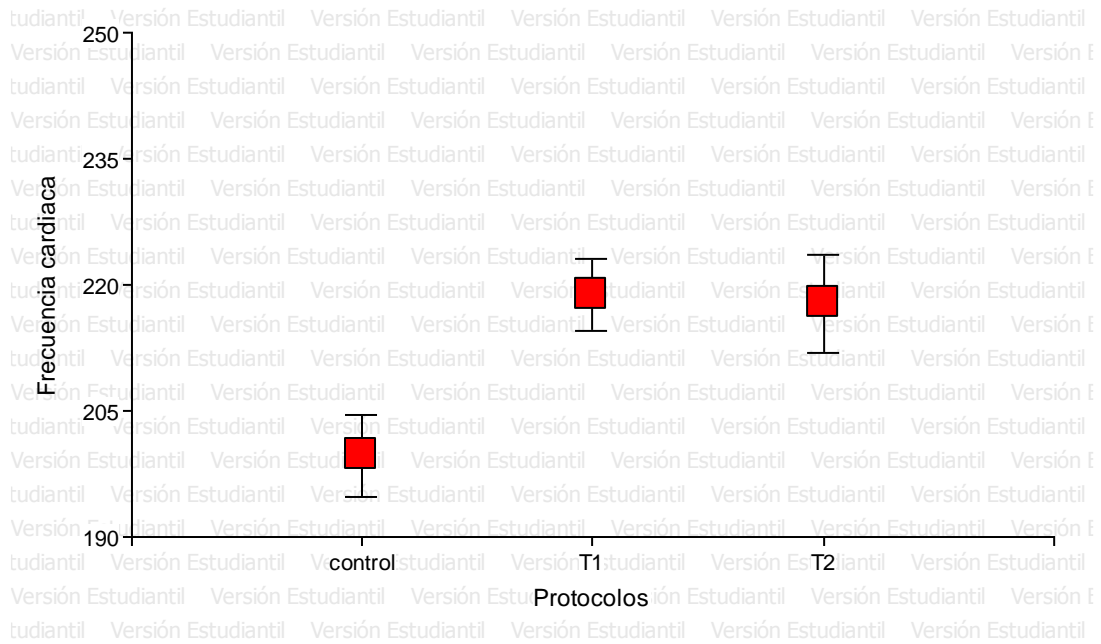
Tabla 30. Medias de Temperatura (T°) por categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	
T°	105	0,02	2.70E-04	3.1	
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	2.68	2	1.34	1.01	0.3663
ASA	2.68	2	1.34	1.01	0.3663
Error	134.63	102	1.32		
Total	137.31	104			
ASA	Medias	n	E.E.		
3	36.65	15	0.3		A
2	37.11	75	0.13		A
1	36.98	15	0.3		A

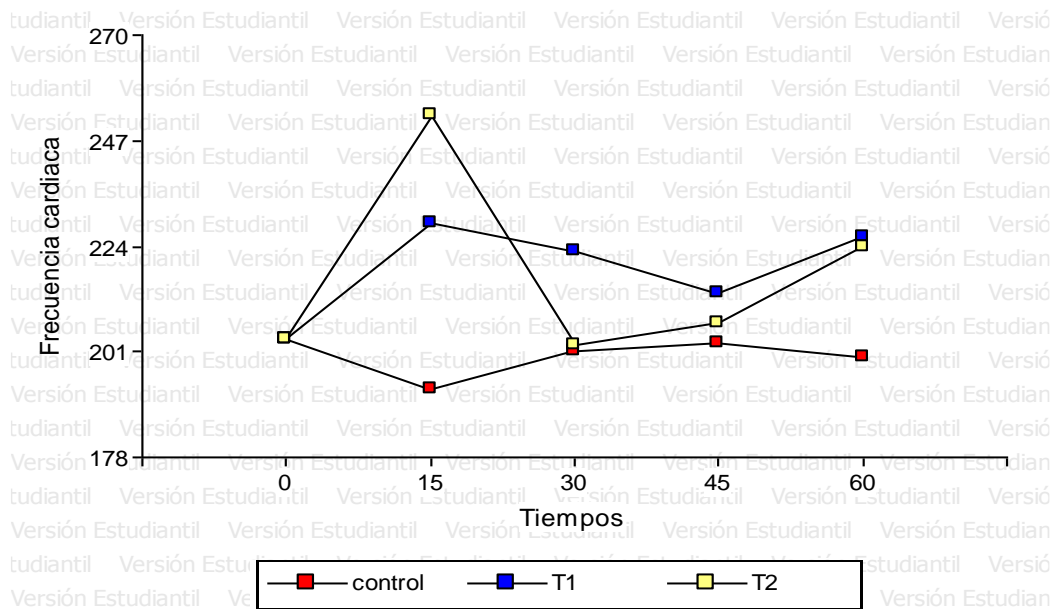
Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0.05)

