



| | | |
|---|--|---|
|  | UNIVERSIDAD DE CHILE |  |
| | FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS | |
| | ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS | |
| | DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS | |

“DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ANESTESIOLÓGICOS
 DEL CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA (*PRECEDEX*[®])
 EN ASOCIACIÓN CON CLORHIDRATO KETAMINA
 (*IMALGENE 1000*[®]) EN EL CONEJO DOMÉSTICO”



DANIELLE RUFINO ABDO

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

PROFESOR GUÍA:
DRA. ESTEFANÍA FLORES PAVEZ

SANTIAGO – CHILE

2007

| | | |
|---|--|---|
|  | UNIVERSIDAD DE CHILE |  |
| | FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS | |
| | ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS | |
| | DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS | |

“DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ANESTESIOLÓGICOS
 DEL CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA (*PRECEDEX*[®])
 EN ASOCIACIÓN CON CLORHIDRATO KETAMINA
 (*IMALGENE 1000*[®]) EN EL CONEJO DOMÉSTICO”

DANIELLE RUFINO ABDO

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

NOTA FINAL:

| | NOTA | FIRMA |
|--|-------|-------|
| PROFESOR GUIA : DRA. ESTEFANIA FLORES PAVEZ | | |
| PROFESOR CONSEJERO: DR. GINO CATTANEO UNIVASO | | |
| PROFESOR CONSEJERO: DRA. MARIA ANGÉLICA MORALES M. | | |

SANTIAGO – CHILE

2007

*Tenemos el privilegio de atender a las criaturas
de Dios y dedico este trabajo a ellos, nuestros
pacientes.*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Estefanía Flores Pavez, médico veterinario, profesora de Cirugía Veterinaria del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, quien me apoyó y me guió en esta memoria de título con sus conocimientos y con su espíritu juvenil.

Al Dr. Gino Cattaneo Univaso, médico veterinario, profesor de Cirugía Veterinaria del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, quien siempre me orientó, día a día, ética y profesionalmente.

Al Dr. Pablo Sepúlveda Voullieme, médico anestesiólogo de la Clínica Alemana, quien me guió por el mundo de las tendencias y novedades anestesiológicas, además de proporcionar el fármaco estudiado.

A la Sra. Marcia Olave, representante de Precedex en Chile, quien proporcionó la dexmedetomidina, droga no destinada a la Medicina Veterinaria.

A la Dra. María Angélica Morales, médico veterinario, profesora de Bioestadística de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, por su asesoría y dirección en el análisis de los resultados, así como a la Dra. Valeria Rojas, médico veterinario, directora del Centro de Tecnologías de la Información, de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, por su ayuda en el procesamiento de datos.

A la Dra. Denise Grimau y al Dr. Andres Bastías, médicos veterinarios, anestesistas, ayudantes del Servicio de Cirugía Veterinaria del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, quienes me ayudaron con la parte práctica de mi memoria.

A mi marido Claudio Sánchez Salinas, a mis papás Edinilson y Teresa Rufino Abdo, a mi hermano Wendell Rufino Abdo, y a mis amigos Jair Orozco, Susana Venegas y Maricruz Santibáñez, que siempre creyeron en mis capacidades y me apoyaron en todo.

RESUMEN

Se sometió a estudio un protocolo anestésico a base de dexmedetomidina clorhidrato (*Precedex*[®]) asociado a ketamina clorhidrato (*Imalgene 1000*[®]), en 26 conejos adultos y sanos, describiendo sus efectos en las variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y presión arterial sistólica) y determinando sus características anestesiológicas.

Luego del registro de las variables fisiológicas basales, se administró a los animales la dexmedetomidina como preanestésico, en dosis fija de 10µg/kg, vía endovenosa, y se siguió registrando los valores de esas variables a cada 5 minutos. En el minuto 15 del experimento, se administró ketamina, también por vía endovenosa, como agente inductor anestésico y se siguió registrando los valores de las mismas variables hasta el minuto 35 del experimento.

La dosis de inducción endovenosa fue de 50 ± 13 mg/kg, administrada en 27 ± 10 segundos, proporcionando un tiempo de anestesia quirúrgica de 37 ± 17 minutos, seguido de 48 ± 32 minutos de depresión motora post anestésica, dando un tiempo de anestesia total de 58 ± 45 minutos.

Bajo la acción del protocolo estudiado, las variables fisiológicas se mantuvieron, en general, dentro de los rangos fisiológicos normales para la especie, sin evidenciar compromiso vital en los individuos anestesiados.

SUMMARY

The purpose of this study was the evaluation of an anaesthetic protocol based on dexmedetomidine in association with ketamine, applied to 26 adult rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), registering the effects on physiological measurements (heart rate, respiratory rate, body temperature and systolic arterial pressure) and determining their anaesthesiological characteristics.

Once initial physiological measurements were registered, dexmedetomidine was administrated as a pre-anaesthetic agent, using an intravenous 10µg/kg dose. Physiological variables were checked every 5 minutes, from this moment, during a total of 35 minutes. After 15 minutes from dexmedetomidine administration, ketamine was given intravenously, on a dose-effect basis, as an anaesthetic induction agent.

Average dose of ketamine intravenous induction was 32,69 mg/kg, administrated in an average time of 18,46 seconds, achieving a surgical anaesthetic period of 23,19 minutes, followed by 37,77 minutes of post anaesthetic motor depression. Total anaesthetic time was 51,23 minutes.

Heart and respiratory rates were kept between the normal ranges for the rabbits, without any life compromise. Systolic arterial pressure and body temperature were under the minimum value determined as normal for the species.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN 10

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 12

1. EL CONEJO 12

2. EVALUACIÓN PRE ANESTÉSICA 13

3. MONITOREO ANESTESICO 15

4. FÁRMACOS PREANESTÉSICOS 15

5. FÁRMACOS ANESTÉSICOS 16

5.1 Agentes inductores endovenosos 16

6. RECEPTORES ADRENÉRGICOS 17

6.1 Generalidades 17

6.2 Clasificación de los receptores adrenérgicos 17

6.3 Estructura de los receptores adrenérgicos 20

6.4 Subdivisión de los receptores alfa 2 adrenérgicos 20

6.5 Receptores alfa 2 adrenérgicos 22

6.6 Mecanismos bioquímicos de respuesta celular 22

6.7 Funciones fisiológicas de los receptores alfa 2 adrenérgicos 23

7. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 2 ADRENÉRGICOS 25

7.1 Generalidades 25

7.2 Acciones farmacológicas 25

7.3 Clorhidrato de dexmedetomidina 27

7.3.1 Generalidades 27

7.3.2 Característica química de la dexmedetomidina 28

7.3.3 Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico 29

7.3.4 Farmacocinética y farmacodinamia de la dexmedetomidina 30

7.3.5 Efectos adversos de la dexmedetomidina 33

8. ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS 33

8.1 Generalidades 33

8.2 Clorhidrato de Ketamina (Imalgene 1000®) 34

| | | |
|-------|--|----|
| 8.2.1 | Mecanismos de producción del efecto de la ketamina | 35 |
| 8.2.2 | Farmacocinética y farmacodinamia de la ketamina | 35 |
| 8.2.3 | Efectos adversos de la ketamina | 37 |
| 9. | INTERACCIÓN ENTRE AGENTES ANESTÉSICOS | 37 |
| 10. | VARIABLES ANESTESIOLOGICAS | 39 |
| | OBJETIVOS | 41 |
| 1. | Objetivo general | 41 |
| 2. | Objetivos específicos | 41 |
| | MATERIAL Y MÉTODO | 41 |
| 1. | MATERIAL | 41 |
| 1.1 | Material biológico | 41 |
| 1.2 | Material anestesiológico | 42 |
| 1.3 | Material de monitoreo | 42 |
| 2. | MÉTODO | 42 |
| 2.1 | Evaluación preanestésica | 42 |
| 2.2 | Determinación de las variables fisiológicas | 42 |
| 2.3 | Determinación de las variables anestesiológicas | 43 |
| 2.4 | Condiciones experimentales | 44 |
| 2.5 | Protocolo anestésico | 44 |
| 2.6 | Método estadístico | 44 |
| | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 46 |
| 1. | Análisis de las variables fisiológicas | 46 |
| 1.1 | Frecuencia cardíaca (FC) | 46 |
| 1.1.1 | Análisis de la variación de la frecuencia cardíaca en el tiempo | 46 |
| 1.1.2 | Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias cardíacas en el tiempo | 47 |
| 1.2 | Frecuencia respiratoria (FR) | 48 |
| 1.2.1 | Análisis de la variación de la frecuencia respiratoria en el tiempo | 48 |
| 1.2.2 | Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias respiratorias en el tiempo | 49 |
| 1.3 | Temperatura (T°C) | 50 |
| 1.3.1 | Análisis de la variación de la temperatura corporal en el tiempo | 50 |
| 1.3.2 | Análisis de la distribución del número de conejos según sus temperaturas corporales en el tiempo | 51 |

| | |
|---|-----------|
| 1.4 Presión arterial sistólica (PAs) | 52 |
| 1.4.1 Análisis de la variación de la presión arterial sistólica en el tiempo | 52 |
| 1.4.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus | |
| 1.4.3 presiones arteriales sistólicas en el tiempo | 53 |
| 2. Análisis de las variables anestesiológicas | 54 |
| 2.1 Dosis de inducción anestésica (DIA) | 54 |
| 2.2 Tiempo de inducción anestésica (TIA) | 54 |
| 2.3 Tiempo de anestesia quirúrgica (TAQ) | 54 |
| 2.4 Tiempo de depresión motora post anestésica (TDMPA) | 55 |
| 2.5 Tiempo de anestesia total (TAT) | 55 |
| 3. Análisis de la relación entre la dosis de inducción anestésica (DIA) y signos de recuperación del episodio anestésico | 55 |
| 4. Efectos secundarios | 56 |
| CONCLUSIONES | 57 |
| BIBLIOGRAFIA | 58 |
| ANEXOS | 69 |
| 1. Ficha de control anestesiológico | 69 |
| 2. Tabla de comparación anestesiológica | 70 |
| 3. Análisis de medidas de posición central y análisis de varianza múltiple | 71 |
| 4. Análisis descriptivo de las variables anestesiológicas y análisis del coeficiente de correlación de Pearson | 75 |
| 5. Tablas de estadística descriptiva de los individuos del muestreo | 77 |
| 6. Tablas de estadística descriptiva del experimento anestésico a través del tiempo | 80 |
| 7. Análisis de varianza Tukey-Kramer | 81 |
| 8. Tabla de correlaciones entre los promedios de las variables fisiológicas | 84 |

INTRODUCCIÓN

En la práctica anestésica, tanto en medicina humana como veterinaria, la tendencia actual consiste en la utilización de protocolos eficaces que cubran todas las acciones farmacológicas requeridas para producir una anestesia general segura. Dado que aún no existe un agente que posea capacidad hipnótica, analgésica y relajante muscular, exento de efectos indeseables, es necesario combinar diversos fármacos, constituyendo protocolos.

En medicina veterinaria son indispensables los métodos farmacológicos de contención, tranquilización y anestesia, para diversos procedimientos en animales domésticos. Esto implica una importante demanda de protocolos seguros y adecuados a diferentes situaciones. La aparición de nuevas drogas anestésicas, más eficaces y seguras para humanos, determina la desaparición de algunos fármacos del mercado, considerados ineficientes, en comparación con aquellos nuevos compuestos. Esta situación obliga a la anestesiología veterinaria a evaluar el uso de estos nuevos fármacos en las distintas especies animales, determinar sus efectos, sus dosis y su posible inclusión en protocolos tradicionales.

Las combinaciones anestésicas habitualmente combinan un tranquilizante o ansiolítico, un analgésico, un hipnótico y un relajante muscular. Así, reducen las dosis requeridas de cada agente y los riesgos de efectos secundarios indeseables.

El Clorhidrato de dexmedetomidina, (*Precedex*[®]), es un nuevo agente agonista de los receptores α_2 adrenérgicos, que, por su acción analgésica y buen control hemodinámico frente al estrés, ha sido introducido en anestesiología humana como preanestésico y potenciador del efecto de otros anestésicos. Se usa, además, como analgésico y ansiolítico en los períodos pre y post operatorio en las unidades de tratamiento intensivo. Se describen como ventajas producir mínimos efectos en los sistemas respiratorio y cardiovascular, no ser acumulativo y no causar tolerancia adquirida después de su administración repetida.

Los resultados descritos en humanos motivaron el interés en utilizar la dexmedetomidina clorhidrato, por su capacidad analgésica y sedante, en combinación con un anestésico disociativo, el clorhidrato de ketamina, en un ensayo en conejos, con el objetivo

de estudiar las características de la interacción farmacológica entre ellos y disponer de un nuevo protocolo anestésico de uso veterinario.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. EL CONEJO

El conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*), además de ser usado en laboratorios, constituye un paciente de atención veterinaria como mascota. El manejo de esta especie silvestre es complejo por su pequeño tamaño, su carácter asustadizo y sus características biológicas. La anestesia general en el conejo es difícil, debido a la sensibilidad de su centro respiratorio a los agentes depresores, al estrecho margen que existe entre dosis anestésica y letal, y a la gran variedad de respuestas que presentan estos animales bajo condiciones similares (Luo y col., 1995).

Una característica propia de la adaptación de animales de madriguera, es una caja torácica muy flexible, siendo muy probable que su capacidad pulmonar residual se aproxime a la capacidad vital. La frecuencia respiratoria de reposo es muy rápida (60 ciclos respiratorios por minuto) y bajo anestesia profunda respiran con lentitud y con poco movimiento de la caja torácica, sufriendo atelectasia e inadecuada oxigenación. El tiempo que estos animales pueden ser mantenidos bajo anestesia profunda es limitado.

Los conejos tienen altos requerimientos metabólicos y no pueden vomitar. Su pequeño tamaño significa una gran superficie corporal de contacto con el medio ambiente, lo que facilita la pérdida de calor corporal por radiación (Huerkamp, 1995), sufriendo hipotermia. También es fácil sobrestimar su peso vivo, pues el ayuno de doce horas permite eliminar la cantidad de comida alojada en el ciego y en el estómago, lo que aumenta el riesgo de administrar una sobredosis anestésica. El ayuno de doce horas puede también producir hipoglicemia y acidosis metabólica (Huerkamp, 1995).

El empleo de técnicas anestésicas se hace necesario para facilitar la evaluación diagnóstica y realización de manejos tales como corte de uñas, limado de dientes, drenaje de abscesos, resección de nódulos y biopsias (Flores y Cattaneo, 2000). Son animales que pueden morir a causa del estrés, por lo que el fármaco tranquilizante es parte muy importante en los protocolos anestésicos.

2. EVALUACIÓN PRE ANESTÉSICA

El conocimiento previo del paciente, mediante una evaluación preanestésica, elimina el factor sorpresa y la improvisación. Esto favorece la optimización de las conductas planeadas para el caso, disminuye la morbimortalidad perioperatoria y optimiza el tiempo de pabellón, al prevenir que situaciones imprevistas atrasen el programa quirúrgico (Baeza y Grove, 1994).

Muchas de las atenciones en veterinaria son de emergencia (traumas, por pelea entre animales, agresiones humanas, caídas de altura, accidentes automovilísticos), condiciones en las que se necesita de una evaluación rápida del paciente, obteniendo de su dueño, el máximo de datos, en tiempo mínimo.

Los objetivos de una evaluación pre anestésica son:

1. Determinar el estado de salud general del paciente, existencia de alergias, medicamentos en uso, antecedentes de anestésicos previas, etc.
2. Obtener muestras para exámenes básicos, como hemograma y perfil bioquímico, según sea el caso, para contribuir a evidenciar con más exactitud el estado actual del paciente.
3. Obtener consentimiento del dueño para realizar depilaciones (si son animales de exposición) para punciones en venas y en el área de la intervención quirúrgica, y otros manejos perioperatorios.
4. Dar al dueño una información exacta y clara sobre la intervención y anestesia de su paciente, explicando los riesgos involucrados y el grado de seguridad de los procedimientos.
5. Registrar el máximo de antecedentes del paciente para enfrentar cualquier eventualidad cuando éste se encuentre bajo anestesia.

El anestesiólogo veterinario puede usar la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA), aceptada y usada como lenguaje convencional para catalogar al paciente:

| ASA | CONDICIÓN |
|------------|--|
| I | Paciente normal, sano, aparte de su patología quirúrgica. |
| II | Paciente que presenta una enfermedad sistémica leve. |
| III | Enfermedad sistémica grave que limita la actividad. |
| IV | Enfermedad sistémica incapacitante que es una amenaza vital constante. |
| V | Moribundo. |

En medicina humana, independiente del ASA, se realiza una batería tradicional de exámenes (Baeza y Grove, 1994). En medicina veterinaria, cada vez cobra más importancia obtener una completa evaluación del paciente.

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, 1995). Es necesario auscultar los sonidos respiratorios, los cambios en el patrón respiratorio y la presencia de estornudos y de tos, los que sugieren la presencia y la existencia 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, 1995).

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 fecas 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 180 a 250 latidos por minuto de frecuencia cardíaca, 30 a 90 respiraciones por minuto, 38° a 40°C de temperatura rectal (Hillyer y Quesenberry, 1997), y 80 a 95 mm Hg de presión sistólica (Haskins, 1995).

3. MONITOREO ANESTÉSICO

Una anestesia general equilibrada requiere de un nivel determinado de inconsciencia, bloqueo motor, bloqueo sensitivo y disminución de la actividad refleja. Todos los fármacos utilizados en anestesia tienen diferentes grados de acción sobre estos cuatro componentes y será la asociación adecuada de ellos, a mínimas dosis efectivas, la que dé como resultado un grado de anestesia apropiado y seguro para cada procedimiento y paciente en particular.

El monitoreo en anestesia se puede definir como la aplicación de técnicas de examen médico realizadas en forma directa o mediante instrumentos, que permiten determinar la expresión y variaciones de las variables fisiológicas del paciente durante un episodio anestésico. El monitoreo es fundamental para verificar la mantención de un plano anestésico adecuado y, al mismo tiempo, prevenir y detectar en forma precoz cualquier signo de complicación en el paciente. Debe ser un proceso continuo y mantenido en el tiempo, registrando los datos cada 5 minutos y correlacionando los valores obtenidos en el tiempo. El monitoreo básico considera función cardiovascular, respiratoria y temperatura. Los registros obtenidos mediante métodos simples, termómetro digital para temperatura corporal, inspección y auscultación mediante fonendoscopio para frecuencia cardíaca y respiratoria, y mediante Doppler para la presión arterial sistólica, permiten vigilar una adecuada oxigenación y perfusión de órganos vitales.

4. FÁRMACOS PREANESTÉSICOS

Los fármacos preanestésicos son fármacos que se usan entre 15 y 20 minutos antes de la cirugía que contribuyen a la seguridad del paciente, proporcionando una buena inducción y una recuperación relajada y sin complicaciones (Flores y Cattaneo, 2004). La premedicación de un paciente predispone al organismo a tolerar mejor el impacto de los distintos fármacos, facilita la preparación pre operatoria del paciente, provee tranquilización, reduce la respuesta al dolor y minimiza los reflejos vagales asociados a los procedimientos y a los fármacos anestésicos. Otras características favorables de la preanestesia es potenciar el

efecto de las drogas anestésicas, evitar la ansiedad y favorecer la sedación (Flores y Cattaneo 2000).

5. FÁRMACOS ANESTÉSICOS

5.1 Agentes inductores endovenosos

La inducción anestésica consiste en administrar al paciente un fármaco que permita realizar la intubación endotraqueal. Para esto debe desaparecer el reflejo laríngeo, lo cual se logra con dosis variables de depresores del SNC no selectivos (Flores y Cattaneo, 2000).

El primer grupo de drogas usadas con el propósito de realizar una inducción endovenosa en una anestesia general, fueron los barbitúricos, y el primer anestésico barbitúrico endovenoso de acción rápida y efectiva fue el hexobarbital, introducido en Alemania en 1932, pero por sus efectos excitatorios y su tendencia a la acción prolongada cayó rápidamente en desuso. Después aparecieron los tiobarbitúricos, luego un anestésico esferoidal, la hidroxidiona, y en 1966 se introdujo en la práctica médica la ketamina, derivada de la fenciclidina, un anestésico disociativo, muy diferente de los agentes convencionales (Jaque, 1994).

En 1960 apareció el diazepam, una benzodiazepina, que sólo en 1966 fue usada como agente inductor único. En 1978 surgió un nuevo benzodiazepínico, el midazolam, con las mismas propiedades farmacológicas de todas las benzodiazepinas, pero hidrosoluble, y por lo tanto, con una excelente tolerancia local, acción rápida y duración limitada, por lo que fue aceptado como hipnótico (Jaque, 1994).

6. RECEPTORES ADRENÉRGICOS

6.1 Generalidades

Los receptores adrenérgicos forman parte del sistema nervioso simpático (SNS) mediando las diferentes acciones de las catecolaminas endógenas, constituyendo la noradrenalina el principal neurotransmisor de este sistema. Desde su descubrimiento hasta la actualidad, estos receptores se han estudiado ampliamente por su gran importancia en la fisiología de los animales y del hombre. Se encuentran distribuidos por todo el organismo, localizándose en diferentes tejidos como el ojo (músculo radial del iris), arteriolas (de las coronarias, de la piel y mucosas, del músculo esquelético, cerebrales, pulmonares, salivares y renales), venas, glándulas pulmonares, musculatura (del estómago, intestino, vejiga urinaria, útero grávido), células secretoras (del intestino, riñón, glándulas sudoríparas, páncreas, glándulas lacrimales y nasofaríngeas), del hígado, cápsula esplénica y del corazón. Entre las acciones propias del sistema adrenérgico que interesan desde el punto de vista anestésico, se encuentran: la modulación de la consciencia a nivel cortical, el procesamiento de los estímulos sensitivos y la modulación de los requerimientos anestésicos (Mason y Angel, 1983; Mueller y col., 1975; Macho y Domenech, 1994).

