



UNIVERSIDAD DE CHILE



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO ANESTÉSICO DEL
CONEJO DOMÉSTICO (*Oryctolagus cuniculus*) FRENTE A LA INDUCCIÓN
Y REDOSIFICACIÓN CON KETAMINA INTRAVENOSA (IV)

MARÍA ALEJANDRA SOTO CABRERA

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

NOTA FINAL:

	NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA : DRA. ESTEFANÍA FLORES PAVEZ
PROFESOR CONSEJERO: DR. GINO CATTANEO UNIVASO
PROFESOR CONSEJERO: DR. LUIS ALBERTO RAGGI SAINI

SANTIAGO, CHILE
2010

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Dra. Estefanía Flores Pavez, al Dr. Gino Cattaneo y al Dr. Andrés Bastías su gran apoyo, paciencia y ayuda, y por contribuir en mi formación durante mi estadía como memorista. A la Dra. María Angélica Morales por su ayuda y colaboración en la realización de esta memoria. De igual manera quisiera agradecer a mis compañeras de cirugía por hacer mi paso agradable.

A mis padres, mi hermano y a mi pololo, porque sin su cariño, apoyo y compañía no podría haber llegado hasta aquí.

A las siguientes personas, a quienes les pedí ayuda y colaboraron de buena voluntad y desinteresadamente en la toma de datos para este trabajo:

Sebastián Agüero, Natalia Alache, Yazmín Amar, Verónica Aranguiz, Marcia Arriagada, Viviana Arroyo, Alfredo Bermudez, Daniela Berríos, Paula Bravo, Hernán Cáceres, Daniela Cichero, Francisca Córdova, Natalia Devia, Francisca Di Pillo, Marcela Fresno, Nicolás Galarce, Paulo Gallardo, Roberto González, Pía González, Rubén Guerra, Tomás Gumucio, Natsué Honda, Daniela Hormazábal, Howard Johnson, Sebastián Marcel, Álvaro Pastenes, Ghislaine Pauliac, Macarena Pizarro, Paula Ponzano, Nataly Quezada, Santiago Ramirez, Jennifer Reyes, Noemí Sepúlveda, Constanza Sepúlveda, Gabriela Silva, Fabián Straussmann, Natalie Sturm, Nicolás Tamayo, Marcela Tapia y Paloma Terrada.

RESUMEN

En este estudio se describen las características de la anestesia quirúrgica mantenida durante una hora en conejos premedicados con atropina en dosis de 0,04 mg/kg y acepromacina en dosis de 0,2 mg/kg administradas por vía intramuscular, e inducidos con ketamina intravenosa y redosificados con ketamina intravenosa.

Se registraron las frecuencias cardíaca y respiratoria cada 5 minutos y la temperatura rectal cada 15 minutos. Asimismo, se registraron la dosis de inducción anestésica endovenosa, el tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con la dosis de inducción, las dosis de mantención anestésica endovenosa, el número de redosificaciones anestésicas y la dosis anestésica total. Con los datos obtenidos para cada variable se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. La dosis de inducción anestésica (D.I.A.) fue de $18,76 \pm 26,53$ mg/kg (promedio \pm desviación estándar), con un coeficiente de variación (CV) de 141,44%, y otorgando un tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con la dosis de inducción anestésica (T.A._{D.I.A.}) de $11,73 \pm 9,05$ minutos (CV = 77,14%). Se obtuvo un promedio de $5,35 \pm 1,92$ redosificaciones (CV = 35,86%) y una dosis anestésica total (D.A.T.) de $58,46 \pm 44,38$ mg/kg (CV = 75,92%) para mantener un plano anestésico quirúrgico durante 60 minutos de cirugía. En relación con las variables fisiológicas, para todas ellas el análisis de varianza (ANDEVA) arrojó diferencias significativas entre tiempos. La frecuencia cardíaca (FC) basal fue de $225 \pm 40,74$ latidos por minuto (lpm), siendo a los 60 minutos de cirugía igual a $193 \pm 25,62$ lpm; la frecuencia respiratoria (FR) basal fue de 135 ± 40 respiraciones por minuto (rpm), mientras que a los 60 minutos fue de 67 ± 19 rpm; y con respecto a la temperatura, ésta se presentó a nivel basal en $37,3 \pm 1,1$ °C, siendo a los 60 minutos igual a $34,2 \pm 1,3$ °C.

No se presentó asociación estadística entre la D.I.A. y el T.A._{D.I.A.} ($p = 0,27$), así como tampoco entre las distintas redosificaciones ($p = 0,091$).

PALABRAS CLAVES: Anestesia, conejo.

ABSTRACT

The characteristics of the surgical anesthesia kept during an hour in rabbits premedicated with atropine in doses of 0.04 mg/kg and acepromazine in doses of 0.2 mg/kg both administered intramuscular route, and inducted with ketamine intravenous route and measured out the dose with ketamine intravenous route were described.