Tabla 31. Análisis de varianza y test LSD de Fisher, de la comparación de ASA con la variable Temperatura (T°) en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con tres protocolos.

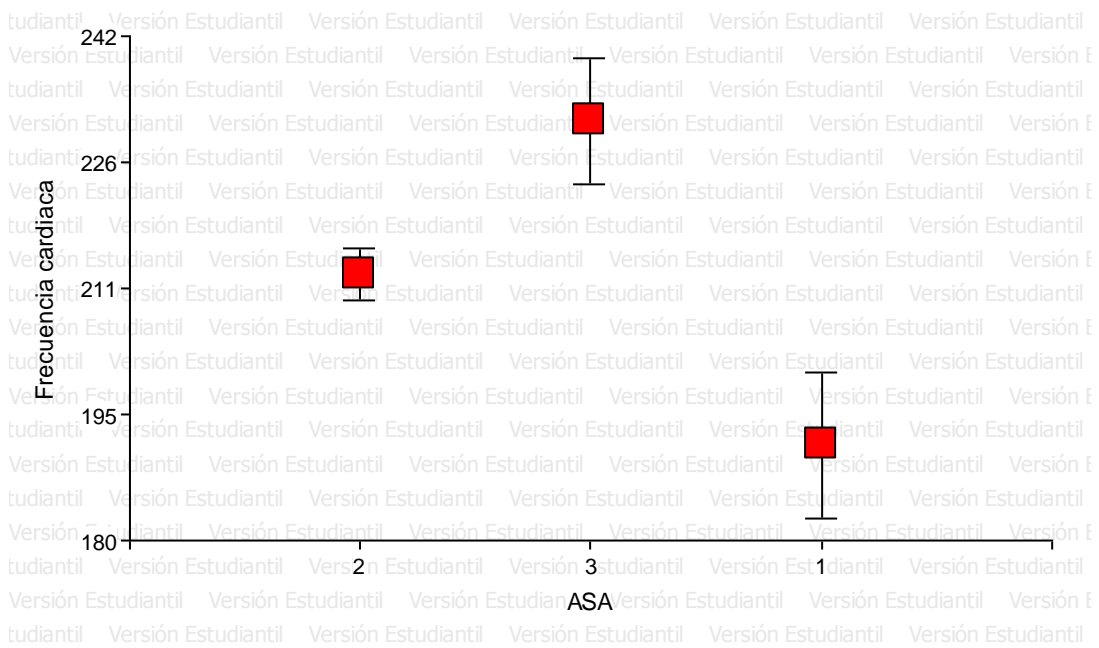
Graficas:



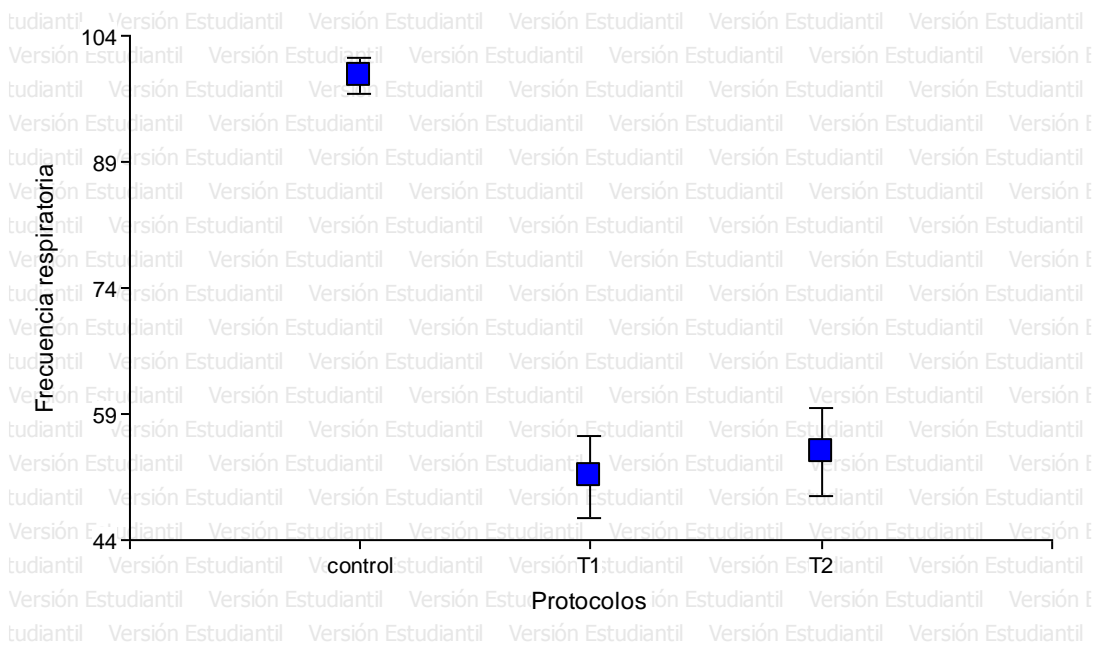
Grafica 1. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) y protocolos anestésicos en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



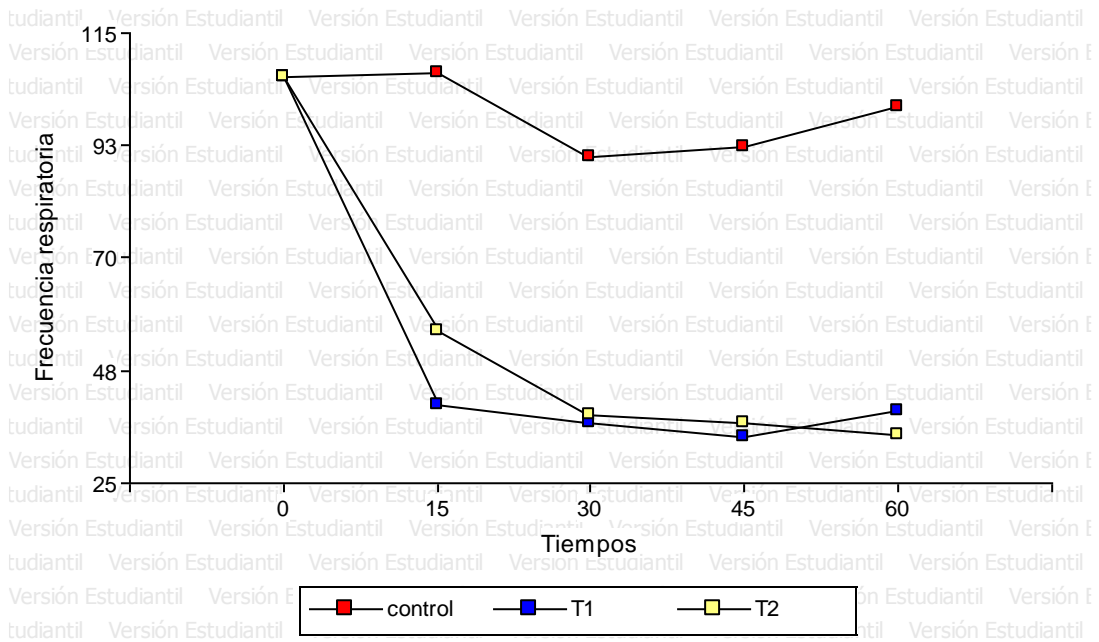
Grafica 2. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