6.2 Clasificación de los receptores adrenérgicos

La primera clasificación de los receptores adrenérgico la realizó Ahlquist, en 1948, basándose en sus acciones farmacológicas y no en su función excitatoria o inhibitoria, como ciertos investigadores habían sugerido previamente. Ahlquist estudió los efectos de cinco catecolaminas sobre ocho funciones fisiológicas diferentes, observando un efecto muy marcado de las catecolaminas sobre cinco de las funciones, no siendo igual de potente el efecto ejercido en las otras tres funciones. En base a esto, se postuló la posible existencia de dos poblaciones diferentes de receptores adrenérgicos, denominados “alfa” y “beta”. Posteriormente, Lands (1967) dividió los receptores β adrenérgicos en $\beta 1$ y $\beta 2$ basándose en sus características farmacológicas, comparando la potencia relativa de quince aminas agonistas o simpaticomiméticas sobre la inducción de la lipólisis, la estimulación cardíaca y

la relajación de la musculatura lisa vascular y bronquial. La existencia de dos subtipos de receptores β adrenérgicos ha sido demostrada posteriormente gracias al desarrollo de agentes antagonistas selectivos y mediante estudios de unión a ligandos (“radioligand binding studies”) (Minneman y col., 1979).

La subdivisión de los receptores α adrenérgicos ha recorrido un camino mucho más tortuoso que la de los receptores β adrenérgicos. En 1971, cuatro grupos diferentes de investigadores de forma independiente sugirieron la existencia de receptores α adrenérgicos presinápticos que regularían la liberación de noradrenalina (Farnebo y Hamberger, 1971; Kirpekar y Puig, 1971; Langer y col., 1971; Starke, 1971). Por ejemplo, Kirpekar y Puig (1971) sugirieron que “la noradrenalina que es liberada por estimulación nerviosa actúa sobre los receptores α adrenérgicos localizados en la membrana presináptica para inhibir su propia liberación”. Más tarde, Dubocovich y Langer (1974) por un lado y Starke y col. (1974) por otro, demostraron que los receptores α adrenérgicos presinápticos y post-sinápticos eran diferentes, lo cual llevó a Langer (1974) a proponer que “el receptor α adrenérgico que media la respuesta del órgano efector se debería llamar α_1 (alfa uno), mientras que el receptor α presináptico regulador de la liberación de neurotransmisor debería ser llamado α_2 (alfa dos). Esta primera subdivisión estaría basada en la supuesta localización anatómica y las funciones fisiológicas, estando localizados los receptores α_1 a nivel post-sináptico, mediadores de efectos vasoconstrictores y otros efectos simpaticomiméticos, mientras que los α_2 estarían localizados a nivel presináptico, constituyendo los autorreceptores inhibidores que responden a la presencia de noradrenalina en la unión sináptica para inhibir una mayor liberación de neurotransmisor (Langer, 1974). Sin embargo, estudios posteriores revelaron la presencia de receptores α_2 a nivel post-sináptico en diversos tejidos orgánicos con distintas funciones fisiológicas. Berthelson y Pettinger (1977), incluyeron dentro del concepto de receptores α adrenérgicos otros receptores, tales como los que se encuentran en los órganos neuroendocrinos, que eran similares a los receptores presinápticos en términos de potencia frente a agentes agonistas y antagonistas. Estos autores sugirieron la existencia de, al menos, dos subtipos farmacológicamente diferentes de receptores α adrenérgicos: los α_1 y los α_2 . La clasificación a partir de ese momento se comenzó a basar en la afinidad relativa de los diferentes agentes antagonistas por uno u otro tipo de receptor como criterio para su identificación (Starke, 1981).

Tabla 1: Localización de los receptores adrenérgicos y sus funciones.

| <i>Órgano</i> | <i>Receptor</i> | <i>Respuesta adrenérgica</i> |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|
| ADIPOCITOS | α_2 | Aumento de lipólisis |
| ARTERÍOLAS | | |
| Coronarias | α_1 y α_2 | Constricción |
| Piel y mucosas | α_1 y α_2 | Constricción |
| Músculo esquelético | α_1 | Constricción |
| Cerebrales | α_1 | Constricción |
| Pulmonares | α_1 | Constricción |
| Salivares | α_1 | Constricción |
| Renales | α_1 | |
| CÁPSULA ESPLÉNICA | α_1 y α_2 | Constricción |
| ESTÓMAGO | α_1 | Contracción |
| Motilidad | α_1 y α_2 | Disminuye |
| Esfínteres | α_1 | Contracción |
| Secreción | α_1 | Inhibición |
| GL. SALIVARES | α_1 | Aumenta secreción |
| GL. LACRIMALES | α_1 y α_2 | Aumenta secreción |
| HÍGADO | α_1 | Aumenta glicogenólisis |
| INTESTINO | | |
| Motilidad | α_1 y α_2 | Disminuye |
| Esfínteres | α_1 | Contracción |
| Secreción | α_2 | Inhibición |
| OJO | | |
| Músculo radial iris | α_1 y α_2 | Contracción |
| ÓRGANOS SEXUALES | α_1 | Eyaculación |
| PÁNCREAS | | |
| Acinos | α_1 y α_2 | Disminuye secreción |
| Células β | α_2 | Disminuye secreción insulina |
| PIEL | | |
| Músculo pilomotor | α_1 | Contracción |
| Glándulas sudoríparas | α_1 | Secreción localizada |
| PULMÓN | | |
| Glándulas | α_1 | Secreción |
| RIÑÓN | | |
| Secreción de renina | α_2 | Disminuye |
| ÚTERO | | |
| Grávido | α_1 | Contracción |
| VEJIGA | | |
| Trígono y esfínter | α_1 | Contracción |
| Motilidad y tonos uréter | α_1 | Aumenta |
| VENAS | α_1 y α_2 | Constricción |

6.3 Estructura de los receptores adrenérgicos

Los receptores α y β adrenérgicos se sitúan en las células a nivel de la membrana plasmática. Por su superficie externa o extracelular se unen con el neurotransmisor correspondiente, y por la cara interna se acoplan a una unidad proteica, que dependiendo del tipo de receptor, puede ser estimulante o inhibidora. Los receptores β_1 , β_2 y α_2 son glucoproteínas con una estructura semejante entre sí, mientras que los α_1 son estructuralmente diferentes. Los receptores muscarínicos, los dopaminérgicos, los serotoninérgicos, los opiáceos y los de la adenosina presentan una estructura similar a la de los receptores β y α_2 adrenérgicos (Hayashi y Maze, 1993).

6.4 Subdivisión de los receptores α_2 adrenérgicos

Existen tres subtipos de receptores α_2 adrenérgicos en función de sus características farmacológicas, cada uno de los cuales puede ser el responsable de algunas, pero no de todas, las acciones atribuidas a los agentes agonistas α_2 . Estos tres subtipos son:

α_2 A

α_2 B

α_2 C

Ante la ausencia de agentes agonistas y antagonistas específicos de subtipo, se han intentado localizar y estudiar las funciones de los tres subtipos de receptores α_2 mediante técnicas de manipulación genética. En el SNC, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para los receptores α_2 A se encuentra en todo el cerebro, especialmente en el *locus ceruleus*; el ARNm para los α_2 B ha sido encontrado únicamente en el tálamo; y el ARNm para los α_2 C se encuentra mayormente distribuido y expresado en los ganglios basales (MacDonald y Scheinin, 1995).

Los receptores α adrenérgicos del subtipo α_2 A están localizados presinápticamente en el neocórtex humano (Feuerstein y col., 2000). También pertenecen a este subtipo la mayoría de los receptores α_2 adrenérgicos que se encuentran en la médula espinal humana (Fürst, 1999). En el perro, los receptores α adrenérgicos que se encuentran en el tronco

encefálico pertenecen al subtipo α_2 A (Schwartz y col., 1999). Estos receptores son aparentemente los moduladores de la transmisión noradrenérgica en el cerebro y son los responsables de los efectos sedantes-hipnóticos, de la analgesia espinal y supraespinal, de la capacidad de reducción de los requerimientos anestésicos (Lakhlani y col., 1997) y de la hipotensión mediada a nivel central (MacMillan y col., 1996). Todos estos efectos se obtienen tras la administración de los agentes agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos. También se le atribuye al subtipo α_2 A el efecto antiepiléptico asociado a un incremento de la actividad noradrenérgica (Janumpalli y col., 1998).

Los receptores del subtipo α_2 B se encuentran en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, siendo los responsables de la acción hipertensora transitoria que se produce cuando se administra un fármaco agonista a dosis altas (Link y col., 1996). Se ha sugerido incluso que el subtipo α_2 B está implicado en el desarrollo de los estados hipertensivos esenciales en la especie humana. También se cree que este subtipo es el mediador de la hiperalgesia mediada por la noradrenalina (Khasar y col., 1995).

Los receptores α_2 C son los responsables, junto con los α_2 A, de la capacidad antinociceptiva espinal que poseen los agentes agonistas α_2 adrenérgicos, al estar localizados principalmente a nivel post-sináptico en neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Fairbanks y col., 2002). Además, el subtipo α_2 C tiene un papel inhibitorio en el procesamiento de la información sensorial, así como en el control motor y de las actividades relacionadas con las emociones en el SNC (Scheinin y col., 2001). También se ha sugerido la participación de este subtipo en la función cardiovascular (MacDonald y col., 1997) y en la hipotermia inducida por algunos agentes agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos como la dexmedetomidina (Sallinen y col., 1997).

Se han encontrado tres subtipos de receptores α_2 adrenérgicos genética o molecularmente diferenciados en la especie humana, que presentan una clara correlación con los tres subtipos farmacológicos (Bylund y col., 1992):

- α_2 C10, localizado en el cromosoma humano 10, que se corresponde con el α_2 A.
- α_2 C2, en el cromosoma humano 2, que se corresponde con el α_2 B.

- α_2 C4, en el cromosoma humano 4, que se corresponde con el α_2 C.

6.5 Receptores α_2 adrenérgicos

Los receptores α_2 adrenérgicos intervienen en la mediación de múltiples funciones fisiológicas en el SNC y en los tejidos periféricos. Se han utilizado diversos fármacos con acciones activadoras y bloqueadoras de estos receptores, dando como resultado una gran diversidad de efectos en los diferentes órganos y tejidos. Se ha demostrado que, entre todos los fármacos agonistas y antagonistas de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos, tan solo los agentes agonistas de los receptores α_2 son capaces de dar efectos deseables en anestesia, como: analgesia, efecto ansiolítico, sedación y simpatolisis. Por estos efectos son muy utilizados en la anestesiología clínica, de manera aislada o como coadyuvantes de la anestesia general. Desde los años 70, los agonistas de los receptores α_2 también han sido utilizados de manera satisfactoria para el tratamiento de pacientes con hipertensión, migrañas y como coadyuvantes de terapias de desintoxicación en alcohólicos y drogo-dependientes. Además de estas aplicaciones, se ha estudiado la posible utilización de la clonidina, un agonista de los receptores α_2 adrenérgicos para mejorar o atenuar la pérdida de memoria relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

6.6 Mecanismos bioquímicos de respuesta celular

Según los subtipos de los receptores α_2 adrenérgicos, Wikberg (1979), Fain y García-Sainz (1980), observaron que existía una correlación entre estos mecanismos y la respuesta farmacológica obtenida. Su hipótesis era que “los receptores α_1 median los efectos secundarios a una elevación intracelular de calcio y un aumento de fosfatidilinositol, mientras que los α_2 median los efectos derivados de una inhibición de la adenilato-ciclasa” (Fain y García-Sainz, 1980). Sin embargo, Bylund y U’Prichard (1983), notaron que existían otros mecanismos bioquímicos involucrados, aparte de los descritos anteriormente, en la mediación de los efectos de los receptores α adrenérgicos, principalmente en el caso de los α_2 . Estudios de unión a ligandos evidenciaron y apoyaron de manera adicional la subdivisión

$\alpha 1$ y $\alpha 2$ (Bylund, 1985; Nahorski, 1985). En la actualidad, estos receptores están perfectamente diferenciados en función de su selectividad relativa frente a los diferentes agentes agonistas y antagonistas (Doze y col., 1989). Esta diferenciación se hace principalmente en base a los agentes antagonistas yohimbina y prazosín, siendo el prazosín un potente inhibidor de los receptores $\alpha 1$, mientras que la yohimbina lo es de los $\alpha 2$.

Los componentes moleculares que participan en la transducción de la señal para producir los efectos farmacológicos de los agentes agonistas de los receptores $\alpha 2$, incluyen un receptor $\alpha 2$ adrenérgico post-sináptico y una proteína G sensible a la toxina *pertussis*, los cuales se unen a la enzima adenilato ciclasa e inhiben su actividad, disminuyendo los niveles de AMP cíclico (AMPC) en el interior de la célula. Como consecuencia, se va a producir un descenso de la estimulación de protein-quinasas dependientes de AMPC y, por tanto, de la fosforilación de proteínas reguladoras y canales iónicos específicos. Sin embargo, en muchos casos el descenso en la producción de AMPC no es suficiente para mediar todos los efectos producidos por los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos (Correa-Sales y col., 1992). En respuesta a estos cambios, se va a producir una disminución de la conductancia al ión calcio en los canales de calcio voltaje-dependientes y un aumento de la conductancia al ión potasio, lo que conlleva a una hiperpolarización de la membrana celular (Doze y col., 1990). Estos efectos van a tener importantes consecuencias en la modulación simpático-adrenérgica del SNC, en la liberación de neurotransmisores, en la contracción del músculo liso y en la fisiología cardiovascular (Limbird, 1980). La entrada de potasio en la célula y la consecuente hiperpolarización de la membrana son las causantes de la supresión del disparo neuronal, mientras que la disminución en la entrada de calcio a la célula puede ser la responsable del efecto inhibitorio sobre la secreción de neurotransmisores a nivel presináptico (Hayashi y Maze, 1993).

6.7 Funciones fisiológicas de los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos

En los tejidos periféricos, los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos ejercen diversas funciones fisiológicas (*Tabla 1*). En el sistema cardiovascular se encuentran localizados post-sinápticamente, junto con los $\alpha 1$, en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, tanto

venosos como arteriales, mediando acciones vasoconstrictoras (Ruffolo, 1985). Sin embargo, los receptores α_2 , contrariamente a los α_1 , están escasamente implicados en la regulación de la contractilidad miocárdica, estando localizados de forma generalizada en las arterias coronarias y en los nervios cardíacos previos a la unión neuromuscular, pero no en el miocardio (Schmeling y Bloor, 1993). También se encuentran en diversos órganos y tejidos como el hígado, en el que inducen la glicogenólisis y la gluconeogénesis; el páncreas, donde inhiben la secreción de insulina por las células β pancreáticas; el bazo, provocando la contracción de la cápsula; los riñones, produciendo un aumento de la diuresis por la inhibición de la hormona antidiurética o ADH, el antagonismo de la acción de la ADH en los túbulos renales y el aumento de la tasa de filtración glomerular, también inhiben la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares; el sistema gastrointestinal, disminuyendo la producción de saliva, participando en la modulación de la liberación de ácido clorhídrico en el estómago y modulando la secreción de iones y agua en el intestino grueso; el tejido adiposo, inhibiendo la lipólisis; la adenohipófisis, donde estimulan la liberación de la hormona del crecimiento; el ojo, reduciendo la presión intraocular; y las plaquetas, induciendo la agregación plaquetaria (Weiner y Taylor, 1986; MacDonald y col., 1988; Hayashi y Maze, 1993).

En el SNC se encuentran en ganglios autonómicos tanto pre como post-sinápticamente. Los receptores α_2 adrenérgicos situados presinápticamente inhiben la liberación neuronal de diversos neurotransmisores, entre los que se encuentran la noradrenalina, la acetilcolina, la serotonina, la dopamina y otros aminoácidos excitadores (Dubocovich, 1984). Los receptores localizados post-sinápticamente inhiben la actividad simpática cuando son estimulados. Tanto los receptores pre como post-sinápticos están íntimamente involucrados en la modulación del sistema nervioso simpático, en la regulación de funciones cardiovasculares y endocrinas, así como en las emociones, el conocimiento, la vigilia y la nocicepción.

7. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA 2 ADRENÉRGICOS

7.1 Generalidades

Actúan específicamente estimulando los receptores α_2 adrenérgicos. Producen marcada sedación y analgesia, dosis-dependiente, sólo hasta alcanzar un grado de efecto máximo, después del cual el incremento de la dosis sólo prolonga el tiempo de acción. En las más altas dosis, permiten variados procedimientos, pero no se debe olvidar que el individuo no está en estado anestésico, pudiendo despertar ante algún estímulo quirúrgico, siendo necesario asociarlo a un analgésico local o anestesia general para cirugías mayores.

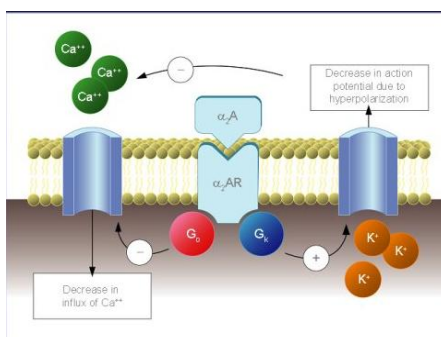
El efecto depresivo obtenido es el resultado de la estimulación presináptica de los receptores α_2 adrenérgicos centrales y periféricos, lo que disminuye la liberación central y periférica de norepinefrina, disminuyendo el efecto simpático central, las catecolaminas circulantes y otros principios relacionados con el estrés. Los efectos de los fármacos agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos pueden ser revertidos mediante el uso de antagonistas específicos de los receptores α_2 adrenérgicos (Flores, 2000).

Se dividen en tres grupos en función de su estructura química: las feniletilaminas (ej. ametilnoradrenalina), los imidazoles (ej. clonidina, dexmedetomidina) y las oxalozepinas (ej. azepexol).

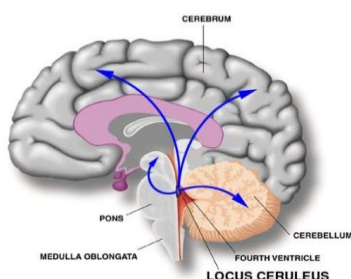
7.2 Acciones farmacológicas

Cuando se administra un agente agonista de los receptores α_2 adrenérgicos se van a producir efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos derivados de sus acciones en el SNC. El efecto sedante o hipnótico se atribuye, principalmente, a la habilidad de estos fármacos para inhibir la actividad noradrenérgica del *locus ceruleus*, como consecuencia de la disminución de la entrada de iones calcio al interior de las neuronas y al aumento de la salida de iones potasio al exterior de las mismas (De Sarro y col., 1987; Correa-Sales y col., 1992). Una parte del efecto hipnótico producido por estos fármacos también es debida al descenso de la

neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo y en el *locus ceruleus* (Rabin y col., 1996).



El *locus ceruleus* es un pequeño núcleo neuronal constituido por varios miles de neuronas muy pigmentadas que se encuentra localizado bilateralmente en el puente del tronco encefálico, concretamente en el suelo del cuarto ventrículo. Es el centro noradrenérgico más importante y el mayor modulador de la conciencia. Presenta proyecciones difusas hacia todo el SNC, particularmente al cerebro, al núcleo talámico, al asta dorsal de la médula espinal y al sistema activador reticular (Jorm y Stamford, 1995).



Por otro lado, los agentes agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos producen un potente efecto analgésico. En un principio se pensaba que este efecto estaba mediado únicamente por los receptores α_2 situados en la médula espinal (Yaksh y Reddy, 1981). Sin embargo, existen estudios que demuestran que también hay participación supraespinal en la antinocicepción que se obtiene cuando se administran los agentes agonistas de estos receptores (Guo y col., 1996). Este efecto analgésico está mediado, posiblemente, por la activación de los receptores α_2 localizados en el *locus ceruleus* y en el asta dorsal de la médula espinal, especialmente en la sustancia gelatinosa, donde deprimen la transmisión nociceptiva desde las fibras aferentes primarias hacia las neuronas aferentes secundarias del dolor, desde donde se proyectan las señales hacia centros superiores (Fürst, 1999). La acción

analgésica de estos agentes también se debe en parte a la activación colinérgica que tiene lugar en la médula espinal, como lo demuestra el incremento de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo tras la administración intratecal de estos fármacos (Klimscha y col., 1997). La analgesia producida por estos fármacos es incluso más potente que la de la morfina (Fielding y col., 1978), observándose además, un sinergismo en la acción antinociceptiva entre los agonistas α_2 y los agonistas opiáceos cuando se administran conjuntamente (Ossipov y col., 1990; Meert y De Kock, 1994). También se ha observado un fenómeno de tolerancia cruzada entre los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos y los agonistas de los receptores opiáceos μ (Kalso y col., 1993).

La acción más llamativa de los fármacos agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, desde un punto de vista anestésico, es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos intraoperatorios de los agentes inhalatorios, como por ejemplo el halotano y el isoflurano (Segal y col., 1989; Savola y col., 1991a). Esta acción está mediada por la activación de los receptores α_2 adrenérgicos centrales tanto pre como post-sinápticos (Segal y col., 1988; Segal y col., 1989; Kagawa y col., 1997).

7.3 Clorhidrato de dexmedetomidina (*Precedex*®)

7.3.1 Generalidades

El Clorhidrato de dexmedetomidina (*Precedex*®) del laboratorio Abbott, es un fármaco preanestésico y anestésico de uso en anestesiología humana. Provee analgesia y sedación en los períodos pre y post operatorio, y en las unidades de tratamiento intensivo. Recientemente ha comenzado a ser utilizada como fármaco coadyuvante en anestesia. Además de su acción analgésica y anestésica, es simpaticolítico y ansiolítico. Disminuye el consumo de otros anestésicos durante la anestesia, y su recuperación esta exenta de estrés o excitación, efecto que para veterinaria es de suma importancia, para el éxito de una cirugía. Además, atenúa la respuesta hemodinámica de los pacientes durante el proceso de intubación endotraqueal y cuando se produce el estímulo quirúrgico, proporcionando estabilidad cardiovascular durante la cirugía (Scheinin y col., 1992).