The cardiac and respiratory rate each 5 minutes and the rectal temperature each 15 minutes were registered. Also the dose of anesthetic induction intravenous, the time of surgical anesthesia gotten with the dose of induction, the dose of intravenous anesthesia support, the number of anesthetics measured out the dose, and the dose of total anesthesia were registered. With the information of each variable, the mean, the standard deviation and the coefficient of variation were calculated. The mean dose of anesthesia induction was 18.76 mg/kg, giving a mean time of surgical anesthesia with the dose anesthesia induction of 11.73 minutes. An average number of 5.35 repetitions of the dose and an anesthetic dose total average of 58.46 mg/kg were obtained for keeping an anesthetic plan during the 60 minutes of surgery. For the induction, the calculated dose (D.I.A.) was 18.76 ± 26.53 mg / kg (mean \pm standard deviation), with a coefficient of variation (CV) of 141.44%, and giving a surgical anesthesia time, obtained with the induction dose (TADIA), of 11.73 ± 9.05 minutes (CV = 77.14%). An average of 5.35 ± 1.92 redosages (CV = 35.86%) and a total anesthetic dose (DAT) of 58.46 ± 44.38 mg / kg (CV = 75.92%) was used to maintain an anesthetic level for 60 minutes of surgery. In regard to the physiological variables, the analysis of variance (ANOVA) showed significant differences between times in all of them. The basal heart rate (HR) was $225 \pm 40,74$ beats per minute (bpm), and within the first 60 minutes of surgery it reached 193 ± 25.62 bpm; the basal respiratory rate (RR) was 135 ± 40 breaths per minute (rpm), while 60 minutes after was 67 ± 19 (rpm). The basal temperature

was 37.3 ± 1.1 ° C, reaching a temperature of $34,2 \pm 1,3$ ° C, 60 minutes after. No statistical association was found between the D.I.A. and T.A.D.I.A. ($P = 0.27$), nor between different re-administrations ($p = 0.091$).

KEY WORDS: Anesthesia, rabbit.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
CONEJO DOMÉSTICO	8
FÁRMACOS PREANESTÉSICOS.....	12
<i>Atropina</i>	12
<i>Maleato de acepromacina</i>	16
FÁRMACOS ANESTÉSICOS	21
<i>Generalidades</i>	21
<i>Anestésicos Inyectables</i>	23
<i>Anestésicos Disociativos</i>	28
<i>Ketamina</i>	29
VARIABLES ANESTESIOLOGICAS	34
OBJETIVO GENERAL	36
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
MATERIAL Y MÉTODOS	37
MATERIAL.....	37
MÉTODO.....	37
<i>Descripción de variables fisiológicas</i>	38
<i>Descripción de variables anestesiológicas</i>	38
<i>Método estadístico</i>	39
RESULTADOS.....	41
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIÓN.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58
ANEXO N° 1.....	61

INTRODUCCIÓN

La Anestesiología Veterinaria es una importante especialidad dentro de la Medicina Veterinaria, siendo su conocimiento y dominio un requisito previo para desarrollar y aplicar cualquier técnica quirúrgica en forma segura y efectiva (Flores y Cattaneo, 2000).

Si bien en sus comienzos la anestesia se desarrolló para posibilitar el avance de la cirugía, actualmente es una herramienta versátil cuya aplicación se extiende desde la realización de exámenes, manejo de individuos en diversas situaciones hasta incluso la eutanasia. Por estos motivos, la investigación que se lleva a cabo para desarrollar protocolos anestésicos seguros y con fármacos disponibles para la generalidad de los médicos veterinarios, se vuelve indispensable.

El conejo es un animal de fácil manipulación, ciclo reproductivo corto y de bajo costo de mantención, lo cual lo hace apropiado como sujeto experimental, pudiendo sus resultados servir de referencia para futuros estudios en otras especies. Tiene características anatómicas y fisiológicas que lo convierten en un individuo susceptible a sufrir complicaciones durante la anestesia general, por lo que es necesario contar con información específica de su respuesta a las asociaciones de fármacos anestésicos y elaborar así protocolos seguros para su utilización, tanto en conejos en general como en aquellos que son pacientes en la práctica profesional.

El objetivo de este estudio es describir el efecto de la ketamina, administrada intravenosa (IV), para lograr una hora de mantención anestésica en pacientes inducidos con ketamina IV, y premedicados con atropina y acepromacina intramuscular (IM).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CONEJO DOMÉSTICO

El conejo doméstico o conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*), pertenece al orden de los Lagomorfos y a la familia de los Lepóridos, siendo su centro respiratorio muy sensible frente a los agentes anestésicos (Aeschbacher, 1995). Su caja torácica es muy flexible (adaptación de los animales de madriguera), lo que hace que la capacidad pulmonar residual se aproxime a la capacidad vital. La frecuencia respiratoria en reposo es alta (60 ciclos por minuto) y bajo anestesia profunda la respiración es lenta y superficial, lo que predispone a atelectasia e inadecuada oxigenación, por lo que el tiempo que estos animales pueden ser mantenidos bajo anestesia general profunda es limitado (Sedgwick, 1988).