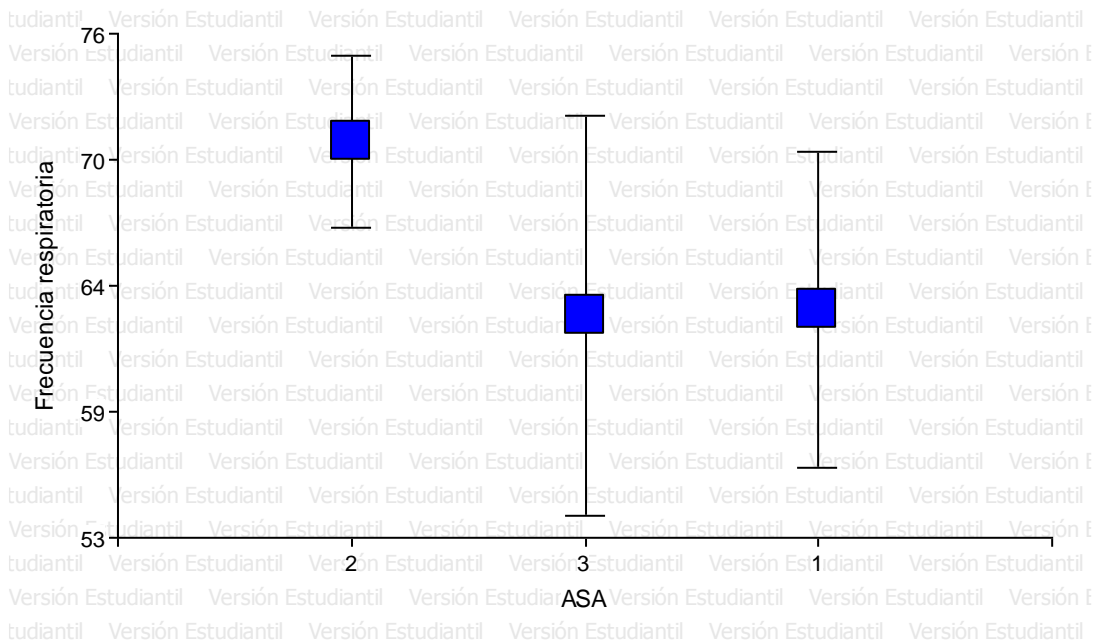
Grafica 3. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia cardiaca (FC) según categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



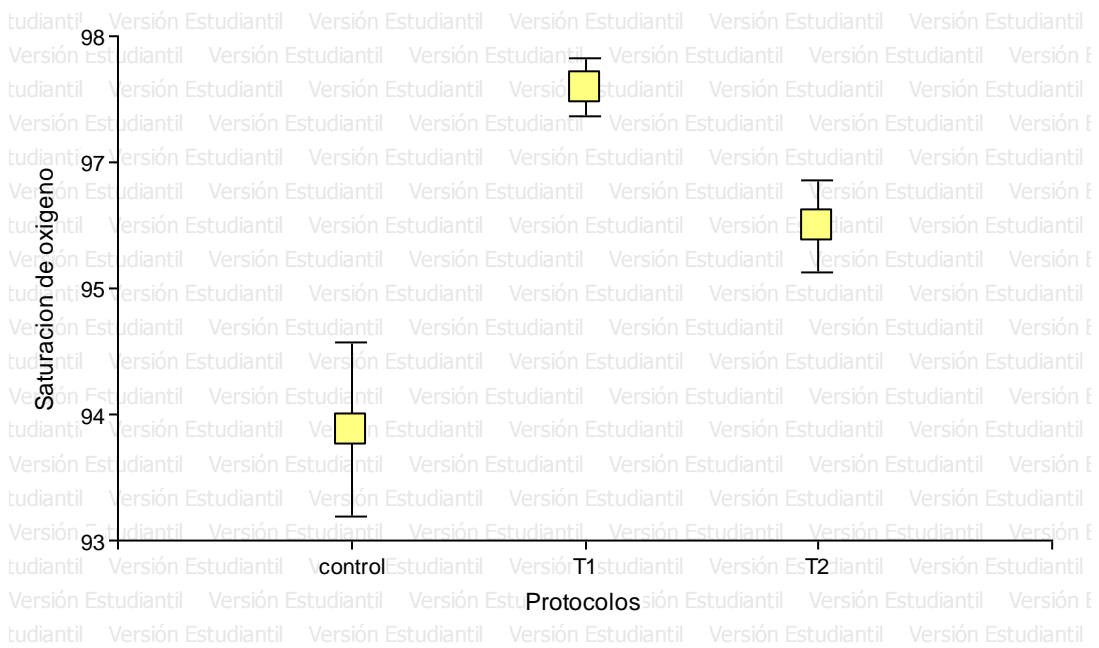
Grafica 4. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) y protocolos anestésicos en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