7.3.2 Característica Química de la dexmedetomidina

Es un estereoisómero dextrógiro ó d-isómero de la medetomidina, la cual es una mezcla racémica a partes iguales de los dos enantiómeros ópticos: d-medetomidina y l-medetomidina, y se ha comprobado que es la única responsable de los efectos sedantes y analgésicos que se le atribuyen a la medetomidina. El levo-isómero posee un efecto antagónico de los receptores α_2 adrenérgicos a dosis muy elevadas (ej. 10 mg/kg) (MacDonald y col., 1991). Sin embargo, da lugar a los efectos característicos de los agentes agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, como por ejemplo sedación e hipotermia, e induce cambios neuroquímicos en el metabolismo cerebral de la norepinefrina y serotonina, a dosis tan bajas como 30 μ g/kg en la rata (MacDonald y col., 1991).

Este enantiómero dextrógiro de la medetomidina, agonista α_2 adrenérgico muy selectivo con importante acción sedativa y analgésica, disminuye en hasta un 95% la concentración alveolar mínima (CAM) del halotano en estudios experimentales. Presenta relación de selectividad entre los receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 1600:1, con importante acción sedativa y analgésica, buen control hemodinámico frente al estrés y puede producir, por si solo, anestesia (Vickery y col., 1988).

La dexmedetomidina presenta una especificidad o cociente $\alpha_1:\alpha_2$ de 1:1600, el cual es más de siete veces mayor que el de la clonidina, de tan solo 1:220, evitando, de este modo, los efectos indeseables que se producen como consecuencia de la activación de los receptores α_1 . Este agente agonista es muy potente y altamente selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos. Fue desarrollado y aprobado definitivamente por la FDA (Food and Drugs Administration) para su utilización en medicina humana en los Estados Unidos en 1999. Pertenece al grupo de los derivados imidazólicos, es de carácter lipofílico y químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico: (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoclóhidrato, su fórmula molecular: $C_{13}H_{16}N_2HCl$ y su peso molecular, 236,7.

El clorhidrato de dexmedetomidina se comercializa en forma liofilizada, con un punto de fusión de 157°C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido

clorhídrico 0,1 molar, y causa precipitación en presencia de hidróxido sódico 0,1 molar. El fármaco envasado en ampollas de cristal (Precedex®: concentración de 100 µg/ml en suero salino 0,9%) y conservado a temperatura ambiente (25°C) no se ha observado que se sufra una disminución significativa de su actividad, ni un incremento de su degradación durante un periodo de tiempo prolongado (unos 5 años), ni tampoco cambios significativos en el principio activo (3 años a 5°, 25° ó 35°C) (Mato y col., 2002).

Es capaz de disminuir los requerimientos de otros fármacos anestésicos como los barbitúricos, los opiáceos (Scheinin y col., 1992), el propofol (Peden y col., 2001), la ketamina (Joo y col., 2000), el midazolam (Venn y col., 1999) y los agentes inhalatorios como el halotano (Segal y col., 1989) y el isoflurano (Savola y col., 1991a), tanto en los animales como en el hombre.

7.3.3 Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico

El efecto sedante de la dexmedetomidina está mediado, por una inhibición de la liberación de noradrenalina y por una disminución de la actividad simpática, principalmente a nivel de *locus ceruleus*. Sin embargo, Rabin y col., (1996) encontraron que el efecto hipnótico de este fármaco también está asociado a una estimulación de los receptores para la serotonina (5-HT₂) en el hipocampo y en el *locus ceruleus*, y como consecuencia, a una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica. Nelson y col., (2003) proponen que la sedación producida por la dexmedetomidina podría ser consecuencia de la inducción de una fase endógena del sueño (fase de no-movimiento ocular rápido), mediada por la inhibición del *locus ceruleus*, lo que desinhibe el disparo del núcleo preóptico ventro-lateral, incrementándose la liberación del neurotransmisor GABA en sus terminales. El GABA liberado va a inhibir el disparo del núcleo tuberomamilar, lo que es necesario para el efecto sedante producido por la dexmedetomidina. El mecanismo mediante el cual la dexmedetomidina produce su efecto antinociceptivo es por una actuación directa sobre el *locus ceruleus*, pero también existe una participación de los receptores α_2 de la médula espinal, que son activados de manera descendente por proyecciones a partir del *locus ceruleus* (Guo y col., 1996). Para demostrarlo, estos autores inyectaban dexmedetomidina en

el *locus ceruleus* y, posteriormente, bloqueaban el efecto analgésico conseguido con un agente antagonista específico de los receptores α_2 adrenérgicos (atipamezol, toxina *pertussis* o L659, 066), inyectándolo tanto en el *locus ceruleus* como por vía intratecal (Guo y col., 1996). Es posible que, al menos una parte del efecto analgésico producido por este fármaco, se deba a una modulación presináptica de las fibras aferentes primarias que transmiten los mensajes nociceptivos hacia la médula espinal. Se han encontrado una gran densidad de receptores α_2 adrenérgicos en la sustancia gelatinosa, que se localiza en el asta dorsal de la medula espinal, siendo ésta, posiblemente, la principal localización donde se modulan las acciones analgésicas de la dexmedetomidina y de otros agentes agonistas de estos receptores (Fürst, 1999).

7.3.4 Farmacocinética y Farmacodinamia de la dexmedetomidina

Su vida media de distribución es de 9 minutos y su eliminación es de 2,25 horas. La depuración es 0,529 L/kg. Aproximadamente un 94% de la dexmedetomidina se liga a albúmina y a α_1 glicoproteína. Es metabolizada en hígado y eliminada, post metilación y glucoronidación, principalmente por los riñones (Mantz, 1999). En pacientes con insuficiencia hepática hay un aumento importante en la vida media de eliminación y disminución en la depuración de la dexmedetomidina (Cunnigham, 1999). Se ha observado reducción en la depuración de la dexmedetomidina en hasta un 20% concomitante a la disminución del débito cardíaco. Esta reducción solamente fue evidenciada cuando se obtuvieron concentraciones plasmáticas de la droga muy por encima de las utilizadas clínicamente (cerca de 14 veces) (Dutta y col., 2000).

En el sistema cardiovascular, promueve vasoconstricción porque los receptores α_2 adrenérgicos se localizan principalmente en las venas (Docherty, 1998). Promueve hipotensión arterial de origen central y presentan actividad antiarrítmica (Villela, 2003). La bradicardia es un efecto adverso observado con frecuencia, problema suavizado por la administración lenta de la droga (Villela, 2003). Promueve profilaxia y tratamiento de la isquemia miocárdica en el período pre operatorio (McSPI Europe Research Group, 1997), (Oliver y col., 1999). En el sistema respiratorio, su efecto sedativo, aún en dosis elevadas, no

es acompañado de depresión respiratoria y también permite que los pacientes sean fácilmente despertados, permaneciendo cooperativos, es útil para promover analgesia y sedación en el período post operatorio y en la unidad de tratamiento intensivo (Venn, 1999). En el SNC inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas y en las neuronas noradrenérgicas en el SNC (Villela, 2003).

Su actividad analgésica, sedativa, ansiolítica y simpaticolítica reduce el consumo de anestésicos y opioides (Oliver y col., 1999). Posee acción más intensa sobre la vigilia y buen control hemodinámico frente al estrés (Tonner y col., 1997). En el sistema reproductivo, se une a receptores imidazolínicos en placenta, impidiendo su llegada al feto y la consecuente depresión de éste.

Dyck y Shafer (1993) realizaron un estudio en personas sanas en el que determinaron los parámetros farmacocinéticos de la dexmedetomidina, administrada por vía intravenosa a una dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en infusión continua durante 5 minutos, tomando muestras arteriales y venosas durante las siguientes 24 horas post-infusión. Para determinar su perfil farmacocinético utilizaron un modelo tri-compartimental, introduciendo la edad, el peso, la altura, la masa corporal magra y la superficie corporal como covariables, aunque observaron que estos parámetros no mejoraban el valor predictivo del modelo. Determinaron que el clearance sistémico de la dexmedetomidina es de aproximadamente 0,5 litros/minuto, lo que constituye la mitad del flujo sanguíneo hepático. También observaron que la concentración de este fármaco en la sangre disminuía drásticamente una vez que finalizaba la infusión y que altas concentraciones iniciales disminuían el volumen de distribución inicial y el clearance intercompartimental debido a su efecto vasoconstrictor a dosis elevadas. Concluyeron que la dexmedetomidina exhibe un perfil farmacocinético dependiente de la concentración de tipo no-linear, presuntamente debido a los efectos cardiovasculares que produce, por lo que es capaz de alterar su propia farmacocinética y la de otros fármacos administrados simultáneamente.

Bol y col., (1997) determinaron las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas de los efectos cardiovasculares, hipnóticos, ventilatorios y electroencefalográficos en la rata. Para ello utilizaron dos regímenes diferentes de administración, un grupo con una infusión

intravenosa constante durante 10 minutos de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ y otro con 5 infusiones consecutivas, de 10 minutos de duración cada una, de dosis incrementales de dexmedetomidina de 0,1, 0,25, 0,5, 1,0 y 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos por estos autores, así como el porcentaje de dexmedetomidina no unida a proteínas plasmáticas, fueron muy similares en ambos grupos de ratas, no viéndose afectados por el régimen de administración utilizado a pesar de los cambios cardiovasculares que se producían. La concentración plasmática máxima de dexmedetomidina, tras una infusión continua de 10 minutos a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, era alcanzada muy rápidamente y a los 2 minutos después de iniciada la infusión dichos niveles plasmáticos eran máximos.

Las características farmacocinéticas de la dexmedetomidina en la rata, determinadas utilizando un modelo bi-compartimental fueron:

Clearance: 60 ml/kg/minuto

Volumen de distribución inicial: 0,4 l/kg

Volumen de distribución en estado estable: 3,3 l/kg

Clearance intercompartimental: 110 ml/kg/minuto

Vida media de distribución: 1,7 minutos

Vida media terminal: 57 minutos

Fracción no-unida a proteínas plasmáticas: $15,9 \pm 0,7\%$

En este estudio se descartó un posible desarrollo de tolerancia aguda a los efectos derivados de la dexmedetomidina y se comprobó que había ausencia de formación de metabolitos farmacológicamente activos.

La mayor parte de la dexmedetomidina es excretada por orina, y tan solo un pequeño porcentaje es eliminada por las heces. En estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con daño renal grave se observó que existían unas diferencias muy pequeñas en los tiempos de eliminación de la dexmedetomidina en comparación con pacientes sanos (De Wolf y col., 2001).

7.3.5 Efectos adversos de la dexmedetomidina

El efecto adverso más importante es la intensa bradicardia que produce, por lo que el sistema cardiovascular debe ser monitoreado cuidadosamente. Es poco probable poder separar los efectos hemodinámicos no deseables de los efectos sedantes y analgésicos si deseables de la dexmedetomidina, puesto que la bradicardia se produce a concentraciones plasmáticas muy bajas (Bol y col., 1997). La dexmedetomidina también es epileptogénica, ya que reduce el umbral de producción de convulsiones en un modelo experimental de epilepsia generalizada en la rata (Mirski y col., 1994) y en gatos anestesiados con enflurano (Miyazaki y col., 1999).

8. ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS

8.1 Generalidades

La anestesia disociativa es caracterizada por un estado de inmovilidad cataleptica de las extremidades, una profunda analgesia somática, pérdida de la capacidad para responder a los estímulos físicos dolorosos y de amnesia. La catalepsia se produce por depresión de algunas áreas del sistema nervioso central (SNC) y por estimulación de otras y se manifiesta en el electroencefalograma (EEG) como una depresión del Sistema Tálamo Cortical, unida a una activación del Sistema Límbico. Esta disociación determinaría que el paciente no responda a estímulos físicos como dolor, presión y calor.

En pacientes profundamente anestesiados se pueden observar temblores musculares, movimientos espontáneos y actividad tónico-clónica de sus extremidades. Se manifiesta una persistencia de reflejos que son abolidos por los otros anestésicos generales: laríngeo, faríngeo, palpebral y corneal. Los párpados permanecen abiertos, hay midriasis, nistagmo diagonal y elíptico. Se observa una cierta sensibilidad persistente a nivel de algunas áreas cutáneas como escroto, de los mesos y de las arterias al pinzado y torsión. El mecanismo de acción de estos anestésicos no es conocido, se postula como relacionado con liberación de dopamina en cerebro, desbalances colinérgicos muscarino-nicotínicos, metabolismo de la

serotonina, estímulo de receptores de opiáceos y otros. La clásica evaluación de la profundidad anestésica en base a la desaparición de reflejos no tiene aplicación con estos fármacos, realizándose su control sólo a través de las señales de respuesta a las manifestaciones dolorosas. Los anestésicos disociativos se distribuyen en todos los tejidos corporales, se metabolizan a nivel hepático y se eliminan por vía renal en forma de droga no metabolizada, metabolitos activos e inactivos, lo que reduce su conveniencia en enfermos hepáticos y/o renales (Flores y Cattaneo, 2000).

8.2 Clorhidrato de ketamina (*Imalgene 1000*[®])

La ketamina es un derivado de la fenciclidina (grupo de las fenilcicloquilaminas). Químicamente es una 2-clorofenil-2-metilamina ciclohexamina; posee un átomo de carbono asimétrico, por lo que son posibles dos isómeros. Es un anestésico general, hidrosoluble y forma soluciones claras e incoloras, estables a temperatura ambiente. Su presentación es de frascos-ampollas, 100mg/ml, de solución acuosa isotónica, ligeramente ácida (pH 3,5-5,5). Es de acción ultracorta, analgésico, amnésico, utilizado como agente inductor intravenoso y como anestésico de mantención. Su efecto analgésico es pobre en caninos y de mayor eficacia en felinos (Jaque, 1994).

Se caracteriza por un importante efecto estimulante sobre el sistema cardiovascular, siendo considerada por algunos como un fármaco simpaticomimético. Por el tipo de estado anestésico que provoca se le denomina anestesia disociativa, y se caracteriza porque el paciente adopta una apariencia cataléptica un estado aquinético con pérdida de los reflejos ortostáticos y parálisis por insuficiencia motora y sensitiva. Su principal efecto es en el SNC ya que provoca una disociación entre las estructuras talámicas y corticales.

La ketamina es un agente inductor con propiedades analgésicas; produce analgesia somática intensa con sueño superficial.

8.2.1 Mecanismos de producción del efecto de la ketamina

La anestesia y amnesia se producen mediante la disociación funcional del SNC con inducción de un estado cataleptico que corresponde a los planos I y II de la anestesia general, sin alcanzar el plano III o quirúrgico. Se puede administrar IM ó EV y también se absorbe por mucosas.

El término “anestesia disociativa” describe el estado del paciente anestesiado, parecido al de la catalepsia. Hay un bloqueo sensorial muy elevado y muy pocos efectos sobre el sistema reticular activo y sistema límbico del SNC. A menudo hay un aumento del tonos muscular esquelético, lo que se traduce en dificultad para colocar al paciente en una posición determinada, pero una presión firme y constante vence esta rigidez. Frecuentemente, hay un aumento de los reflejos faríngeos y laríngeos (tos, estornudos), La vía aérea se mantiene expedita cualquiera sea la posición del paciente, lo que permite su uso para procedimientos diagnósticos (Jaque, 1994).

Por último, durante la anestesia los párpados en general permanecen abiertos, los ojos se mueve como si estuviesen observando los alrededores y son comunes los movimientos sin objeto y estos no son controlados por el aumento de la dosis (Jaque, 1994).

8.2.2 Farmacocinética y farmacodinamia del clorhidrato de ketamina

La absorción es rápida, llegando a *locus ceruleus* en una máxima concentración plasmática a los 10 minutos; la administración EV produce efecto 1 a 2 minutos post inyección. Se une a proteínas plasmáticas, se distribuye de inmediato en todos los tejidos, principalmente en el adiposo, hepático, pulmonar y encefálico. Su pH está entre 3,5 y 5,5. Se metaboliza en hígado por N-demetilación e hidroxilación del anillo de ciclohexanona, con formación de conjugados hidrosolubles que se eliminan en la orina, en conjunto con la proporción de droga no metabolizada en perro y equino.

Produce leve aumento de la frecuencia respiratoria, con ventilación irregular, lo que lleva a una respiración apnéustica que retarda el intercambio de oxígeno y puede desarrollar acidosis respiratoria, hipoxemia e hipercapnia. Sin embargo, la ketamina no deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia. La musculatura respiratoria no se ve afectada por los efectos de la Ketamina y los reflejos de la vía aérea superior se encuentran conservados; no tiene efecto depresor en la ventilación y conserva la respuesta respiratoria al CO₂, perdiendo estos efectos al ser combinados con fármacos opiáceos. Tiene un efecto broncodilatador debido a su efecto simpaticomimético y en menor grado por su actividad vagolítica y relajante del músculo liso. Aumenta si la secreción lacrimal, salival y bronquial lo que puede provocar obstrucción de la vía aérea y que puede complicarse con un broncoespasmo. Mantiene presentes los reflejos faríngeo y laríngeo, pudiendo complicar las intervenciones en orofaringe por reacciones indeseables de bronco y laringoespasmo. Aumenta la frecuencia cardíaca transitoriamente en un 33%, también aumenta el gasto cardíaco, la presión arterial y la presión venosa central. Tiene efecto variable sobre la resistencia vascular periférica. Es antiarrítmica y produce estimulación de mecanismo desconocido. Mantiene los ojos abiertos, con la pupila de ubicación central y midriasis, factor que obliga a proteger la córnea mediante ungüentos oftálmicos y las estructuras oculares internas de la luz. Puede provocar una secreción lacrimal muy aumentada (Jaque, 1994). Aunque a nivel cardíaco ejerce un efecto depresor directo, éste queda enmascarado por la estimulación simpática directa sobre el SNC.

En el sistema nervioso central provoca disociación funcional entre el sistema límbico y el tálamo, es un potente vasodilatador cerebral que aumenta el flujo sanguíneo en presencia normocapnia, lo que provoca aumento de la presión intracraneal.

Se ha reportado el uso de ketamina como analgésico potente durante el quirúrgico así como en el post-operatorio, por su principal efecto competitivo con la glutamina por los receptores de N-metil-D-aspartato, antagonizando estos receptores, produciendo la analgesia. A pesar de tener efectos adversos temidos como son la hipertensión, las alucinaciones al despertar, se han observado buenos resultados al utilizarla con diazepam, ya que se bloquean sus efectos adversos a nivel del SNC (Jaque, 1994).

8.2.3 Efectos adversos de la ketamina

La ketamina está contraindicada cuando hay aumento de la presión intracraneal en pacientes con traumatismo encefalocraneano y cuando hay anuria, porque su acción anestésica se ve prolongada (Flores y Cattaneo, 2000).

Por elevar la presión arterial sistémica, también aumenta la presión intracraneana, debido, probablemente a la vasodilatación cerebral. Estas alteraciones producen un aumento del flujo cerebral y por consiguiente, un incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo, de manera que no se recomienda su uso en pacientes que manifiesten síntomas o signos de aumento de la presión intracraneana (Jaque, 1994).

La resistencia vascular pulmonar al estar elevada, aumenta la presión de la arteria pulmonar y por lo tanto el trabajo del corazón derecho; por lo que está contraindicado su uso en pacientes con cardiopatía isquémica y peor aún de predominio derecho. Aumenta la sensibilidad del miocardio a las catecolaminas, potenciando la arritmogenicidad de la epinefrina.

La ketamina puede provocar trastornos psíquicos del tipo ilusiones visuales y auditivas, así como una sensación de flotación, alteración de la imagen corporal, cambios en el estado de ánimo y delirio; trastornos que se presentan principalmente en el post-operatorio.

9. INTERACCIÓN ENTRE AGENTES ANESTÉSICOS

Cuando dos o más fármacos son administrados conjuntamente se puede producir una interacción entre ellos, de tal manera que el efecto producido por ambos puede ser igual, mayor o menor que la suma de los efectos ejercidos por ambos agentes por separado. Existen varios tipos de interacciones farmacológicas, que pueden ser de tipo farmacocinético, cuando se alteran los parámetros *farmacocinéticos* de uno o de los dos agentes (clearance plasmático, volumen de distribución, vida media, unión a proteínas plasmáticas, etc.), o de tipo *farmacodinámico*, cuando la interacción afecta únicamente al efecto o efectos ejercidos por

los fármacos, bien a nivel del receptor (competición, desplazamiento, etc.), o bien porque poseen diferentes mecanismos de acción (Klaasen, 2001).

Los distintos tipos de interacción farmacológica son:

- *Adición*: cuando el efecto combinado de 2 fármacos es igual a la suma del efecto de cada uno de ellos cuando es administrado por separado.
- *Sinergismo*: cuando el efecto combinado de 2 fármacos es mayor que la suma de los efectos de cada uno por separado.
- *Potenciación*: cuando un determinado efecto de un fármaco se incrementa al administrar otro que no posee dicho efecto.
- *Antagonismo*: cuando el efecto combinado de 2 fármacos es menor que la suma de los efectos de cada uno por separado, o bien, cuando el efecto de uno de ellos es neutralizado por la administración del otro.

Desde un punto de vista anestésico interesan el sinergismo y la adición entre fármacos con el objetivo principal de obtener el efecto o los efectos deseados, pero disminuyendo las dosis administradas de cada uno de los agentes anestésicos y así poder evitar al máximo la aparición de los efectos adversos no deseados. Esto se denomina “*anestesia equilibrada*”.

Los fármacos agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos tienen capacidad para reducir los requerimientos de otros agentes anestésicos. La dexmedetomidina, se ha comprobado que es capaz de disminuir la dosis necesaria para inducir una pérdida de conciencia de diversos agentes anestésicos intravenosos, como el propofol (Peden y col., 2001) o los barbitúricos (Scheinin y col., 1992). Esta interacción probablemente sea de tipo farmacocinético como consecuencia del efecto reductor del gasto cardíaco ejercido por los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, lo que altera los volúmenes de distribución de los otros fármacos (Buhner y col., 1994).

La dexmedetomidina también reduce los requerimientos de los anestésicos inhalatorios, lo que se manifiesta mediante la reducción de la CAM. Esta reducción ocurre, entre otros agentes inhalatorios, en el caso del halotano (Segal y col., 1989) y del isoflurano

(Savola y col., 1991a; Aantaa y col., 1997). La dexmedetomidina reduce la CAM de halotano en ratas de forma dosis-dependiente, de tal manera que cuando se administra una dosis de 100 µg/kg por vía intraperitoneal, el vaporizador puede ser cerrado durante 30 minutos sin que los animales muestren un movimiento voluntario ante la aplicación de un estímulo doloroso supramáximo (Segal y col., 1989). En la especie humana, la dexmedetomidina es capaz de reducir la CAM de isoflurano en pacientes sanos de manera dosis-dependiente (desde una CAM basal de 1,05% hasta una CAM de 0,72% a concentraciones plasmáticas bajas y de 0,52% a concentraciones plasmáticas altas de dexmedetomidina) (Khan y col., 1999).

La dexmedetomidina, además, presenta un sinergismo con los fármacos opiáceos agonistas puros, como el fentanilo, la meperidina o la morfina, independientemente de la vía de administración utilizada, en términos de una mayor duración de los efectos analgésicos de los opiáceos a una dosis determinada y de disminución de la dosis necesaria para obtener un mismo efecto analgésico (Meert y De Kock, 1994). Se ha comprobado que este sinergismo es de tipo farmacodinámico, siendo los receptores α_2 adrenérgicos C de la médula espinal los posibles responsables del mismo (Fairbanks y col., 2002).

Cuando la dexmedetomidina es administrada junto con la ketamina existe una potenciación de la capacidad antinociceptiva y una reducción de los requerimientos intraoperatorios de esta última, además, es capaz de disminuir los efectos cardioestimulantes y los efectos adversos en el SNC inducidos por la ketamina (Levanen y col., 1995).

10. VARIABLES ANESTESIOLÓGICAS

Las dosis y tiempos asociados al efecto anestésico general, corresponden a valores variables entre los individuos, que tienen aplicación e importancia en la anestesiología clínica. La dosis de inducción anestésica (DIA), expresada como promedio, es un valor de referencia para el margen de seguridad. El tiempo de inducción anestésica (TIA), período que demora la inducción, que es de alto riesgo y requiere de monitorización continua, coincidiendo con la conexión de los sistemas de monitoreo al paciente. El tiempo de

anestesia quirúrgica (TAQ) permite definir los procedimientos que se pueden realizar con la dosis de inducción. El tiempo de depresión motora pos anestésica (TDMPA), corresponde al período de monitoreo continuado pos anestésico que requerirán los pacientes bajo la acción de la droga durante el ensayo. Las dos fases más críticas en un procedimiento anestésico son la inducción y la recuperación, con un alto riesgo de complicaciones, que requieren de una atención máxima. Seguridad en anestesia general significa tener el máximo de control sobre las funciones de las que depende en forma primaria, inmediata y directa la vida del paciente anestesiado: ventilación, circulación, eliminación y termorregulación. La evolución clínica del nivel o profundidad anestésica de un individuo se basa en la determinación de los efectos de los fármacos administrados en sus signos vitales y en la comprensión de la relación entre un estímulo aplicado versus la respuesta del paciente (Flores y Cattaneo, 2000).

OBJETIVOS

1. Objetivo general

Describir, en diferentes tiempos, los efectos anestesiológicos de un protocolo en base a dexmedetomidina y ketamina, en conejo doméstico.

2. Objetivos específicos

2.1 Determinar las Variables Anestesiológicas:

- Dosis de inducción anestésica (D.I.A.)
- Tiempo de inducción anestésica (T.I.A.)
- Tiempo de mantención de anestesia (T.M.A.)
- Tiempo de depresión motora post-anestésica (T.D.M.P.A.)
- Tiempo de anestesia total (T.A.T.)

2.2 Determinar los cambios que se producen en las variables fisiológicas de control rutinario en anestesiología clínica:

- Frecuencia cardíaca (F.C.)
- Frecuencia respiratoria (F.R.)
- Presión arterial sistólica (P.A.)
- Temperatura rectal (T°)

2.3 Determinar la presentación de los efectos secundarios.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Material

1.1 Material biológico

Se usaron 26 conejos, número determinado según la fórmula de Cochran (1963), considerando una potencia de un 90%, un error α de 5%, y una desviación estándar de 30. Los conejos provendrán del Servicio de Cirugía de Animales Pequeños de la Facultad de Medicina Veterinaria y Pecuarias de la Universidad de Chile.

1.2 Material anestesiológico

- Clorhidrato de dexmedetomidina (*Precedex*[®]), ampolla de 2 ml con 100µg/ml.
- Clorhidrato de Ketamina (*Imalgene1000*[®]), ampolla de 10ml al 10%.
- Agua bidestilada.
- Suero fisiológico.
- Bajada de suero adulta
- Mariposas de 23 G y 25 G.
- Llave de 3 pasos
- Jeringas desechables de 1 y 10 ml.
- Algodón.
- Alcohol yodado.

1.3 Material de monitoreo

- Fonendoscopio
- Termómetro digital
- Medidor de presión Doppler percutáneo
- Linterna y pinzas
- Calculadora
- Fichas de control de anestesia (Anexos N° 1 y N°2)

2. Método

2.1 Evaluación preanestésica

Cada individuo, evaluado como clínicamente sano, fue identificado, registrando peso corporal y variables fisiológicas basales.

2.2 Determinación de variables fisiológicas

- **Frecuencia Cardíaca (FC)** – mediante auscultación, expresada en latidos por minuto.

- **Frecuencia Respiratoria (FR)** – mediante observación y auscultación de los movimientos respiratorios costo-abdominales, expresada en respiraciones por minuto.
- **Temperatura rectal (T°)** – medida en grados Celsius con un termómetro digital.
- **Presión Arterial sistólica (PAs)** – mediante Doppler con transductor percutáneo ubicado en la arteria ulnar en la superficie caudal del miembro anterior.

2.3 Determinación de variables anestesiológicas

- **Dosis de inducción anestésica (DIA).** Es la cantidad de mg de ketamina clorhidrato por kilogramo de peso corporal que se debe administrar en el tiempo cero para lograr la inducción.
- **Tiempo de inducción anestésica (TIA).** Es el lapso de tiempo, medido en segundos, que se inicia con la administración endovenosa del fármaco inductor, que termina cuando se alcanza el nivel anestésico expresado.
- **Tiempo de anestesia quirúrgica (TAQ).** Es el lapso de tiempo, medido en minutos, que transcurre desde que se obtiene el nivel de inducción esperado hasta que el paciente recupera la sensibilidad, momento éste que se determina por la presencia de movimientos de alguna parte del cuerpo frente al estímulo doloroso producido al pinzar la piel del abdomen, la piel de la zona lumbar o el pliegue interdigital. Ese tiempo permite estimar los procedimientos que se pueden realizar bajo el efecto del fármaco estudiado tan sólo con la dosis de inducción.
- **Tiempo de depresión motora post anestésica (TDMPA).** Es el lapso de tiempo que transcurre desde la recuperación de la sensibilidad hasta la recuperación motora voluntaria, manifestada por la presencia de cabeza erguida y estación. La importancia de esta variable es que una vez recuperada la actividad motora, el paciente recupera los mecanismos protectores que contribuyen a la conservación de la vida del individuo.
- **Tiempo de anestesia total (TAT).** Es el tiempo que transcurre desde el inicio de la administración de la ketamina (inducción) hasta cuando el paciente está en estación.

2.4 Condiciones experimentales

- Ayuno de 12 horas.
- Cada conejo, fue pesado en la misma balanza para animales.
- Se trabajó en ambiente cerrado, con una temperatura ambiental de 20°C.
- Las mediciones las realizó una sola persona.
- Los registros de peso, variables fisiológicas y anestesiológicas se anotaron en una ficha de anestesia especialmente diseñada para ello (Anexo 1).
- Los animales se manejaron con la máxima suavidad posible.

2.5 Protocolo anestésico

- Canulación de la vena marginal de la oreja, con una mariposa de 23 o 25 G
- Conexión al paso de suero fisiológico, a una velocidad estándar de 10 ml/kg/h.
- Conexión del Doppler ultrasónico en el conejo para poder registrar su presión arterial
- Administración de *dexmedetomidina*, 10µg/kg de peso, vía EV.
- Registro de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura a los 5,10 y 15 minutos de la aplicación de la dexmedetomidina.
- Administración de *ketamina* al 0,5%, hasta alcanzar el nivel de inducción anestésica
- Registro de las variables fisiológicas cada 5 minutos, hasta desaparición del efecto anestésico, es decir, hasta el momento de su recuperación.

2.6 Método estadístico

Con los datos recopilados de los registros individuales de los 26 conejos anestesiados, se realizó una descripción estadística de las variables fisiológicas. Se determinó el promedio, la desviación estándar, el coeficiente de variación y el valor mínimo y máximo de las variables fisiológicas desde su medición basal hasta la última medición.

Con los registros obtenidos se realizó un análisis de varianza de 2 criterios y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer, para comparar los valores de la FC, FR, T° y PAs en los distintos tiempos registrados (Anexo 2 y Anexo 4).

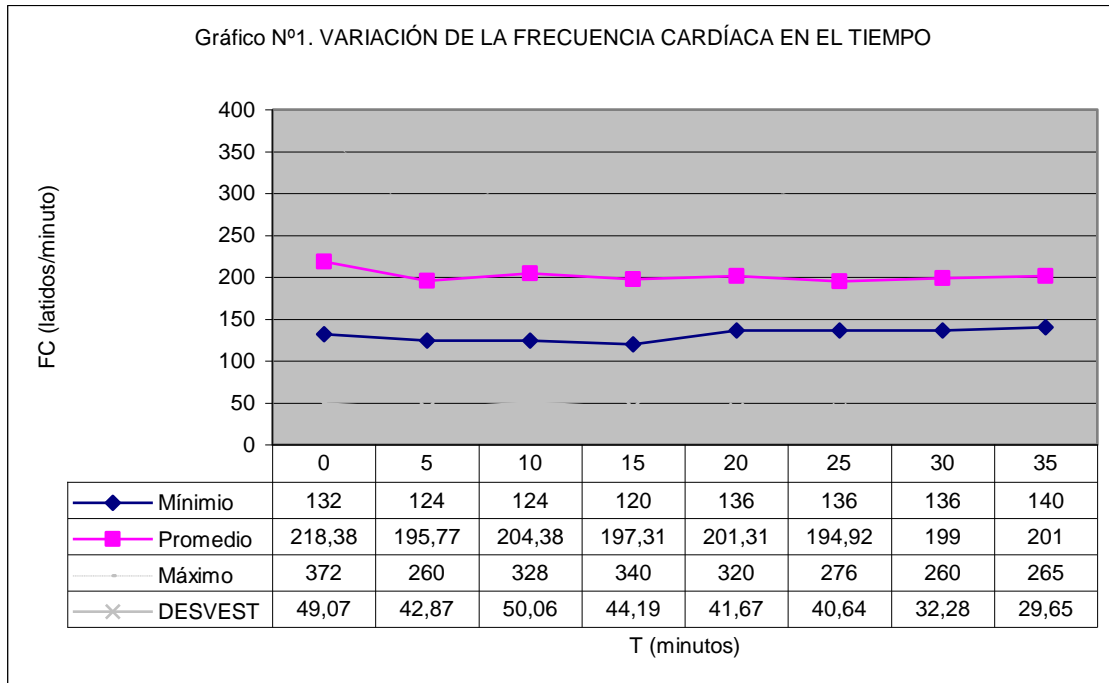
Para establecer las relaciones que pudieran existir entre las variables anestesiológicas medidas a lo largo del estudio, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Para cada tiempo se buscó la relación entre las siguientes variables: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial sistólica, tiempo al primer movimiento, tiempo a cabeza erguida y tiempo de estación (Anexo 3).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Análisis de las variables fisiológicas

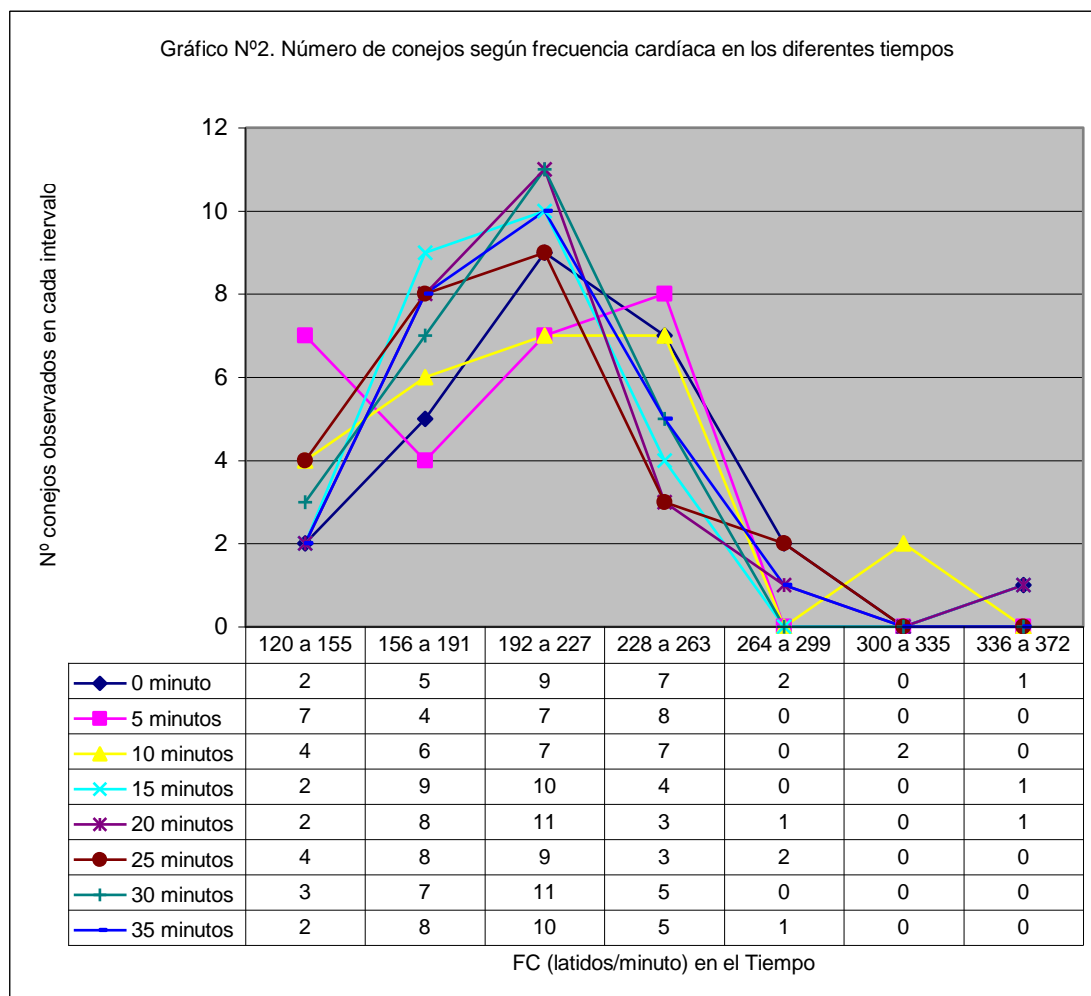
1.1 Frecuencia Cardíaca (FC)

1.1.1 Análisis de la variación de la frecuencia cardíaca en el tiempo



La frecuencia cardíaca basal en el tiempo cero fue de un promedio de 218,38 latidos/minuto, con una variación de 132 a 372 latidos/minuto. Al administrar la dexmedetomidina, descendió a 195,77 latidos/minuto promedio, con valores extremos de 124 y 260 latidos/minuto. Este efecto bradicardizante coincide con lo revisado en la literatura. En el minuto 10 se observó un aumento en esta variable fisiológica en un 4,4%. En el minuto 15 del experimento se administró la ketamina cuando la frecuencia cardíaca estaba disminuida en un 3,5% en promedio. A los 5 minutos de administrada la ketamina se observó un alza leve en la frecuencia cardíaca (0,98%). Del minuto 20 al minuto 35 se mantiene más o menos estable y finalmente aumenta en un 1 % al término del episodio anestésico. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas con el transcurso del tiempo ($p = 0,0970$, Anexo 6). Si bien desde el inicio del episodio anestésico (minuto cero) hasta el final (minuto 35) la frecuencia cardíaca varió de 218,38 a 201 latidos/minuto, aproximadamente 8%, en todo momento estuvo dentro del rango de valores considerados normales para la especie, lo que indica que la asociación de la dexmedetomidina con la ketamina es una asociación segura en relación a este parámetro (Anexo 4).

1.1.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias cardíacas en el tiempo



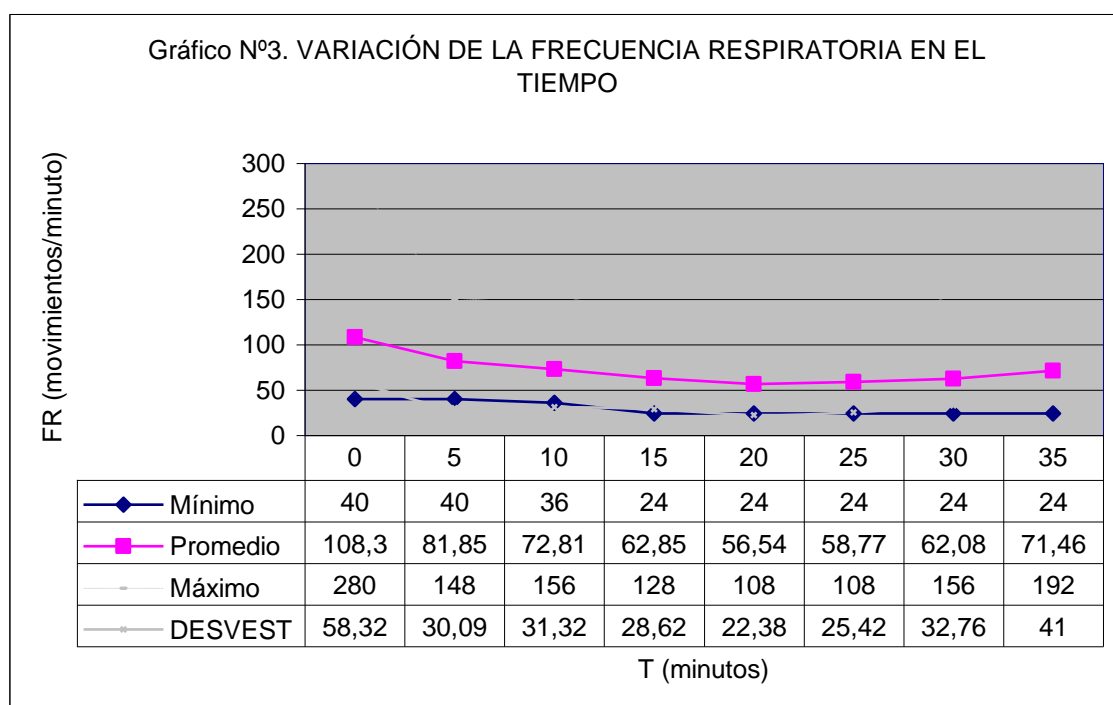
En relación a la distribución de los datos de la frecuencia cardíaca, un 82,2% de las observaciones se concentraron entre 156 a 263 latidos/minuto, lo que es deseable en un episodio anestésico. Entre 120 a 155 latidos/minuto, se encontraron sólo 26 conejos sumados en los diferentes tiempos. Las demás observaciones se concentraron en valores más altos de frecuencia cardíaca, donde un 2,9% se estuvo entre 264 y 299 latidos/minuto, o sea, 6 conejos, mientras que sólo 2 conejos tuvieron su frecuencia cardíaca mayor a 300 latidos/minuto y 3 conejos sobre 336 latidos/minuto.

Esta distribución de frecuencias indica que la asociación de la dexmedetomidina con la ketamina mantiene la frecuencia cardíaca dentro del rango considerado seguro para el conejo, en la gran mayoría de las observaciones de este estudio, lo que permite pensar que la

dexmedetomidina, por ser un agonista α_2 adrenérgico, mantiene esa variable a través del tiempo, sin producir bradicardia, pero sí, una taquicardia moderada en 8 conejos.

1.2 Frecuencia Respiratoria (FR)

1.2.1 Análisis de la variación de la frecuencia respiratoria en el tiempo

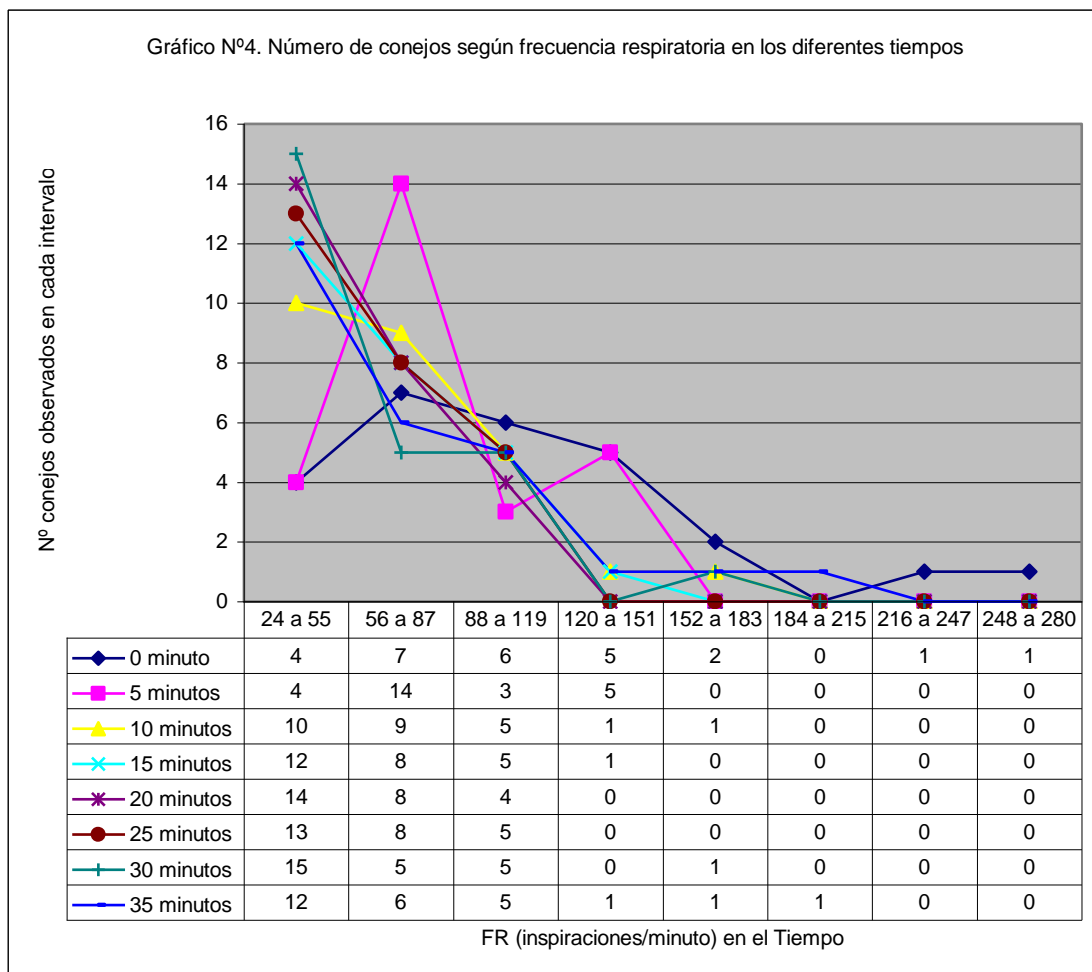


Durante el episodio anestésico, la frecuencia respiratoria varió de 108,3 a 71,46, o sea, bajó un 34%. La mayor caída de la frecuencia respiratoria se produjo en el minuto 20, cuando se registró 56,54 movimientos inspiratorios/minuto, en promedio. También en el minuto 20 se presentó la menor desviación estándar, 22,38. La menor variabilidad se presenta entre los minutos 5 y 25 (Anexo 6).