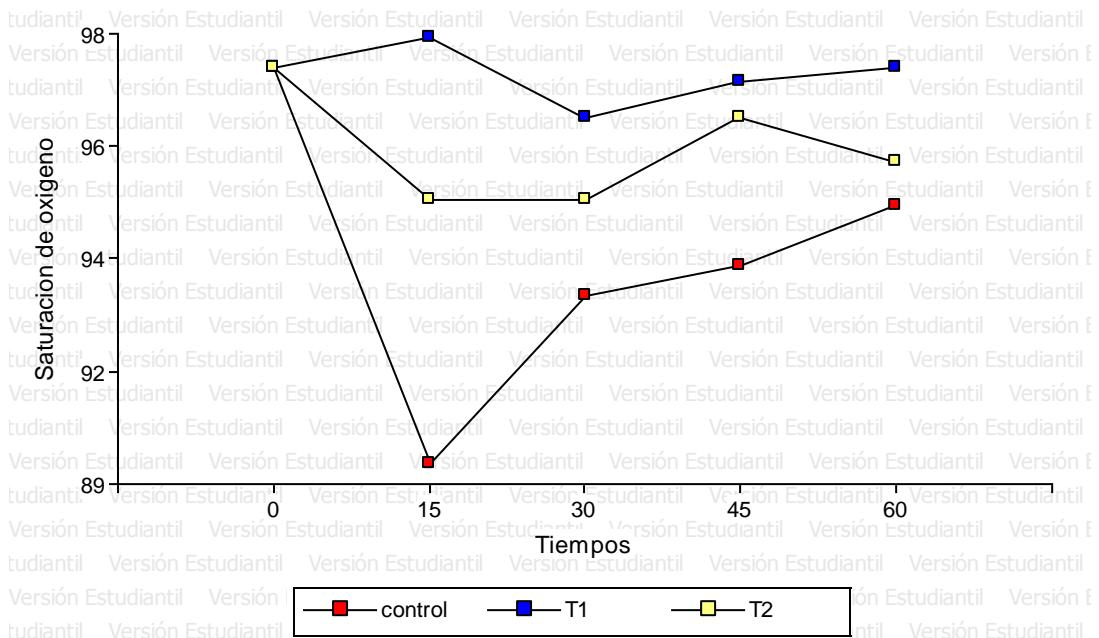
Grafica 5. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



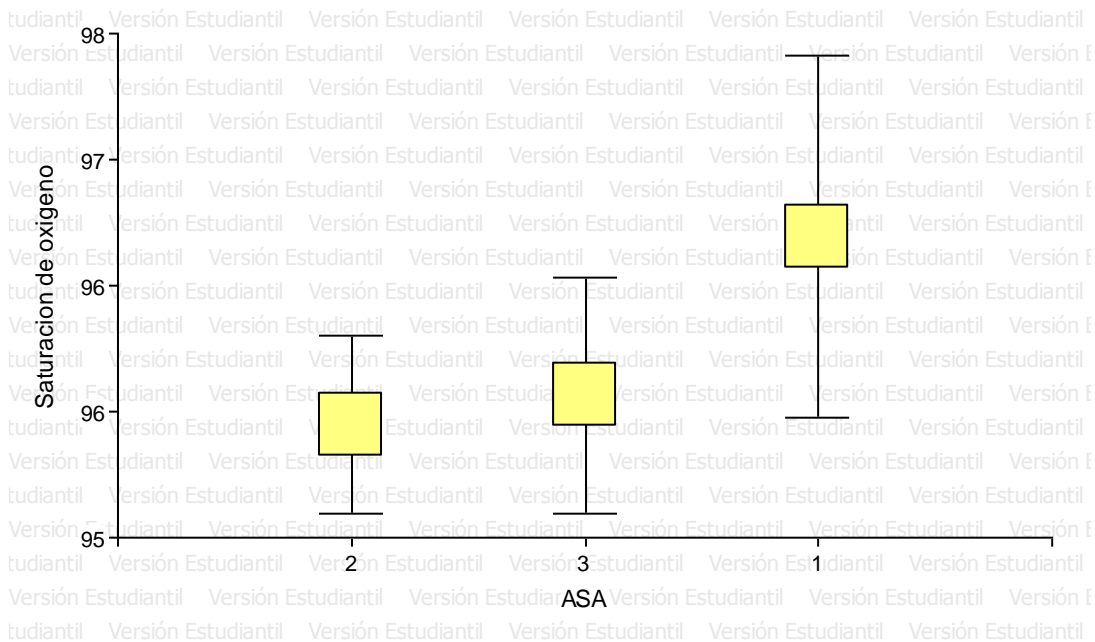
Grafica 6. Gráfico de puntos de la media de la frecuencia respiratoria (FR) según categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