Se puede observar que las mayores variaciones en la frecuencia respiratoria se dan al inicio y al término del episodio anestésico (de 40 a 280 inspiraciones/minuto en el minuto cero; y de 24 a 192 inspiraciones/minuto en el minuto 35). En el transcurso de la experiencia, la frecuencia respiratoria se mantuvo estable y con valores cercanos al promedio obtenido desde el minuto 5 al minuto 25, que fue de 66,6 inspiraciones/minuto (Anexo 4).

Se puede concluir que el protocolo administrado produce una disminución de la FR en relación a los valores basales, pero la mantiene en todo momento dentro del rango establecido en la literatura como normal para el conejo.

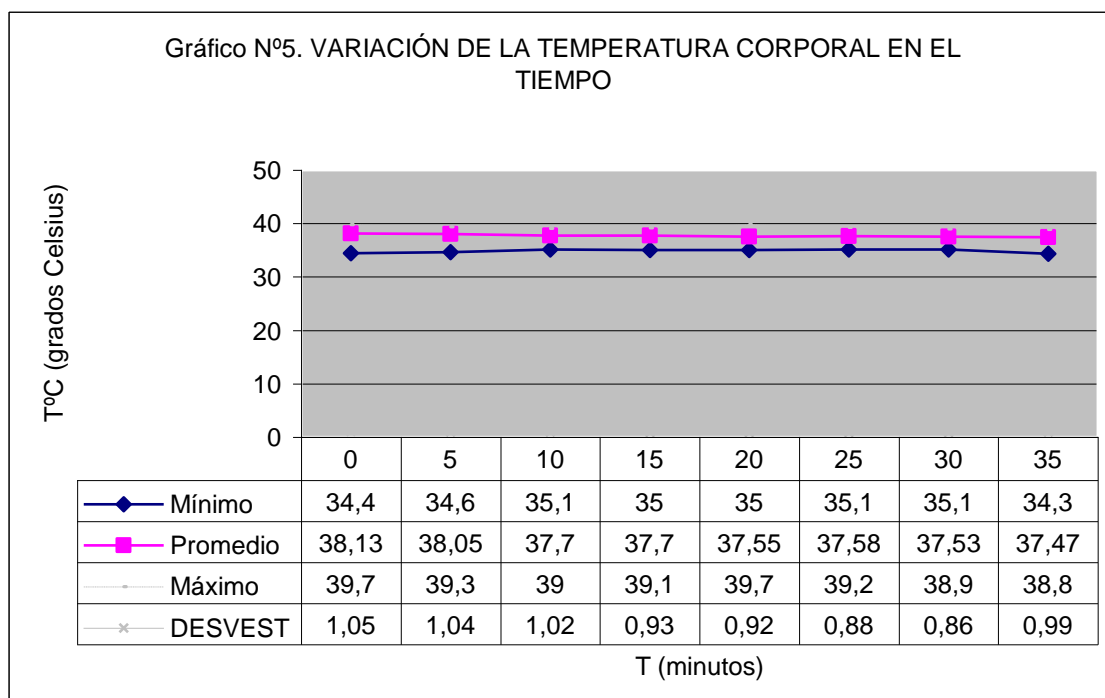
1.2.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus frecuencias respiratorias en el tiempo



Se observa que en el minuto cero el 69% de las observaciones se encuentran entre los 56 y 151 inspiraciones/minuto. En cambio, a los 5 minutos la mayoría de las observaciones, un 53% presenta de 56 a 67 inspiraciones/minuto. A partir de los 10 minutos de controlada la frecuencia respiratoria, en la mayoría de los conejos fue menor a 119 inspiraciones/minuto, pudiéndose considerar dentro de los valores estimados normales para la especie.

1.3 Temperatura (T°C)

1.3.1 Análisis de la variación de la temperatura corporal en el tiempo



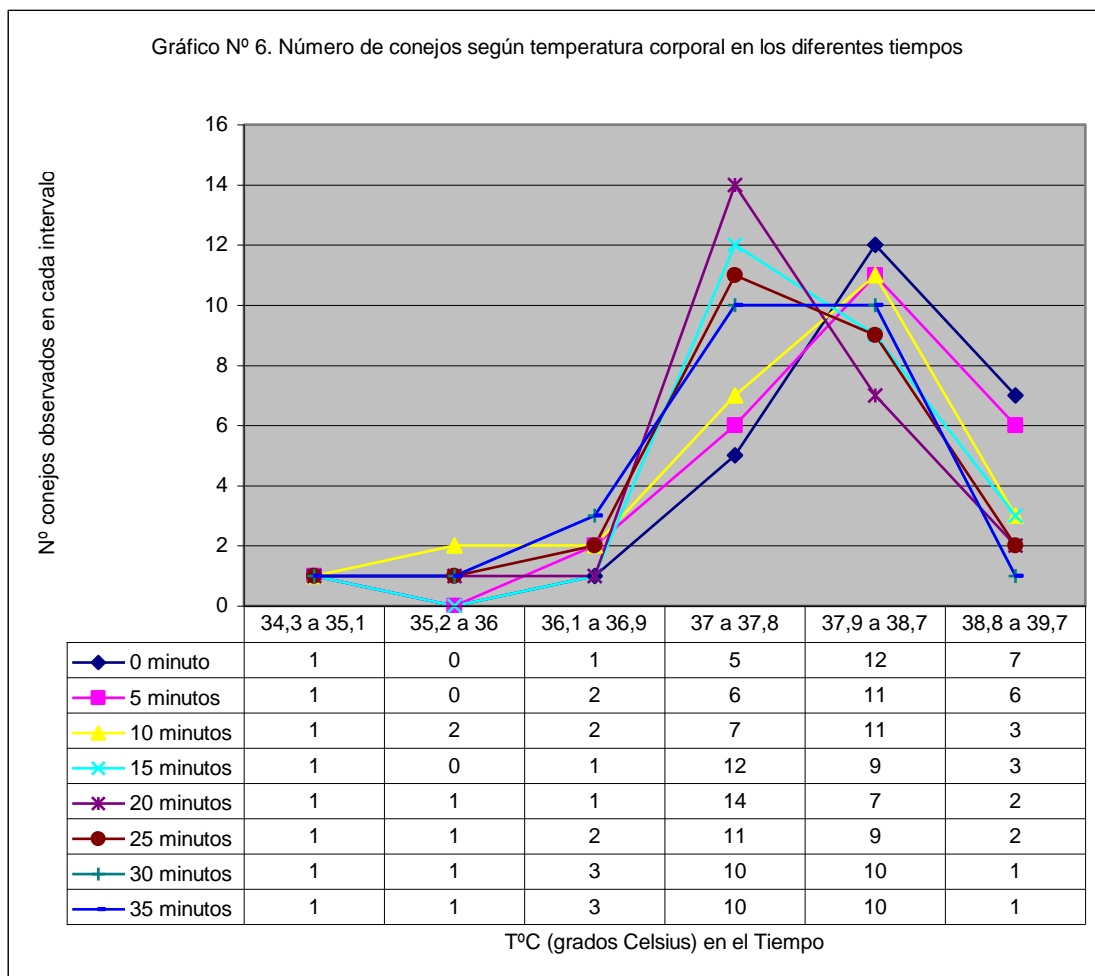
En relación a la temperatura corporal, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los individuos ($p = 0,0001$), y en el transcurso del tiempo ($p = 0,0062$).

La variación de la temperatura en promedio fue de 1,7%, donde el promedio más alto fue de 38,13°C (minuto cero) y el más bajo fue de 37,47°C, en el minuto 35.

La mayoría de los conejos en estudio mantuvieron su temperatura corporal en un rango de valores de temperatura aceptables para un evento quirúrgico (entre 37,47°C a 38,13°C). Aquí es oportuno recordar que, bajo anestesia general, tiende a bajar la temperatura corporal de los individuos.

Si se considera que los valores basales se encontraban al límite inferior del rango considerado normal para el conejo, la asociación de dexmedetomidina y ketamina permitió que la temperatura de los animales se mantuviera estable durante el ensayo anestésico, sin el riesgo de caer en hipotermia.

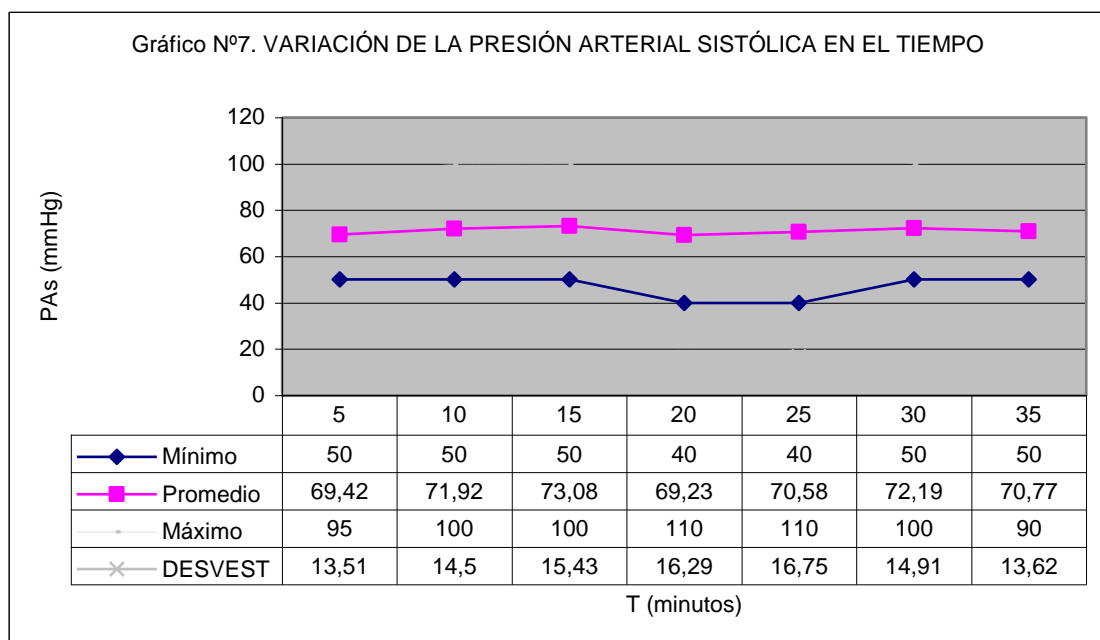
1.3.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus temperaturas corporales en el tiempo



En relación a la distribución de frecuencia de las temperaturas corporales, durante todo el episodio anestésico, las observaciones se concentraron mayormente entre 37°C a 38,7°C, o sea, muy pocos conejos estuvieron bajo 36,9°C en los diferentes tiempos controlados. Es importante considerar que su temperatura normal es de 38°C a 40°C.

1.4 Presión arterial sistólica (PAs)

1.4.1 Análisis de la variación de la presión arterial sistólica en el tiempo

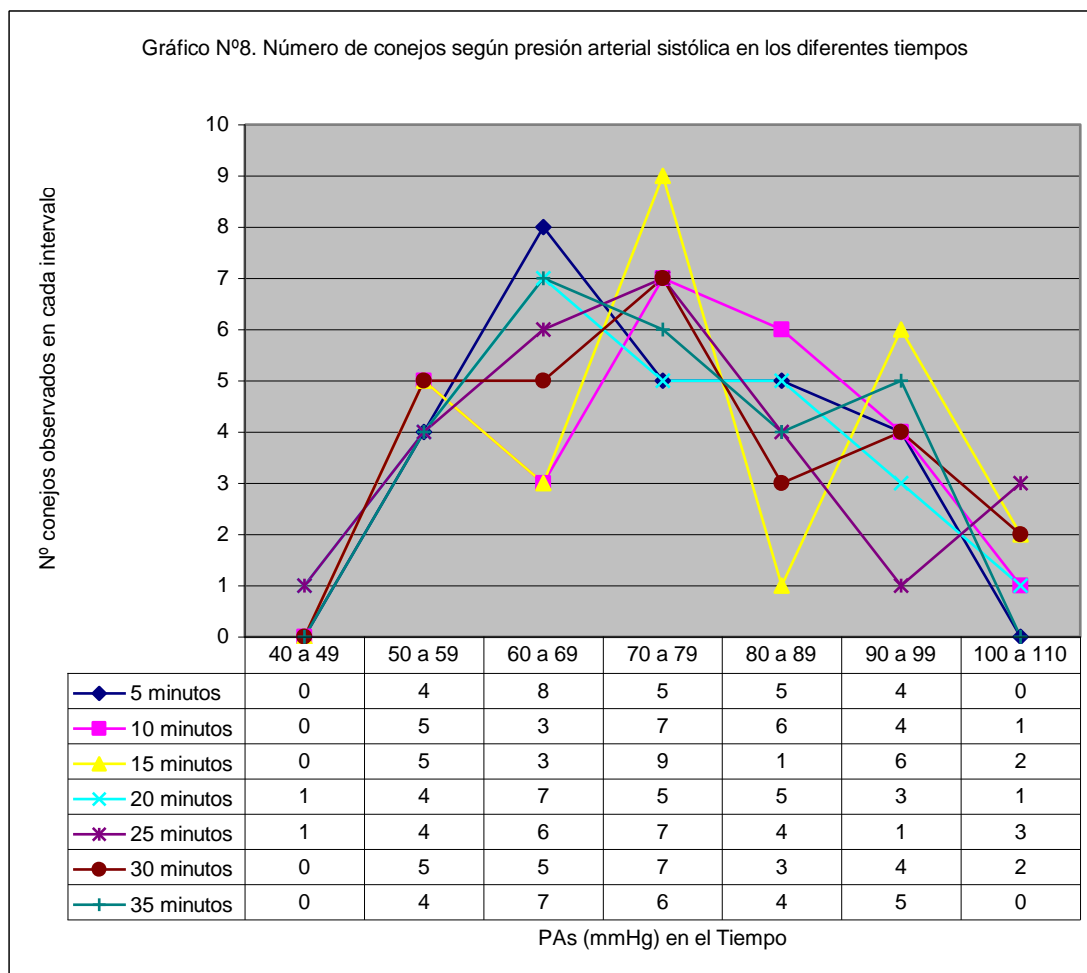


Se presentaron diferencias significativas entre los valores registrados de la presión arterial sistólica en los individuos ($p = 0,0001$), pero no hubo diferencias significativas con el transcurso del tiempo ($p = 0,6610$).

El promedio general de la PAs fue de 71 mmHg. El promedio más bajo se registró en el minuto 20 y el promedio más alto se registró en el minuto 15 (gráfico N°7, Anexo 4). Es necesario recordar que los valores normales están entre 80 y 95 mmHg.

Durante el episodio anestésico, la presión arterial sistólica se mantuvo muy estable, lo que indica que la asociación de la dexmedetomidina con la ketamina proporciona un umbral aceptable de presión arterial dado que en los pacientes no hubo problemas de recuperación, en las condiciones experimentales.

1.4.2 Análisis de la distribución del número de conejos según sus presiones arteriales sistólicas en el tiempo



La presión arterial sistólica no fue medida en el tiempo basal porque los conejos estaban al inicio del experimento muy agitados y era imposible conectarles el equipo Doppler, por esto los registros parten del minuto 5 en adelante (gráfico N° 8, Anexo 2). La mayoría de las observaciones, en los diferentes tiempos, se concentraron dentro de los valores de 60 a 79 mmHg y de 80 a 99 mmHg. Los conejos mantuvieron su presión arterial sistólica dentro de un rango de valor esperado y cercano a los valores normales para el conejo, más aún para un episodio anestésico.

Pocos animales mostraron la presión arterial sistólica entre 50 a 59 mmHg, y solamente 2 conejos tuvieron esa variable bajo 49 mmHg, que siendo hipotensión marcada, se recuperó al final de la experiencia.

2. Análisis de las variables anestesiológicas

2.1 Dosis de inducción anestésica (DIA)

La dosis promedio de inducción con ketamina fue de 32,69 mg/kg. La dosis total máxima fue de 50 mg/kg y la mínima, de 13 mg/kg, con una variación de $\pm 4,58$ mg/kg (Anexo 3).

La dexmedetomidina no mostró características de agente inductor anestésico como se esperaba; los pacientes se mantenían despiertos observando lo que pasaba a su alrededor. Sin embargo, si produjo tranquilización, ausencia de agitación, ausencia de dolor a pinchazos y un cierto grado de depresión motora, que hace recomendable su uso en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos cortos, dolorosos o que provocan ansiedad.

2.2 Tiempo de inducción anestésica (TIA)

La ketamina se administró en el minuto 15 del ensayo anestésico. En promedio, el tiempo de inducción anestésica fue de 18,46 segundos, con un tiempo mínimo de 10 y un tiempo máximo de 27 segundos, variando $\pm 4,48$ segundos (Anexo 3).

Con la dexmedetomidina previa, esta inducción rápida fue con un paciente libre de agitación y con cardiorespiratorio estable.

2.3 Tiempo de anestesia quirúrgica (TAQ)

El tiempo de anestesia quirúrgica, fue en promedio de 23,19 minutos; con valores que fluctuaron entre 17 y 37 minutos, con una variación de $\pm 4,72$ minutos.

El tiempo de anestesia quirúrgica fue adecuado para someter al paciente a exámenes minuciosos, maniobras dolorosas o intervenciones quirúrgicas no complejas, es decir, que no ocupen períodos de tiempo demasiado largos.

2.4 Tiempo de depresión motora post anestésica (TDMPA)

En promedio, el primer movimiento se observó a partir del minuto 37,77. El intervalo de TDMPA fue desde los 32 a los 48 minutos. La variación del promedio fue de $\pm 3,37$ minutos (Anexo 3).

2.5 Tiempo de anestesia total (TAT)

El tiempo de anestesia total, en promedio, fue de 51,23 minutos, con un mínimo de 45 minutos y un máximo de 58 minutos. La variación estándar fue de $\pm 3,88$ minutos. Este tiempo se midió desde la administración de la dexmedetomidina hasta cuando el animal estaba en estación (Anexo 3).

3. Análisis de la relación entre la dosis de inducción anestésica (DIA) y signos de recuperación del episodio anestésico (primer movimiento, cabeza erguida y estación del animal)

Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar si había asociación entre las variables anestesiológicas entre sí, se observó que no hubo correlación entre la DIA de la ketamina y el peso corporal ($r = 0,11$; $p > 0,05$). Esto es, la correlación es muy cercana a cero, lo que indica que la dosis usada para la inducción del paciente no tenía una relación estrecha con el peso corporal de animal. Lo mismo se observó entre la DIA y el TIA ($r = 0,12$; $p > 0,05$), o bien, entre la DIA y el TAQ ($r = 0,05$; $p > 0,05$), es decir, no hay relación entre la DIA, TIA y TAQ.

Con relación a la dosis de inducción anestésica y el primer movimiento observado (TDMPA), hubo una baja relación positiva entre estas dos variables anestesiológicas. No hay correlación entre la dosis que se usa para la inducción y el primer movimiento del animal.

4. Efectos secundarios

No se observaron reacciones colaterales durante el ensayo.

CONCLUSIONES

1. Los efectos del protocolo anestésico constituido por dexmedetomidina y ketamina, en esta experiencia cumplieron con la mayoría de las condiciones requeridas para lograr una anestesia general segura para conejo.
2. El protocolo ensayado no es recomendable para animales hipotensos.
3. El protocolo usado es recomendable solo para la realización de procedimientos menores, de breve duración, ya que su efecto anestésico se mantiene por poco tiempo.
4. La dexmedetomidina proporcionó un grado de tranquilización adecuado.
5. No se observaron reacciones colaterales en el ensayo realizado.
6. Para el conejo doméstico bajo premedicación con dexmedetomidina en dosis de 10 microgramos/Kg, la dosis promedio de inducción anestésica con Ketamina fue de 32,69 mg/kg., administrada en un tiempo promedio de 18,46 segundos, logrando un tiempo de anestesia quirúrgica de 23,19 minutos, con un tiempo de depresión motora post anestésica de 37,77 minutos y un tiempo promedio total de anestesia de 51,23 minutos.

BIBLIOGRAFÍA

- **AANTAA, R.; JAAKOLA, M.L.; KALLIO, A.; KANTO, J.** 1997. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 86(5):1055-1060.
- **AESCHBACHER, G.** 1995. Rabbit Anesthesia. *Compendium Continuing Education of the Practicing Veterinarian*. (17):1004-1011.
- **BAEZA, F.; GROVE, I.** 1994. Evaluación preoperatoria. **In:** A. L. Muñoz; O. Herrera; J. Rodríguez. *Manual de Anestesiología y Reanimación*. 2ª edición. Editora Mediterráneo. Universidad de Chile. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina. (13):201-214.
- **BERTHELSON, S.; PETTINGER, W.A.** 1977. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci*. (21):595-606.
- **BOL, C.J.J.G.; DANHOF, M.; STANSKI, D.R.; MANDEMA, J.W.** 1997. Pharmacokinetic-pharmacodynamic characterization of the cardiovascular, hypnotic, EEG and ventilatory responses to dexmedetomidine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 283(3):1051-1058.
- **BUHRER, M.; MAPPES, A.; LAUBER, R.; STANSKI, D.R. ; MAITRE, P.O.** 1994. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 80(6):1216-1227.
- **BYLUND, D.B.; U'PRICHARD, D.C.** 1983. Characterization of alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol*. 24:343-431.
- **BYLUND, D.B.** 1985. Heterogenicity of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 22:835-843.
- **BYLUND, D.B.; BLAXALL, H.S.; IVERSEN, L.J.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.; LOMASNEY, J.W.** 1992. Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes with subtypes identified by molecular cloning. *Mol Pharmacol*. 42(1):1-5.