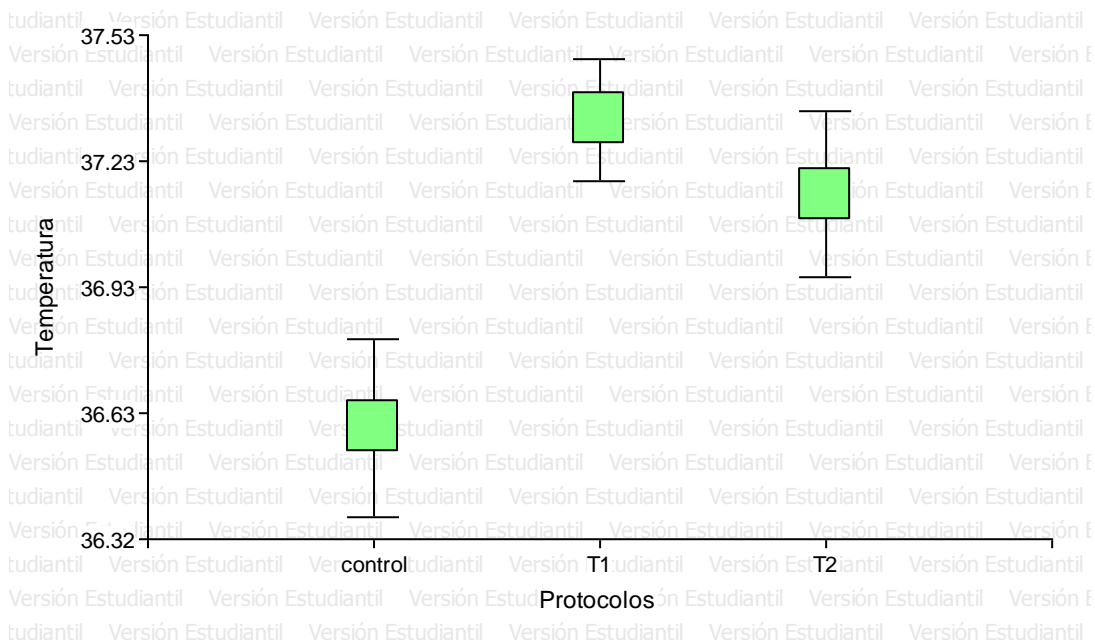
Grafica 7. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO2) y protocolos anestésicos en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