- **COCHRAN, W.G.** 1963. Sampling Techniques. 2° edición. John Wiley and Sons. New York. p. 413.

- **CORREA-SALES, C.; NACIF-COELHO, C.; REID, K.; MAZE, M.** 1992. Inhibition of adenylate cyclase in the *locus ceruleus* mediates the hypnotic response to an alpha-2 agonist in the rat. J Pharm Exp Ther 263(3):1046-1049.

- **CUNNINGHAM, F.E.; BAUGHAMAN, V.L.; TONKOVICH, L.** 1999. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. Clin Pharmacol Ther. 65:128.

- **DE SARRO, G.B.; ASCIOTI, C.; FROIO, F.; LIBRI, V.; NISTICO, G.** 1987. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. Br J Pharmacol. 90(4):675-685.

- **DE WOLF, A.M.; FRAGEN, R.J.; AVRAM, M.J.; FITZGERALD, P.C.; RAHIMI-DANESH, F.** 2001. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg. 93(5):1205-1209.

- **DÍAZ, G.; GÜNTHER, B.** 1994. Bioestadística. Editorial Mediterráneo.

- **DOCHERTY JR.** 1998. Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. Eur J Pharmacol. 361:1-15.

- **DOZE, V.A.; CHEN, B.X.; MAZE, M.** 1989. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. Anesthesiology. 71:75-79.

- **DOZE, V.A.; CHEN, B.X.; TINKLENBERG, J.A.; SEGAL, I.S.; MAZE, M.** 1990. Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. Anesthesiology. 73(2):304-307.

- **DUBOCOVICH, M.L.** 1984. Presynaptic alpha-adrenoceptors in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci 430:7-25.

- **DUBOCOVICH, M.L.; LANGER, S.Z.** 1974. Negative feed-back regulation of noradrenaline release by nerve stimulation in the perfused cat's spleen: Differences in potency of phenoxybenzamine in blocking the pre- and post-synaptic adrenergic receptors. *J Physiol* 237:505-519.

- **DUTTA, S.; LAL, R.; KAROL, M.D.; COHEN, T.; EBERT, T.** 2000. Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *J Pharm Sci.* 89(4):519-527.

- **DYCK, J.B.; SHAFER, S.L.** 1993. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesth Pharm Review.* 1:238-245.

- **FAIN, J.N.; GARCIA-SAINZ, J.A.** 1980. Role of phosphatidylinositol turnover in alpha-1 and adenylate cyclase inhibition in alpha-2 effects of catecholamines. *Life Sci.* 26:1183-1194.

- **FAIRBANKS, C.A.; STONE, L.S.; KITTO, K.F.; NGUYEN, H.O.; POSTHUMUS, I.J.; WILCOX, G.L.** 2002. Alpha(2C)-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther.* 300(1):282-290.

- **FARNEBO, L.; HAMBERGER, B.** 1971. Drug-induced changes in the release of [3H]-noradrenaline from field stimulated rat iris. *Br J Pharmacol.* 43:97-106.

- **FEUERSTEIN, T.J.; HUBER, B.; VETTER, J.; ARANDA, H.; VAN VELTHOVEN, V.; LIMBERGER, N.J.** 2000. Characterization of the alpha(2)-adrenoceptor subtype, which functions as alpha(2)-autoreceptor in human neocortex. *Pharmacol Exp Ther.* 294(1):356-362.

- **FIELDING, S.; WILKER, J.; HYNES, M.; SZEWCZAK, M.; NOVICK, W.J. JR.; LAL, H.** 1978. A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions. *J Pharmacol Exp Ther.* 207(3):899-905.

- **FLORES, E.; CATTANEO, G.** 2000. *Técnicas Anestésicas Inyectables de Uso Actual.* Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias, Depto. Ciencias Clínicas. (Monografías de Medicina Veterinaria). 20 (2): 34-48.

- **FLORES, E.; CATTANEO, G.** 2004. *Técnicas Anestésicas Inyectables de Uso Actual.* Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias, Depto. Ciencias Clínicas. (Monografías de Medicina Veterinaria). 20 (2): 30-52.

- **FÜRST, S.** 1999. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Research Bulletin.* 48(2):129-141.

- **GUO, T.Z.; JIANG, J.Y.; BUTTERMANN, A.E.; MAZE, M.** 1996. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology.* 84(4):873-881.

- **HASKINS, S.C.** 1995. Anesthetic Management of patients with cardiopulmonary disorders. *Congress of the World Veterinary Association 25.* Yocohama, Japan. 190-197.

- **HAYASHI, Y.; MAZE, M.** 1993. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 71:108-118.

- **HILLYER, E.V.; QUESENBERRY, K.L.** 1997. *Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery.* W.B. Saunders Company. U.S.A. 432 páginas.

- **HUERKAMP, M.J.** 1995. In: Kirk`s Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice. Anesthesia and Postoperative Management of Rabbits and Pocket Pets. 1322-1327.

- **JANUMPALLI, S.; BUTLER, L.S.; MACMILLAN, L.B.; LIMBIRD, L.E.; MCNAMARA, J.G.** 1998. A point mutation (D79N) of the alpha-2 adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *J Neurosci.* 18:2004-2008.

- **JAQUE, J.** 1994. Agentes inductores endovenosos. In: A. L. Muñoz; O. Herrera; J. Rodríguez. *Manual de Anestesiología y Reanimación.* 2ª edición. Editora Mediterráneo. Universidad de Chile. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina. (7):103 – 117.

- **JOO, G.; HORVATH, G.; KLIMSCHA, W.; KEKESI, G.; DOBOS, I.; SZIKSZAY, M.; BENEDEK, G.** 2000. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology.* 93(1):231-241.

- **JORM, C.M.; STAMFORD, J.A.** 1995. Actions of morphine on noradrenaline efflux in the rat locus coeruleus are mediated via both opioid and alpha-2 adrenoceptor mechanisms. *Br J Anaesth.* 74:73-78.

- **KAGAWA, K.; MAMMOTO, T.; HAYASHI, Y.; KAMIBAYASHI, T.; MASHIMO, T.; YOSHIYA, I.** 1997. The effect of imidazoline receptors and alpha2-adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology*. 87(4):963-967.

- **KALSO, E.A.; SULLIVAN, A.F.; MCQUAY, H.J.; DICKENSON, A.H.; ROQUES, B.P.** 1993. Cross-tolerance between mu opioid and alpha-2 adrenergic receptors, but not between mu and delta opioid receptors in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 265(2):551-558.

- **KHAN, Z.P.; MUNDAY, I.T.; JONES, R.M.; THORNTON, C.; MANT, T.G.; AMIN, D.** 1999. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anesth*. 83(3):372-380.

- **KHASAR, S.G.; GREEN, P.G.; CHOU, B.; LEVINE, J.D.** 1995. Peripheral nociceptive effects of alpha 2-adrenergic receptor agonists in the rat. *Neuroscience*. 66(2):427-432.

- **KIRPEKAR, S.M.; PUIG, M.** 1971. Effect of flow-stop on noradrenaline release from normal spleens and spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine. *Br J Pharmacol*. 43:359-369.

- **KLAASEN, C.D.** 2006. Principles of toxicology & treatment of poisoning. **In:** Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics. 10ª edición. Eds. Joel G. Hardman.

- **KLIMSCHA, W.; TONG, C.; EISENACH, J.C.** 1997. Intrathecal alpha sub 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: An in-vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 87(1):110-116.

- **LAKHLANI, P.P.; MACMILLAN, L.B.; GUO, T.Z.; MCCOOL, B.A.; LOVINGER, D.M.; MAZE, M.; LIMBIRD, L.E.** 1997. Substitution of a mutant alpha-2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 94(18):9950-9955.

- **LANDS, A.M.; ARNOLD, A.; MCAULIFF, J.P.; LUDVENA, F.P.; BROWN, T.G.** 1967. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 214:597-598.

- **LANGER, S.Z.; ADLER, E.; ENERGO, A.; STEFANO, F.J.E.** 1971. The role of the alpha receptors in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. *Proc Intl Congress Physiol Sci*. 25:335.

- **LANGER, S.Z.** 1974. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol*. 23:1793-1800.

- **LEVANEN, J.; MAKELA, M.L.; SCHEININ, H.** 1995. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology*. 82(5):1117-1125.

- **LIMBIRD, L.E.** 1980. The alpha-2 adrenergic receptors. Clifton. The Humana Press.

- **LINK, R.E.; DESAI, K.; HEIN, L.; STEVENS, M.E.; CHRUSCINSKI, A.; BERNSTEIN, B.; BARSH, G.S.; KOBILKA, B.K.** 1996. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha-2 adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 273:803-805.

- **LUO, Y.; RUSSELL, G.; GRIFFITH, J.; LANG, M.** 1995. Comparison of anesthesia induced by ketamine-fentanyl combination and maintained by Propofol or Etomidate in New Zealand White rabbits. *Laboratory Animal Science*. USA. 45 (3): 269-275.

- **MACDONALD, E.; RUSKOAHO, H.; SCHEININ, M.; VIRTANEN, R.** 1988. Therapeutic applications of drugs acting on alpha-adrenoceptors. *Ann Clin Res*. 20(5):298-310.

- **MACDONALD, E.; SCHEININ, M.; SCHEININ, H.; VIRTANEN, R.** 1991. Comparison of the behavioural and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2 adrenoceptor agonist. *J Pharm Exp Ther*. 259(2):848-854.

- **MACDONALD, E.; SCHEININ, M.** 1995. Distribution and pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol*. 46(3):241-258.

- **MACDONALD, E.; KOBILKA, B.K.; SCHEININ, M.** 1997. Gene targeting--homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci.* 18(6):211-219.

- **MACHO, P.; DOMENECH, R.** 1994. Fisiología del sistema nervioso autónomo. **In:** A. L. Muñoz; O. Herrera; J. Rodríguez. *Manual de Anestesiología y Reanimación.* 2ª edición. Editora Mediterráneo. Universidad de Chile. Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina. (5):53-77.

- **MACMILLAN, L.B.; HEIN, L.; SMITH, M.S.; PIASCIK, M.T.; LIMBIRD, L.E.** 1996. Central hypotensive effects of the alpha-2a adrenergic receptor subtype. *Science.* 273(5276):801-803.

- **MANTZ, J.** 199. Dexmedetomidine. *Drugs Today.* 35:151-157.

- **MASON, S.T.; ANGEL, A.** 1983. Anaesthesia: The role of adrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacology.* 91:29-39.

- **MATO, M.; PEREZ, A.; OTERO, J.; TORRES, L.M.** 2002. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación.* 49(8):407-420.

- **McSPI EUROPE RESEARCH GROUP.** 1997. Perioperative Sympatholysis: Beneficial Effects of the α -2 Adrenoceptor Agonist Mivazerol on Hemodynamic Stability and Myocardial Ischemia. *Anesthesiology.*
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9054253&dopt=AbstractPlus [consulta: 17-05-2005]

- **MEERT, T.F.; DE KOCK, M.** 1994. Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with alpha2-adrenoceptor agonists in rats. *Anesthesiology.* 81(3):677-688.

- **MINNEMAN, K.P.; HEDBERG, A.; MOLINOFF, P.B.** 1979. Comparison of beta adrenergic receptor subtypes in mammalian tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 211:502-508.

- **MIRSKI, M.A. ; ROSSELL, L.A.; MCPHERSON, R.W.; TRAYSTMAN, R.J.** 1994. Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology.* 81(6):1422-1428.

- **MIYAZAKI, Y.; ADACHI, T.; KURATA, J.; UTSUMI, J.; SHICHINO, T.; SEGAWA, H.** 1999. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth.* 82(6):935-937.

- **MUELLER, R.A.; SMITH, R.D.; SPRUITT, W.A.; BREESE, G.R.** 1975. Central monoaminergic neuronal effects of MAC of halothane and cyclopropane in rats. *Anesthesiology.* 42:143-152.

- **NAHORSKI, S.R.; BARNETT, D.B.; CHEUNG, Y.** 1985. Alpha-adrenoceptor-effector coupling: Affinity states or heterogeneity of the alpha-2 adrenoceptor. *Clin Sci.* 68:39s-42s.

- **NELSON, L.E.; LU, J.; GUO, T.; SAPER, C.B.; FRANKS, N.P.; MAZE, M.** 2003. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 98(2):428-36.

- **OLIVER M.; GOLDMAN L.; JULIAN D.** 1999. Effect of Mivazerol on Perioperative Cardiac Complications During Non-Cardiac Surgery in Patients with Coronary Heart Disease: The European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology.* <http://www.socanesthesia.cl/rev_anestesia/0606/04-proteccion.asp> [consulta: 25-05-2005]

- **OSSIPOV, M.H.; HARRIS, S.; LLOYD, P.; MESSINEO, E.; LIN, B.S.; BAGLEY, J.** 1990. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology.* 73(6):1227-1235.

- **PEDEN, C.J.; CLOOTE, A.H.; STRATFORD, N.; PRYS-ROBERTS, C.** 2001. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia.* 56(5):408-413.

- **RABIN, B.C.; GUO, T.Z.; GREGG, K.; MAZE, M.** 1996. Role of serotonergic neurotransmission in the hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 306(1-3):51-59.

- **RABIN, B.C.; REID, K.; GUO, T.Z.; GUSTAFSSON, E.; ZHANG, C.; MAZE, M.** 1996. Sympatholytic and minimum anesthetic concentration-sparing responses are preserved in rats rendered tolerant to the hypnotic and analgesic action of dexmedetomidine, a selective alpha(2)-adrenergic agonist. *Anesthesiology.* 85(3):565-573.

- **RUFFOLO, R.R. JR.** 1985. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors on the cardiovascular system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 22:827-833.

- **SALLINEN, J.; LINK, R.E.; HAAPALINNA, A.; VIITAMAA, T.; KULATUNGA, M.; SJOHOLM, B.; MACDONALDE; PELTO-HUIKKO, M.; LEINO, T.; BARSH, G.S.; KOBILKA, B.K.; SCHEININ, M.** 1997. Genetic alteration of alpha-2C adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol.* 51(1):36-46.

- **SAVOLA, M.K.; MACIVER, M.B.; DOZE, V.A.; KENDIG, J.J.; MAZE, M.** 1991. The alpha 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats in vivo and in hippocampal slice in vitro. *Brain Res.* 548(1-2):23-28.

- **SCHWARTZ, D.D.; JONES, W.G.; HEDDEN, K.P.; CLARK, T.P.** 1999. Molecular and pharmacological characterization of the canine brainstem alpha-2A adrenergic receptor. *J Vet Pharmacol Ther.* 22(6):380-386.

- **SCHEININ, B.; LINDGREN, L.; RANDELL, T.; SCHEININ, H.; SCHEININ, M.** 1992. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth.* 68(2):126-131.

- **SCHEININ, M.; SALLINEN, J.; HAAPALINNA, A.** 2001. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci.* 6; 68(19-20):2277-2285.

- **SCHMELING, W.T.; BLOOR, B.C.** 1993. Cardiovascular effects of alpha-2 adrenoreceptors. *Anaesth Pharmacol Rev.* 1:246-262.

- **SEGAL, I.S.; VICKERY, R.G.; WALTON, J.K.; DOZE, V.A.; MAZE, M.** 1988. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha-2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 69:818-823.

- **SEGAL, I.S.; VICKERY, R.G.; MAZE, M.** 1989. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand Suppl.* 85:55-59.

- **STARKE, K.** 1971. Influence of alpha-receptor stimulants on noradrenaline release. *Natur Wissenschaften*. 58:420.

- **STARKE, K.; MONTEL, H.; GAYK, W.; MERKER, R.** 1974. Comparison of the effects of clonidine on pre- and post-synaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 285:133-150.

- **STARKE, K.** 1981. Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 88:199-236.

- **TONNER P.H.; SCHOLZ J.; KOCH C.** 1997. The Anesthetic Effect of Dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton Rule but is reversed by Hydrostatic Pressure. *Anesth-Analg*.
<<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/content/abstract/84/3/618>>
[consulta: 06-07- 2005]

- **VENN, R.M.; BRADSHAW, C.J.; SPENCER, R.; BREALEY, D.; CAUDWELL, E.; NAUGHTON, C.; VEDIO, A.; SINGER, M.; FENECK, R.; TREACHER, D.; WILLATTS, S.M.; GROUNDS, R.M.** 1999. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 54(12):1136-1142.

- **VICKERY, R.G.; SHERIDAN, B.C.; SEGAL, I.S.; MAZE, M.** 1988. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in halothaneanesthetized dogs. *Anesth Analg*. 67:611-115.

- **VILLELA, N. R., NACIMENTO, P. JR.** 2003. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **In:** *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Campinas, Brasil. Vol.53 Nº1. 97-113

- **WEINER, N.; TAYLOR, P.** 1986. Neurohumoral transmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. **In:** *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. MacMillian Publishing. New York, USA. 66-99.

- **WIKBERG, J.E.S.** 1979. The pharmacological classification of adrenergic alpha-1 and alpha-2 receptors and their mechanisms of action. *Acta Physiol Scand (suppl)*. 468:1-110.

- **YAKSH, T.L.; REDDY, S.V.** 1981. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology*. 54(6):451-467.

ANEXOS

1. Ficha de control anestesiológico

| REGISTRO ANESTÉSICO | | | | | | | | |
|---------------------|--------|----|----|-----|-----|------------|----------|-------------|
| Fecha | | | | | | | | |
| Identificación | | | | | | | | |
| Peso | | | | | | | | |
| Sexo | | | | | | | | |
| EA físico | | | | | | | | |
| ANESTESIA | | | | | | | | |
| Hora | Tiempo | FC | FR | T°C | PAs | Anestésico | Dosis/kg | Dosis total |
| | Basal | | | | | | | |
| | 05 min | | | | | | | |
| | 10 min | | | | | | | |
| | 15 min | | | | | | | |
| | 20 min | | | | | | | |
| | 25 min | | | | | | | |
| | 30 min | | | | | | | |
| | 35 min | | | | | | | |
| | 40 min | | | | | | | |
| | 45 min | | | | | | | |
| | 50 min | | | | | | | |
| | 55 min | | | | | | | |
| | 60 min | | | | | | | |
| | 65 min | | | | | | | |

2. Tabla de comparación anestesiológica

| TABLA DE COMPARACIÓN ANESTESIOLOGICA | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Paciente | | | | | | | |
| Fecha | | | | | | | |
| Peso en kilo | | | | | | | |
| Drogas usadas y sus dosis | | | | | | | |
| 1. Dexmedetomidina – dosis | | | | | | | |
| Dosis total | | | | | | | |
| 2. Ketamina – dosis | | | | | | | |
| Dosis total | | | | | | | |
| ¿Se indujo? | | | | | | | |
| TIA | | | | | | | |
| TAQ | | | | | | | |
| TDMPA | | | | | | | |
| TAT | | | | | | | |
| Disminución FC | | | | | | | |
| Aumento FC | | | | | | | |
| Disminución FR | | | | | | | |
| Aumento FR | | | | | | | |
| Disminución Pas | | | | | | | |
| Aumento Pas | | | | | | | |
| Disminución T°C | | | | | | | |
| Aumento T°C | | | | | | | |
| Reflejo palpebral | | | | | | | |
| Reflejo pupilar | | | | | | | |
| Dolor (profundo) extremidad | | | | | | | |
| Dolor abdominal / pinzado | | | | | | | |
| Primer movimiento | | | | | | | |
| Cabeza erguida | | | | | | | |
| Estación | | | | | | | |
| EFFECTOS COLATERALES | | | | | | | |
| Relajación esfínter anal | | | | | | | |
| Midriasis | | | | | | | |
| Miosis | | | | | | | |
| Nistagmo | | | | | | | |
| Opistótono | | | | | | | |
| Convulsiones | | | | | | | |
| Pedaleo | | | | | | | |
| Náuseas | | | | | | | |
| Defecación | | | | | | | |
| Micción | | | | | | | |
| Mioclonías | | | | | | | |
| Temblores musculares | | | | | | | |
| Desorientación al despertar | | | | | | | |
| Apnea | | | | | | | |
| Reflejo masticatorio | | | | | | | |
| Salivación | | | | | | | |

3. Análisis de medidas de posición central y análisis de varianza múltiple

| | |
|----------------------|---------------|
| D.E. = 33,3 | $\delta = 30$ |
| Error $\alpha = 5\%$ | n = 26 |

Nivel de potencia = 90%

REGISTRO DE FRECUENCIA CARDÍACA

| | |
|----------------------------|----------------------|
| Dx- Dexmedetomidina | Kt - Ketamina |
|----------------------------|----------------------|

| Conejos | 0 min - Dx | 5 min | 10 min | 15 min - Kt | 20 min | 25 min | 30 min | 35 min | Σ | Prom | DESVEST |
|----------------|------------|--------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------------|---------------|
| 1 | 160 | 144 | 248 | 188 | 188 | 180 | 182 | 175 | 1465 | 133,18 | 30,23 |
| 2 | 200 | 224 | 192 | 220 | 220 | 220 | 220 | 218 | 1714 | 171,40 | 11,59 |
| 3 | 158 | 124 | 140 | 144 | 140 | 140 | 144 | 208 | 1198 | 99,83 | 25,29 |
| 4 | 250 | 140 | 232 | 200 | 200 | 144 | 154 | 152 | 1472 | 163,56 | 42,48 |
| 5 | 220 | 250 | 192 | 194 | 198 | 200 | 194 | 212 | 1660 | 184,44 | 19,76 |
| 6 | 256 | 240 | 228 | 176 | 216 | 208 | 240 | 240 | 1804 | 225,50 | 25,11 |
| 7 | 196 | 184 | 184 | 178 | 176 | 156 | 200 | 200 | 1474 | 184,25 | 14,83 |
| 8 | 240 | 228 | 200 | 192 | 196 | 196 | 212 | 224 | 1688 | 211,00 | 17,86 |
| 9 | 372 | 220 | 212 | 208 | 196 | 188 | 200 | 196 | 1792 | 224,00 | 60,66 |
| 10 | 268 | 240 | 220 | 240 | 240 | 256 | 260 | 265 | 1989 | 248,63 | 16,34 |
| 11 | 252 | 204 | 156 | 160 | 176 | 192 | 220 | 212 | 1572 | 196,50 | 32,39 |
| 12 | 210 | 188 | 232 | 340 | 320 | 272 | 232 | 228 | 2022 | 252,75 | 53,45 |
| 13 | 260 | 192 | 256 | 192 | 216 | 192 | 200 | 190 | 1698 | 212,25 | 29,48 |
| 14 | 210 | 252 | 328 | 252 | 192 | 200 | 240 | 240 | 1914 | 174,00 | 42,81 |
| 15 | 260 | 260 | 260 | 216 | 260 | 260 | 260 | 208 | 1984 | 248,00 | 22,32 |
| 16 | 196 | 128 | 180 | 170 | 164 | 168 | 166 | 160 | 1332 | 148,00 | 19,27 |
| 17 | 188 | 200 | 200 | 200 | 220 | 220 | 220 | 228 | 1676 | 186,22 | 14,17 |
| 18 | 144 | 172 | 124 | 120 | 156 | 136 | 136 | 140 | 1128 | 112,80 | 16,80 |
| 19 | 184 | 160 | 160 | 200 | 188 | 188 | 168 | 172 | 1420 | 157,78 | 14,65 |
| 20 | 132 | 140 | 156 | 156 | 136 | 136 | 180 | 180 | 1216 | 152,00 | 19,48 |
| 21 | 214 | 252 | 250 | 250 | 200 | 180 | 190 | 190 | 1726 | 172,60 | 30,51 |
| 22 | 228 | 152 | 152 | 172 | 240 | 240 | 188 | 180 | 1552 | 194,00 | 37,09 |
| 23 | 220 | 232 | 160 | 160 | 160 | 160 | 176 | 180 | 1448 | 181,00 | 29,06 |
| 24 | 196 | 152 | 152 | 160 | 168 | 168 | 192 | 200 | 1388 | 115,67 | 19,70 |
| 25 | 200 | 200 | 200 | 192 | 192 | 192 | 192 | 192 | 1560 | 195,00 | 4,14 |
| 26 | 264 | 212 | 300 | 250 | 276 | 276 | 208 | 236 | 2022 | 202,20 | 32,50 |
| Σ | 5678 | 5090 | 5314 | 5130 | 5234 | 5068 | 5174 | 5226 | 41914 | 3492,83 | 194,97 |
| Prom. | 218,38 | 195,77 | 204,38 | 197,31 | 201,31 | 194,92 | 199,00 | 201,00 | | | |
| Desvest | 49,07 | 42,87 | 50,06 | 44,19 | 41,67 | 40,64 | 32,28 | 29,65 | | | |

| | |
|----------------------|---------------|
| D.E. = 33,3 | $\delta = 30$ |
| Error $\alpha = 5\%$ | n = 26 |

Nivel de potencia = 90%

REGISTRO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA

| | |
|---------------------|---------------|
| Dx- Dexmedetomidina | Kt - Ketamina |
|---------------------|---------------|

| Conejos | 0 min - Dx | 5 min | 10 min | 15 min - Kt | 20 min | 25 min | 30 min | 35 min | Σ | Promedio | DESVEST |
|----------------|------------|-------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------------|---------------|
| 1 | 120 | 84 | 72 | 52 | 44 | 40 | 40 | 46 | 498 | 45,27 | 28,27 |
| 2 | 40 | 48 | 44 | 36 | 36 | 36 | 36 | 24 | 300 | 30,00 | 7,07 |
| 3 | 140 | 40 | 53 | 48 | 44 | 44 | 40 | 48 | 457 | 38,08 | 33,77 |
| 4 | 148 | 80 | 58 | 56 | 60 | 40 | 28 | 44 | 514 | 57,11 | 37,22 |
| 5 | 140 | 128 | 72 | 72 | 72 | 56 | 68 | 68 | 676 | 75,11 | 31,16 |
| 6 | 240 | 140 | 80 | 52 | 64 | 70 | 76 | 100 | 822 | 102,75 | 61,66 |
| 7 | 116 | 68 | 56 | 50 | 44 | 106 | 156 | 140 | 736 | 92,00 | 43,28 |
| 8 | 160 | 100 | 100 | 100 | 96 | 88 | 116 | 192 | 952 | 119,00 | 37,02 |
| 9 | 280 | 120 | 104 | 128 | 68 | 80 | 100 | 156 | 1036 | 129,50 | 66,76 |
| 10 | 160 | 148 | 132 | 44 | 56 | 64 | 96 | 90 | 790 | 98,75 | 43,75 |
| 11 | 48 | 44 | 36 | 24 | 36 | 36 | 28 | 30 | 282 | 35,25 | 8,00 |
| 12 | 60 | 68 | 156 | 116 | 44 | 76 | 80 | 68 | 668 | 83,50 | 35,81 |
| 13 | 60 | 64 | 48 | 32 | 40 | 24 | 36 | 40 | 344 | 43,00 | 13,65 |
| 14 | 116 | 80 | 52 | 76 | 50 | 44 | 48 | 60 | 526 | 47,82 | 24,18 |
| 15 | 100 | 100 | 112 | 56 | 60 | 60 | 52 | 64 | 604 | 75,50 | 24,14 |
| 16 | 60 | 48 | 52 | 32 | 32 | 32 | 48 | 52 | 356 | 39,56 | 10,99 |
| 17 | 52 | 60 | 52 | 52 | 52 | 52 | 80 | 96 | 496 | 55,11 | 16,84 |
| 18 | 48 | 76 | 36 | 28 | 24 | 24 | 24 | 36 | 296 | 37,00 | 17,86 |
| 19 | 112 | 60 | 60 | 60 | 28 | 28 | 48 | 44 | 440 | 48,89 | 26,60 |
| 20 | 60 | 72 | 52 | 80 | 76 | 76 | 24 | 32 | 472 | 59,00 | 21,35 |
| 21 | 120 | 80 | 80 | 40 | 44 | 40 | 40 | 44 | 488 | 48,80 | 29,53 |
| 22 | 80 | 64 | 50 | 44 | 44 | 50 | 52 | 50 | 434 | 54,25 | 12,12 |
| 23 | 80 | 72 | 60 | 60 | 60 | 64 | 96 | 90 | 582 | 72,75 | 14,42 |
| 24 | 108 | 56 | 56 | 100 | 100 | 100 | 76 | 80 | 676 | 56,33 | 20,67 |
| 25 | 56 | 104 | 104 | 88 | 88 | 90 | 90 | 104 | 724 | 90,50 | 15,81 |
| 26 | 112 | 124 | 116 | 108 | 108 | 108 | 36 | 60 | 772 | 77,20 | 31,09 |
| Σ | 2816 | 2128 | 1893 | 1634 | 1470 | 1528 | 1614 | 1858 | 14941 | 1245,08 | 440,83 |
| Prom. | 108,31 | 81,85 | 72,81 | 62,85 | 56,54 | 58,77 | 62,08 | 71,46 | | | |
| DESVEST | 58,32 | 30,09 | 31,32 | 28,62 | 22,38 | 25,42 | 32,76 | 41,00 | | | |

| | |
|--------------|--------|
| D.E. = 33,3 | δ = 30 |
| Error α = 5% | n = 26 |

Nivel de potencia = 90%

REGISTRO DE TEMPERATURA

| | |
|---------------------|---------------|
| Dx- Dexmedetomidina | Kt - Ketamina |
|---------------------|---------------|

| Conejos | 0 min - Dx | 5 min | 10 min | 15 min - Kt | 20 min | 25 min | 30 min | 35 min | Σ | Promedio | DESVEST |
|----------------|------------|-------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------------|---------|
| 1 | 38,3 | 38,3 | 38,0 | 37,6 | 37,6 | 37,5 | 36,9 | 36,8 | 301,0 | 27,4 | 0,6 |
| 2 | 38,0 | 37,9 | 35,8 | 37,2 | 36,0 | 35,9 | 35,8 | 35,8 | 292,4 | 29,2 | 1,0 |
| 3 | 39,1 | 39,1 | 39,0 | 39,0 | 38,1 | 38,1 | 37,7 | 37,3 | 307,4 | 25,6 | 0,7 |
| 4 | 38,5 | 38,5 | 38,2 | 38,1 | 37,6 | 37,5 | 37,0 | 36,3 | 301,7 | 33,5 | 0,8 |
| 5 | 38,5 | 38,5 | 38,0 | 37,9 | 37,9 | 37,8 | 37,3 | 37,0 | 302,9 | 33,7 | 0,5 |
| 6 | 37,9 | 37,8 | 37,6 | 38,0 | 38,2 | 38,2 | 38,3 | 37,9 | 303,9 | 38,0 | 0,2 |
| 7 | 38,9 | 38,9 | 38,9 | 38,7 | 37,8 | 37,8 | 37,7 | 37,7 | 306,4 | 38,3 | 0,6 |
| 8 | 37,0 | 37,0 | 35,7 | 36,1 | 37,0 | 37,1 | 37,9 | 37,8 | 295,6 | 37,0 | 0,8 |
| 9 | 38,0 | 37,3 | 37,7 | 37,3 | 37,9 | 37,0 | 37,0 | 37,0 | 299,2 | 37,4 | 0,4 |
| 10 | 39,0 | 38,6 | 38,6 | 38,4 | 37,0 | 38,0 | 37,6 | 37,7 | 304,9 | 38,1 | 0,7 |
| 11 | 39,0 | 38,7 | 38,6 | 37,8 | 37,1 | 36,9 | 36,6 | 36,3 | 301,0 | 37,6 | 1,0 |
| 12 | 38,5 | 39,3 | 38,3 | 39,1 | 39,7 | 39,2 | 38,4 | 38,5 | 311,0 | 38,9 | 0,5 |
| 13 | 38,5 | 39,3 | 38,7 | 39,1 | 38,5 | 38,0 | 38,1 | 38,0 | 308,2 | 38,5 | 0,5 |
| 14 | 39,1 | 39,1 | 37,3 | 37,0 | 37,4 | 37,5 | 38,0 | 38,0 | 303,4 | 27,6 | 0,8 |
| 15 | 38,7 | 38,7 | 38,6 | 38,5 | 38,4 | 38,4 | 38,4 | 38,6 | 308,3 | 38,5 | 0,1 |
| 16 | 38,5 | 38,6 | 37,3 | 37,4 | 37,3 | 37,5 | 37,7 | 37,7 | 302,0 | 33,6 | 0,5 |
| 17 | 38,3 | 37,8 | 37,6 | 37,5 | 37,5 | 37,1 | 37,1 | 37,5 | 300,4 | 33,4 | 0,4 |
| 18 | 36,8 | 34,6 | 35,1 | 35,0 | 35,0 | 35,1 | 35,1 | 34,3 | 281,0 | 31,2 | 0,7 |
| 19 | 37,2 | 38,4 | 38,4 | 38,4 | 38,0 | 38,0 | 38,0 | 38,0 | 304,4 | 33,8 | 0,4 |
| 20 | 38,8 | 38,8 | 38,8 | 38,6 | 38,9 | 38,9 | 38,4 | 38,6 | 309,8 | 38,7 | 0,2 |
| 21 | 38,5 | 38,0 | 38,0 | 37,3 | 37,5 | 37,9 | 37,8 | 38,0 | 303,0 | 30,3 | 0,4 |
| 22 | 37,3 | 37,2 | 37,3 | 37,4 | 37,6 | 37,8 | 37,9 | 38,0 | 300,5 | 37,6 | 0,3 |
| 23 | 37,3 | 36,6 | 37,1 | 37,2 | 37,7 | 38,4 | 38,3 | 38,3 | 300,9 | 37,6 | 0,7 |
| 24 | 39,7 | 36,9 | 36,9 | 37,0 | 37,3 | 37,9 | 38,9 | 38,8 | 303,4 | 25,3 | 1,1 |
| 25 | 34,4 | 38,0 | 38,1 | 38,1 | 37,0 | 37,3 | 37,3 | 37,3 | 297,5 | 37,2 | 1,2 |
| 26 | 37,7 | 37,4 | 36,7 | 37,3 | 36,3 | 36,3 | 36,5 | 37,1 | 295,3 | 29,5 | 0,5 |
| Σ | 991,5 | 989,3 | 980,3 | 981 | 976,3 | 977,1 | 975,7 | 974,3 | 7845,5 | 653,8 | 6,4 |
| Prom | 38,13 | 38,05 | 37,70 | 37,73 | 37,55 | 37,58 | 37,53 | 37,47 | | | |
| DESVEST | 1,05 | 1,04 | 1,02 | 0,93 | 0,92 | 0,88 | 0,86 | 0,99 | | | |

| | |
|--------------|--------|
| D.E. = 33,3 | δ = 30 |
| Error α = 5% | n = 26 |

Nivel de potencia = 90%

REGISTRO DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

| | |
|---------------------|---------------|
| Dx- Dexmedetomidina | Kt - Ketamina |
|---------------------|---------------|

| Conejos | 0 min - Dx | 5 min | 10 min | 15 min - Kt | 20 min | 25 min | 30 min | 35 min | Σ | Promedio | DESVEST |
|----------------|------------|-------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------------|--------------|
| 1 | | 60 | 50 | 55 | 60 | 70 | 70 | 80 | 445 | 44,50 | 10,29 |
| 2 | | 60 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 50 | 460 | 51,11 | 7,87 |
| 3 | | 70 | 80 | 90 | 90 | 100 | 100 | 90 | 620 | 56,36 | 10,69 |
| 4 | | 60 | 65 | 65 | 60 | 40 | 55 | 55 | 400 | 50,00 | 8,59 |
| 5 | | 80 | 75 | 70 | 70 | 70 | 70 | 65 | 500 | 55,56 | 4,76 |
| 6 | | 90 | 90 | 90 | 60 | 55 | 55 | 70 | 510 | 72,86 | 16,80 |
| 7 | | 60 | 70 | 50 | 40 | 55 | 58 | 75 | 408 | 58,29 | 11,79 |
| 8 | | 95 | 90 | 90 | 85 | 80 | 90 | 90 | 620 | 88,57 | 4,76 |
| 9 | | 50 | 50 | 50 | 60 | 50 | 55 | 60 | 375 | 53,57 | 4,76 |
| 10 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 490 | 61,25 | 0,00 |
| 11 | | 50 | 50 | 75 | 80 | 75 | 85 | 85 | 500 | 71,43 | 15,20 |
| 12 | | 60 | 60 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 | 480 | 68,57 | 14,64 |
| 13 | | 70 | 80 | 70 | 50 | 80 | 80 | 70 | 500 | 71,43 | 10,69 |
| 14 | | 65 | 70 | 55 | 50 | 50 | 50 | 50 | 390 | 48,75 | 8,38 |
| 15 | | 80 | 80 | 90 | 75 | 60 | 60 | 60 | 505 | 72,14 | 12,20 |
| 16 | | 80 | 80 | 70 | 80 | 90 | 90 | 80 | 570 | 81,43 | 6,90 |
| 17 | | 90 | 90 | 80 | 80 | 85 | 85 | 90 | 600 | 75,00 | 4,50 |
| 18 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 60 | 60 | 50 | 370 | 41,11 | 4,88 |
| 19 | | 50 | 50 | 60 | 50 | 60 | 60 | 60 | 390 | 48,75 | 5,35 |
| 20 | | 80 | 80 | 70 | 60 | 70 | 74 | 70 | 504 | 72,00 | 6,93 |
| 21 | | 65 | 70 | 70 | 60 | 65 | 70 | 65 | 465 | 51,67 | 3,78 |
| 22 | | 80 | 90 | 100 | 110 | 110 | 100 | 90 | 680 | 97,14 | 11,13 |
| 23 | | 70 | 80 | 90 | 90 | 100 | 90 | 90 | 610 | 87,14 | 9,51 |
| 24 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 490 | 70,00 | 0,00 |
| 25 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 420 | 60,00 | 0,00 |
| 26 | | 90 | 100 | 100 | 80 | 80 | 90 | 85 | 625 | 62,50 | 8,38 |
| Σ | | 1805 | 1870 | 1900 | 1800 | 1835 | 1877 | 1840 | 12927 | 1175,18 | 37,42 |
| Prom | | 69,42 | 71,92 | 73,08 | 69,23 | 70,58 | 72,19 | 70,77 | | | |
| DESVEST | | 13,51 | 14,50 | 15,43 | 16,29 | 16,75 | 14,91 | 13,62 | | | |

4. Análisis descriptivo de las variables anestesiológicas y análisis del coeficiente de correlación de Pearson

| Conejos | Peso Corporal kg | Dosis/kg (µg) dexmedet µg/kg | Dosis total dexmedet µg | Dosis total Ketamina mg | Primer movimiento min | Cabeza erguida min | Estación min | DIA Keta mg | TIA seg | TAQ min | TDMPA Min | TAT min |
|----------|------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|-------------|---------|---------|-----------|---------|
| 1 | 2,2 | 10 | 22,00 | 13 | 25 | 35 | 45 | 13 | 10 | 20 | 35 | 45 |
| 2 | 2,35 | 10 | 23,50 | 46 | 33 | 37 | 50 | 46 | 15 | 22 | 37 | 50 |
| 3 | 2 | 10 | 20,00 | 50 | 30 | 35 | 55 | 50 | 17 | 20 | 35 | 55 |
| 4 | 1,9 | 10 | 19,00 | 45 | 30 | 32 | 50 | 45 | 20 | 17 | 32 | 50 |
| 5 | 2,15 | 10 | 21,50 | 45 | 33 | 40 | 50 | 45 | 15 | 25 | 40 | 50 |
| 6 | 1,95 | 10 | 19,50 | 40 | 36 | 38 | 55 | 40 | 20 | 23 | 38 | 55 |
| 7 | 2,35 | 10 | 23,50 | 35 | 37 | 40 | 55 | 35 | 20 | 25 | 40 | 55 |
| 8 | 2,25 | 10 | 22,50 | 20 | 30 | 35 | 50 | 20 | 25 | 20 | 35 | 50 |
| 9 | 1,95 | 10 | 19,50 | 20 | 30 | 35 | 45 | 20 | 27 | 20 | 35 | 45 |
| 10 | 1,8 | 10 | 18,00 | 20 | 33 | 35 | 48 | 20 | 14 | 20 | 35 | 48 |
| 11 | 1,65 | 10 | 16,50 | 20 | 30 | 38 | 47 | 20 | 10 | 23 | 38 | 47 |
| 12 | 2,4 | 10 | 24,00 | 50 | 34 | 37 | 49 | 50 | 11 | 22 | 37 | 49 |
| 13 | 2,05 | 10 | 20,50 | 40 | 31 | 39 | 50 | 40 | 18 | 20 | 39 | 50 |
| 14 | 1,6 | 10 | 16,00 | 40 | 33 | 35 | 48 | 40 | 19 | 20 | 35 | 48 |
| 15 | 2,4 | 10 | 24,00 | 40 | 35 | 40 | 55 | 40 | 17 | 25 | 40 | 55 |
| 16 | 2,3 | 10 | 23,00 | 35 | 35 | 40 | 50 | 35 | 21 | 25 | 40 | 50 |
| 17 | 2,3 | 10 | 23,00 | 40 | 35 | 39 | 50 | 40 | 22 | 24 | 39 | 50 |
| 18 | 2,35 | 10 | 23,50 | 40 | 33 | 42 | 50 | 40 | 25 | 37 | 42 | 50 |
| 19 | 1,75 | 10 | 17,50 | 40 | 32 | 35 | 55 | 40 | 14 | 20 | 35 | 55 |
| 20 | 2 | 10 | 20,00 | 20 | 30 | 38 | 55 | 20 | 16 | 23 | 38 | 55 |
| 21 | 2 | 10 | 20,00 | 21 | 30 | 37 | 58 | 21 | 18 | 22 | 37 | 58 |
| 22 | 1,9 | 10 | 19,00 | 30 | 31 | 36 | 53 | 30 | 19 | 21 | 36 | 53 |
| 23 | 1,8 | 10 | 18,00 | 35 | 36 | 48 | 56 | 35 | 19 | 33 | 48 | 56 |
| 24 | 2,2 | 10 | 22,00 | 20 | 30 | 35 | 58 | 20 | 20 | 20 | 35 | 58 |
| 25 | 2,5 | 10 | 25,00 | 20 | 31 | 37 | 45 | 20 | 25 | 22 | 37 | 45 |
| 26 | 2 | 10 | 20,00 | 25 | 35 | 44 | 50 | 25 | 23 | 34 | 44 | 50 |
| Σ | 54,1 | 260 | 541,00 | 850 | 982 | 982 | 1332 | 850 | 480 | 603 | 982 | 1332 |
| Prom. | 2,08 | 10,00 | 20,81 | 32,69 | 37,77 | 37,77 | 51,23 | 32,69 | 18,46 | 23,19 | 37,77 | 51,23 |
| DESVEST | 0,25 | 0,00 | 2,50 | 11,29 | 3,37 | 3,37 | 3,88 | 11,29 | 4,58 | 4,72 | 3,37 | 3,88 |
| Mediana | 2,03 | 10,00 | 20,25 | 35,00 | 37,00 | 37,00 | 50,00 | 35,00 | 19,00 | 22,00 | 37,00 | 50,00 |
| Mínimo | 1,6 | 10,0 | 16,0 | 13,0 | 25,0 | 32,0 | 45,0 | 13,0 | 10,0 | 17,0 | 32,0 | 45,0 |
| Máximo | 2,5 | 10,0 | 25,0 | 50,0 | 37,0 | 48,0 | 58,0 | 50,0 | 27,0 | 37,0 | 48,0 | 58,0 |
| Varianza | 0,06 | 0,00 | 6,26 | 127,50 | 11,38 | 11,38 | 15,06 | 127,50 | 20,98 | 22,32 | 11,38 | 15,06 |