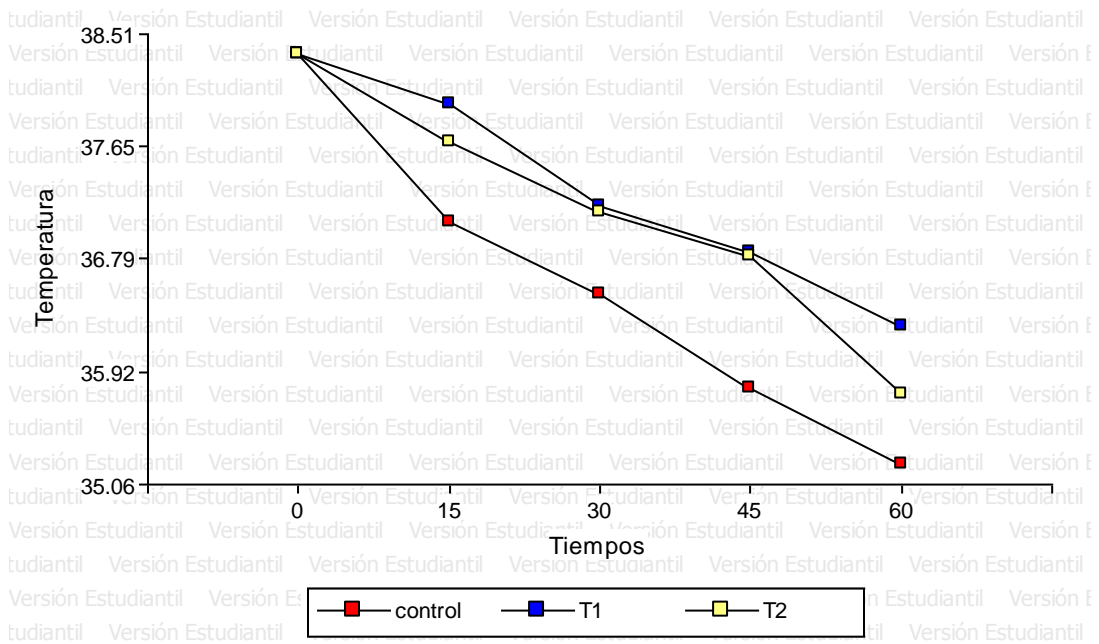
Grafica 8. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO2) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



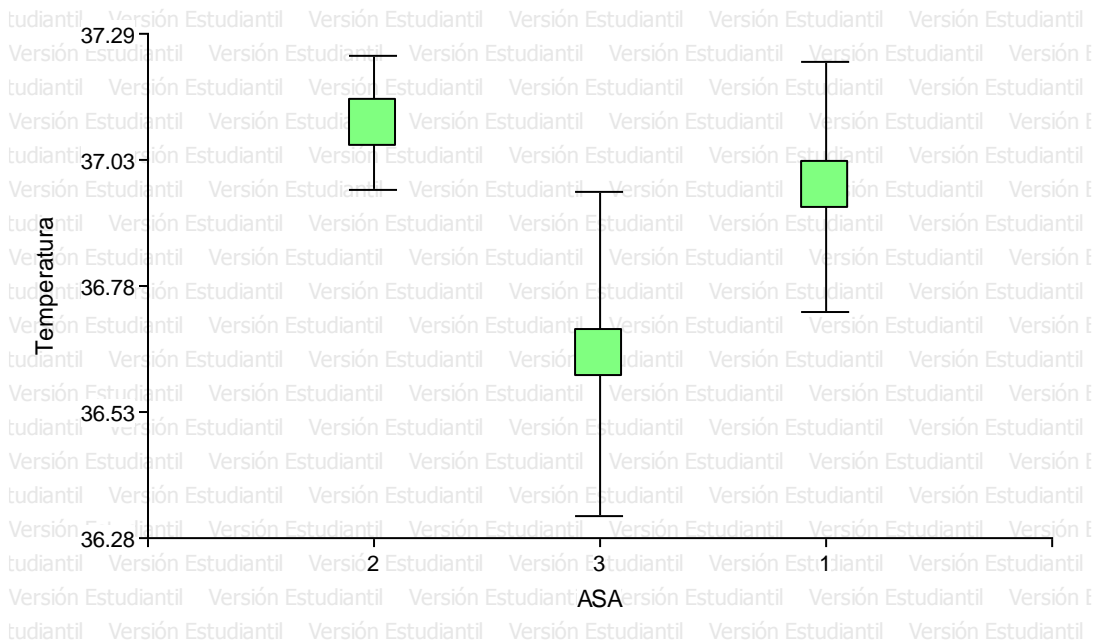
Grafica 9. Gráfico de puntos de la media de la Saturación de oxígeno (SpO2) según categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



Grafica 10. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) y protocolos anestésicos en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



Grafica 11. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) en el tiempo según protocolo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).



Grafica 12. Gráfico de puntos de la media de la Temperatura (T°) según categorización ASA en conejos (*Oryctolagus cuniculus*).