| | |
|---|--------------------------------------|
| Coeficiente correlación Dosis total Dex con Dosis total Keta 0,113907 Relación positiva | Pearson DIA y peso conejo 0,11391 |
|---|--------------------------------------|

| | |
|---|------------------------------|
| Coeficiente correlación entre dosis total de Dex con Primer movimiento 0,139031 Relación positiva | Pearson DIA y TIA -0,1039 |
|---|------------------------------|

| | |
|---|------------------------------|
| Coeficiente correlación entre Dosis total Dex con Cabeza erguida 0,139031 Relación positiva | Pearson DIA y TAQ 0,08663 |
|---|------------------------------|

| | |
|--|--------------------------------|
| Coeficiente correlación entre Dosis total de Dex con Estación -0,06732 Relación positiva | Pearson DIA y TDMPA 0,11565 |
|--|--------------------------------|

| | |
|---|--------------------------|
| Coeficiente correlación entre Dosis total Keta con Primer movimiento 0,115649 Relación positiva | Pearson DIA TAT 0,193 |
|---|--------------------------|

| | |
|--|---------------------------------------|
| Coeficiente correlación entre Dosis total Keta con Cabeza erguida 0,115649 Relación negativa | Pearson DIA dex y DIA keta 0,11391 |
|--|---------------------------------------|

| |
|--|
| Coeficiente de correlación entre Dosis total Keta con Estación 0,19335 Relación positiva |
|--|

| |
|---|
| Coeficiente correlación Dosis total keta y peso animal 0,114 |
|---|

5. Tablas de estadística descriptiva de los individuos del muestreo

Estadística descriptiva

| Conejo | Variable | n | Media | D.E. | CV | Mín | Máx |
|--------|----------|---|--------|-------|-------|--------|--------|
| 1 | FC | 8 | 183,13 | 30,23 | 16,51 | 144,00 | 248,00 |
| 1 | FR | 8 | 62,25 | 28,27 | 45,42 | 40,00 | 120,00 |
| 1 | T·C | 8 | 36,63 | 2,73 | 7,46 | 30,00 | 38,30 |
| 1 | Pas | 7 | 63,57 | 10,29 | 16,19 | 50,00 | 80,00 |
| 2 | FC | 8 | 214,25 | 11,59 | 5,41 | 192,00 | 224,00 |
| 2 | FR | 8 | 37,50 | 7,07 | 18,86 | 24,00 | 48,00 |
| 2 | T·C | 8 | 36,55 | 0,98 | 2,69 | 35,80 | 38,00 |
| 2 | Pas | 7 | 65,71 | 7,87 | 11,97 | 50,00 | 70,00 |
| 3 | FC | 8 | 149,75 | 25,29 | 16,89 | 124,00 | 208,00 |
| 3 | FR | 8 | 57,13 | 33,77 | 59,12 | 40,00 | 140,00 |
| 3 | T·C | 8 | 38,43 | 0,71 | 1,86 | 37,30 | 39,10 |
| 3 | Pas | 7 | 88,57 | 10,69 | 12,07 | 70,00 | 100,00 |
| 4 | FC | 8 | 184,00 | 42,48 | 23,09 | 140,00 | 250,00 |
| 4 | FR | 8 | 64,25 | 37,22 | 57,94 | 28,00 | 148,00 |
| 4 | T·C | 8 | 37,71 | 0,77 | 2,05 | 36,30 | 38,50 |
| 4 | Pas | 7 | 57,14 | 8,59 | 15,03 | 40,00 | 65,00 |
| 5 | FC | 8 | 207,50 | 19,76 | 9,52 | 192,00 | 250,00 |
| 5 | FR | 8 | 84,50 | 31,16 | 36,88 | 56,00 | 140,00 |
| 5 | T·C | 8 | 37,86 | 0,52 | 1,38 | 37,00 | 38,50 |
| 5 | Pas | 7 | 71,43 | 4,76 | 6,66 | 65,00 | 80,00 |
| 6 | FC | 8 | 225,50 | 25,11 | 11,14 | 176,00 | 256,00 |
| 6 | FR | 8 | 102,75 | 61,66 | 60,01 | 52,00 | 240,00 |
| 6 | T·C | 8 | 38,01 | 0,25 | 0,65 | 37,60 | 38,30 |
| 6 | Pas | 7 | 72,86 | 16,80 | 23,05 | 55,00 | 90,00 |
| 7 | FC | 8 | 184,25 | 14,83 | 8,05 | 156,00 | 200,00 |
| 7 | FR | 8 | 92,00 | 43,28 | 47,04 | 44,00 | 156,00 |
| 7 | T·C | 8 | 38,30 | 0,59 | 1,55 | 37,70 | 38,90 |
| 7 | Pas | 7 | 58,29 | 11,79 | 20,22 | 40,00 | 75,00 |
| 8 | FC | 8 | 211,00 | 17,86 | 8,46 | 192,00 | 240,00 |
| 8 | FR | 8 | 119,00 | 37,02 | 31,11 | 88,00 | 192,00 |
| 8 | T·C | 8 | 36,95 | 0,75 | 2,03 | 35,70 | 37,90 |
| 8 | Pas | 7 | 88,57 | 4,76 | 5,37 | 80,00 | 95,00 |
| 9 | FC | 8 | 224,00 | 60,66 | 27,08 | 188,00 | 372,00 |
| 9 | FR | 8 | 129,50 | 66,76 | 51,55 | 68,00 | 280,00 |
| 9 | T·C | 8 | 37,40 | 0,41 | 1,11 | 37,00 | 38,00 |

| | | | | | | | |
|----|-----|---|--------|-------|-------|--------|--------|
| 9 | Pas | 7 | 53,57 | 4,76 | 8,88 | 50,00 | 60,00 |
| 10 | FC | 8 | 248,63 | 16,34 | 6,57 | 220,00 | 268,00 |
| 10 | FR | 8 | 98,75 | 43,75 | 44,31 | 44,00 | 160,00 |
| 10 | T-C | 8 | 38,11 | 0,66 | 1,73 | 37,00 | 39,00 |
| 10 | Pas | 7 | 70,00 | 0,00 | 0,00 | 70,00 | 70,00 |
| 11 | FC | 8 | 196,50 | 32,39 | 16,48 | 156,00 | 252,00 |
| 11 | FR | 8 | 35,25 | 8,00 | 22,68 | 24,00 | 48,00 |
| 11 | T-C | 8 | 37,63 | 1,04 | 2,78 | 36,30 | 39,00 |
| 11 | Pas | 7 | 71,43 | 15,20 | 21,28 | 50,00 | 85,00 |
| 12 | FC | 8 | 252,75 | 53,45 | 21,15 | 188,00 | 340,00 |
| 12 | FR | 8 | 83,50 | 35,81 | 42,88 | 44,00 | 156,00 |
| 12 | T-C | 8 | 38,88 | 0,51 | 1,32 | 38,30 | 39,70 |
| 12 | Pas | 7 | 68,57 | 14,64 | 21,35 | 60,00 | 90,00 |
| 13 | FC | 8 | 212,25 | 29,48 | 13,89 | 190,00 | 260,00 |
| 13 | FR | 8 | 43,00 | 13,65 | 31,74 | 24,00 | 64,00 |
| 13 | T-C | 8 | 38,53 | 0,49 | 1,28 | 38,00 | 39,30 |
| 13 | Pas | 7 | 71,43 | 10,69 | 14,97 | 50,00 | 80,00 |
| 14 | FC | 8 | 239,25 | 42,81 | 17,90 | 192,00 | 328,00 |
| 14 | FR | 8 | 65,75 | 24,18 | 36,77 | 44,00 | 116,00 |
| 14 | T-C | 8 | 37,93 | 0,80 | 2,11 | 37,00 | 39,10 |
| 14 | Pas | 7 | 55,71 | 8,38 | 15,04 | 50,00 | 70,00 |
| 15 | FC | 8 | 248,00 | 22,32 | 9,00 | 208,00 | 260,00 |
| 15 | FR | 8 | 75,50 | 24,14 | 31,97 | 52,00 | 112,00 |
| 15 | T-C | 8 | 38,54 | 0,13 | 0,34 | 38,40 | 38,70 |
| 15 | Pas | 7 | 72,14 | 12,20 | 16,91 | 60,00 | 90,00 |
| 16 | FC | 8 | 166,50 | 19,27 | 11,57 | 128,00 | 196,00 |
| 16 | FR | 8 | 44,50 | 10,99 | 24,70 | 32,00 | 60,00 |
| 16 | T-C | 8 | 37,75 | 0,52 | 1,37 | 37,30 | 38,60 |
| 16 | Pas | 7 | 81,43 | 6,90 | 8,47 | 70,00 | 90,00 |
| 17 | FC | 8 | 209,50 | 14,17 | 6,76 | 188,00 | 228,00 |
| 17 | FR | 8 | 62,00 | 16,84 | 27,15 | 52,00 | 96,00 |
| 17 | T-C | 8 | 37,55 | 0,39 | 1,03 | 37,10 | 38,30 |
| 17 | Pas | 7 | 85,71 | 4,50 | 5,25 | 80,00 | 90,00 |
| 18 | FC | 8 | 141,00 | 16,80 | 11,92 | 120,00 | 172,00 |
| 18 | FR | 8 | 37,00 | 17,86 | 48,26 | 24,00 | 76,00 |
| 18 | T-C | 8 | 35,13 | 0,74 | 2,10 | 34,30 | 36,80 |
| 18 | Pas | 7 | 52,86 | 4,88 | 9,23 | 50,00 | 60,00 |
| 19 | FC | 8 | 177,50 | 14,65 | 8,25 | 160,00 | 200,00 |
| 19 | FR | 8 | 55,00 | 26,60 | 48,36 | 28,00 | 112,00 |

| | | | | | | | |
|----|-----|---|--------|-------|-------|--------|--------|
| 19 | T·C | 8 | 38,05 | 0,40 | 1,04 | 37,20 | 38,40 |
| 19 | Pas | 7 | 55,71 | 5,35 | 9,59 | 50,00 | 60,00 |
| 20 | FC | 8 | 152,00 | 19,48 | 12,82 | 132,00 | 180,00 |
| 20 | FR | 8 | 59,00 | 21,35 | 36,19 | 24,00 | 80,00 |
| 20 | T·C | 8 | 38,73 | 0,18 | 0,45 | 38,40 | 38,90 |
| 20 | Pas | 7 | 72,00 | 6,93 | 9,62 | 60,00 | 80,00 |
| 21 | FC | 8 | 215,75 | 30,51 | 14,14 | 180,00 | 252,00 |
| 21 | FR | 8 | 61,00 | 29,53 | 48,41 | 40,00 | 120,00 |
| 21 | T·C | 8 | 37,88 | 0,36 | 0,95 | 37,30 | 38,50 |
| 21 | Pas | 7 | 66,43 | 3,78 | 5,69 | 60,00 | 70,00 |
| 22 | FC | 8 | 194,00 | 37,09 | 19,12 | 152,00 | 240,00 |
| 22 | FR | 8 | 54,25 | 12,12 | 22,33 | 44,00 | 80,00 |
| 22 | T·C | 8 | 37,56 | 0,31 | 0,82 | 37,20 | 38,00 |
| 22 | Pas | 7 | 97,14 | 11,13 | 11,45 | 80,00 | 110,00 |
| 23 | FC | 8 | 181,00 | 29,06 | 16,06 | 160,00 | 232,00 |
| 23 | FR | 8 | 72,75 | 14,42 | 19,82 | 60,00 | 96,00 |
| 23 | T·C | 8 | 37,61 | 0,67 | 1,78 | 36,60 | 38,40 |
| 23 | Pas | 7 | 87,14 | 9,51 | 10,92 | 70,00 | 100,00 |
| 24 | FC | 8 | 173,50 | 19,70 | 11,36 | 152,00 | 200,00 |
| 24 | FR | 8 | 84,50 | 20,67 | 24,46 | 56,00 | 108,00 |
| 24 | T·C | 8 | 37,93 | 1,08 | 2,86 | 36,90 | 39,70 |
| 24 | Pas | 7 | 70,00 | 0,00 | 0,00 | 70,00 | 70,00 |
| 25 | FC | 8 | 195,00 | 4,14 | 2,12 | 192,00 | 200,00 |
| 25 | FR | 8 | 90,50 | 15,81 | 17,47 | 56,00 | 104,00 |
| 25 | T·C | 8 | 37,19 | 1,21 | 3,24 | 34,40 | 38,10 |
| 25 | Pas | 7 | 60,00 | 0,00 | 0,00 | 60,00 | 60,00 |
| 26 | FC | 8 | 252,75 | 32,50 | 12,86 | 208,00 | 300,00 |
| 26 | FR | 8 | 96,50 | 31,09 | 32,22 | 36,00 | 124,00 |
| 26 | T·C | 8 | 36,91 | 0,54 | 1,45 | 36,30 | 37,70 |
| 26 | Pas | 7 | 89,29 | 8,38 | 9,39 | 80,00 | 100,00 |

6. Tablas de estadística descriptiva del experimento anestésico a través del tiempo

Estadística descriptiva

| Tiempo | Variable | n | Media | D.E. | CV | Mín | Máx |
|--------|----------|----|--------|-------|-------|--------|--------|
| 0 | FC | 26 | 218,38 | 49,07 | 22,47 | 132,00 | 372,00 |
| 0 | FR | 26 | 108,31 | 58,32 | 53,84 | 40,00 | 280,00 |
| 0 | T·C | 26 | 38,13 | 1,05 | 2,75 | 34,40 | 39,70 |
| 0 | Pas | 0 | sd | sd | sd | sd | sd |
| 5 | FC | 26 | 195,77 | 42,87 | 21,90 | 124,00 | 260,00 |
| 5 | FR | 26 | 81,85 | 30,09 | 36,76 | 40,00 | 148,00 |
| 5 | T·C | 26 | 38,05 | 1,04 | 2,73 | 34,60 | 39,30 |
| 5 | Pas | 26 | 69,42 | 13,51 | 19,47 | 50,00 | 95,00 |
| 10 | FC | 26 | 204,38 | 50,06 | 24,49 | 124,00 | 328,00 |
| 10 | FR | 26 | 72,81 | 31,32 | 43,02 | 36,00 | 156,00 |
| 10 | T·C | 26 | 37,40 | 1,82 | 4,87 | 30,00 | 39,00 |
| 10 | Pas | 26 | 71,92 | 14,50 | 20,16 | 50,00 | 100,00 |
| 15 | FC | 26 | 197,31 | 44,19 | 22,40 | 120,00 | 340,00 |
| 15 | FR | 26 | 62,85 | 28,62 | 45,54 | 24,00 | 128,00 |
| 15 | T·C | 26 | 37,74 | 0,93 | 2,47 | 35,00 | 39,10 |
| 15 | Pas | 26 | 73,08 | 15,43 | 21,12 | 50,00 | 100,00 |
| 20 | FC | 26 | 201,31 | 41,67 | 20,70 | 136,00 | 320,00 |
| 20 | FR | 26 | 56,54 | 22,38 | 39,59 | 24,00 | 108,00 |
| 20 | T·C | 26 | 37,55 | 0,92 | 2,44 | 35,00 | 39,70 |
| 20 | Pas | 26 | 69,23 | 16,29 | 23,53 | 40,00 | 110,00 |
| 25 | FC | 26 | 194,92 | 40,64 | 20,85 | 136,00 | 276,00 |
| 25 | FR | 26 | 58,77 | 25,42 | 43,25 | 24,00 | 108,00 |
| 25 | T·C | 26 | 37,58 | 0,88 | 2,33 | 35,10 | 39,20 |
| 25 | Pas | 26 | 70,58 | 16,75 | 23,74 | 40,00 | 110,00 |
| 30 | FC | 26 | 199,00 | 32,28 | 16,22 | 136,00 | 260,00 |
| 30 | FR | 26 | 62,08 | 32,76 | 52,78 | 24,00 | 156,00 |
| 30 | T·C | 26 | 37,53 | 0,86 | 2,30 | 35,10 | 38,90 |
| 30 | Pas | 26 | 72,19 | 14,91 | 20,66 | 50,00 | 100,00 |
| 35 | FC | 26 | 201,00 | 29,65 | 14,75 | 140,00 | 265,00 |
| 35 | FR | 26 | 71,46 | 41,00 | 57,38 | 24,00 | 192,00 |
| 35 | T·C | 26 | 37,47 | 0,99 | 2,65 | 34,30 | 38,80 |
| 35 | Pas | 26 | 70,77 | 13,62 | 19,24 | 50,00 | 90,00 |

7. Análisis de varianza Tukey-Kramer

Análisis de la varianza para Frecuencia Cardíaca

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|----------|-----|----------------|-------------------|-------|
| FC | 208 | 0,60 | 0,52 | 14,28 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor | |
|--------|-----------|----|-----|---------|---------|---------|
| Modelo | 215623,37 | | 32 | 6738,23 | 8,14 | <0,0001 |
| Conejo | 205389,23 | | 25 | 8215,57 | 9,92 | <0,0001 |
| tiempo | 10234,13 | | 7 | 1462,02 | 1,77 | 0,0970 |
| Error | 144932,62 | | 175 | 828,19 | | |
| Total | 360555,98 | | 207 | | | |

Test: Tukey Alfa: =0,05 DMS: =24,77097

Error: 828,1864 gl: 175

| tiempo | Medias | n | |
|--------|--------|----|---|
| 25 | 194,92 | 26 | A |
| 5 | 195,77 | 26 | A |
| 15 | 197,31 | 26 | A |
| 30 | 199,00 | 26 | A |
| 35 | 201,00 | 26 | A |
| 20 | 201,31 | 26 | A |
| 10 | 204,38 | 26 | A |
| 0 | 218,38 | 26 | A |

Letras distintas indican diferencias significativas ($p \leq 0,05$)

Análisis de la varianza para Frecuencia Respiratoria

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|----------|-----|----------------|-------------------|-------|
| FR | 208 | 0,59 | 0,51 | 37,09 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor | |
|--------|-----------|----|-----|---------|---------|---------|
| Modelo | 178305,62 | | 32 | 5572,05 | 7,85 | <0,0001 |
| Conejo | 125986,24 | | 25 | 5039,45 | 7,10 | <0,0001 |
| tiempo | 52319,38 | | 7 | 7474,20 | 10,53 | <0,0001 |
| Error | 124217,50 | | 175 | 709,81 | | |
| Total | 302523,11 | | 207 | | | |

Test: Tukey Alfa:=0,05 DMS:=22,93249

Error: 709,8143 gl: 175

| tiempo | Medias | n | | |
|--------|--------|----|---|---|
| 20 | 56,54 | 26 | A | |
| 25 | 58,77 | 26 | A | |
| 30 | 62,08 | 26 | A | B |
| 15 | 62,85 | 26 | A | B |
| 35 | 71,46 | 26 | A | B |
| 10 | 72,81 | 26 | A | B |
| 5 | 81,85 | 26 | | B |
| 0 | 108,31 | 26 | | C |

Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05)

Análisis de la varianza para Temperatura Corporal

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|----------|-----|----------------|-------------------|------|
| T·C | 208 | 0,55 | 0,47 | 2,15 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|--------|--------|-----|------|------|---------|
| Modelo | 141,05 | 32 | 4,41 | 6,70 | <0,0001 |
| Conejo | 127,52 | 25 | 5,10 | 7,75 | <0,0001 |
| tiempo | 13,53 | 7 | 1,93 | 2,94 | 0,0062 |
| Error | 115,12 | 175 | 0,66 | | |
| Total | 256,18 | 207 | | | |

Test: Tukey Alfa:=0,05 DMS:=0,69814

Error: 0,6579 gl: 175

| tiempo | Medias | n | | |
|--------|--------|----|---|---|
| 10 | 37,40 | 26 | A | |
| 35 | 37,47 | 26 | A | B |
| 30 | 37,53 | 26 | A | B |
| 20 | 37,55 | 26 | A | B |
| 25 | 37,58 | 26 | A | B |
| 15 | 37,74 | 26 | A | B |
| 5 | 38,05 | 26 | A | B |
| 0 | 38,13 | 26 | | B |

Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05)

Análisis de la varianza para Presión Arterial Sistémica

| Variable | N | R ² | R ² Aj | CV |
|----------|-----|----------------|-------------------|-------|
| Pas | 182 | 0,69 | 0,63 | 12,71 |

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

| F.V. | SC | gl | CM | F | p-valor |
|--------|----------|----|-------|---------|---------------|
| Modelo | 27723,21 | | 31 | 894,30 | 10,98 <0,0001 |
| Conejo | 27400,01 | | 25 | 1096,00 | 13,45 <0,0001 |
| tiempo | 323,21 | 6 | 53,87 | 0,66 | 0,6810 |
| Error | 12219,65 | | 150 | 81,46 | |
| Total | 39942,86 | | 181 | | |

Medias ajustadas y número de observaciones

Error: 81,4643 gl: 150

| tiempo | Medias | n |
|--------|--------|----|
| 20 | 69,23 | 26 |
| 5 | 69,42 | 26 |
| 25 | 70,58 | 26 |
| 35 | 70,77 | 26 |
| 10 | 71,92 | 26 |
| 30 | 72,19 | 26 |
| 15 | 73,08 | 26 |

8. Tabla de correlaciones entre los promedios de las variables fisiológicas

| FC | FR | T°C | Pas |
|--------|--------|-------|-------|
| 218,38 | 108,31 | 38,13 | |
| 195,77 | 81,85 | 38,05 | 69,42 |
| 204,38 | 72,81 | 37,7 | 71,92 |
| 197,31 | 62,85 | 37,73 | 73,08 |
| 201,31 | 56,54 | 37,55 | 69,23 |
| 194,92 | 58,77 | 37,58 | 70,58 |
| 199 | 62,08 | 37,53 | 72,19 |
| 201 | 71,46 | 37,47 | 70,77 |

Coefficientes de correlación

| FC/FR | FC/Pas | FC/T | FR/Pas | FR/T | Pas/T | FC/T |
|------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 0,80041758 | 0,126514114 | 0,501694113 | -0,148143973 | 0,839122752 | -0,186898233 | 0,501694113 |