Su pequeño tamaño determina una gran superficie corporal de contacto con el medio ambiente, facilitando la pérdida de calor corporal por radiación (Huerkamp, 1995). Esta pérdida se acelera con la depilación y aplicación de desinfectantes. El calor corporal también se pierde si el animal anestesiado está en contacto con superficies conductoras, como los metales. Es por esto que es extremadamente importante proporcionar apoyo térmico inmediatamente después de la inducción y continuarla hasta la recuperación total (Gaertner *et al.*, 2008).

El apoyo térmico tanto intra- como post-operatorio puede ser suministrado a través del uso de plataformas quirúrgicas entibiadas, uso de frazadas térmicas en los cubículos o una fuente de calor en la jaula, como un calefactor, o bolsas de agua caliente colocadas durante la noche (Abou-Madi, 2006; Gaertner *et al.*, 2008).

Los conejos blancos de Nueva Zelanda son usados frecuentemente para desarrollar variadas investigaciones bajo anestesia, debido a su bajo valor y fácil manipulación (Mustola *et al.*, 2000). Según Harcourt-Brown (2005), los factores que más frecuentemente ocasionan problemas en las anestésias en conejos son:

- Estrés: Los conejos son fácilmente estresables, pudiendo éste ser ocasionado por dolor, enfermedades, entorno desconocido, transporte, manipulación brusca o proximidad de depredadores potenciales como perros, gatos o hurones. Muchos pacientes conejos ya están estresados por una enfermedad de base. El estrés tiene varios efectos que pueden constituir una amenaza a la vida, tales como:
 - Liberación de catecolaminas, lo que incrementa el riesgo de arritmias cardíacas, especialmente si el animal está hipoxémico.
 - Disminución marcada en el flujo urinario, en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración. La oliguria puede durar desde 30 a 120 minutos.
 - La posibilidad que se genere úlcera gástrica.
 - Efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. La sola manipulación puede provocar un incremento en la glucosa sanguínea del orden de 8 – 10 mmol/l. Considerando además que los niveles de glucosa sanguínea pueden ser muy altos (20 – 30 mmol/l) en asociación con obstrucción intestinal u otra enfermedad estresante.
 - Anorexia, que en combinación con una reducida motilidad intestinal y disrupción del normal metabolismo de los carbohidratos, puede llevar a lipidosis hepática, falla renal y la muerte.

- Hipoxia: Los conejos son propensos a la hipoxia debido a su pequeña capacidad pulmonar y a su restringida nasofaringe. Su volumen tidal es de 4 - 6 ml/kg. La hipoxia puede ser causada por agentes anestésicos que ocasionen una caída en la tensión de oxígeno, depresión respiratoria, contención de la respiración, oclusión de la vía aérea causada por un mal posicionamiento, desplazamiento del peso de las vísceras hacia el diafragma, enfermedad pulmonar preexistente o sujeción firme alrededor del pecho.
- Enfermedades preexistentes: Enfermedades como la enfermedad renal o una cardiomiopatía no diagnosticada incrementan el riesgo anestésico, así como los desórdenes dentales, que pueden causar dolor, estrés, mal nutrición o salivación. Una enfermedad preexistente del tracto respiratorio, a su vez, incrementa el riesgo de hipoxia.

Según Harcourt-Brown (2005), algunos factores que pueden mejorar la seguridad anestésica son:

- Proporcionar alimento hasta pocas horas antes de la anestesia, ya que los conejos no pueden vomitar.
- Proporcionar un ambiente tranquilo y aislado con material de cama conocido.
- Manejo tranquilo y amable.
- Inducir la anestesia con agentes inyectables para evitar que contengan la respiración en respuesta al olor de los vapores anestésicos.
- Introducir gradualmente los agentes volátiles para prevenir que contengan la respiración.
- Posicionar cuidadosamente para asegurarse de no obstruir la vía aérea y que el conejo no quede inclinado, de manera de no desplazar el peso de las vísceras hacia el diafragma.
- Administrar oxígeno durante toda la anestesia.

- Usar analgésicos efectivos para todos los conejos que experimenten una cirugía.

La intubación endotraqueal es difícil en los conejos debido a que no es posible visualizar la laringe. La boca de los conejos no se puede abrir ampliamente y la larga base de la lengua oscurece la visión de la mayor parte de la nasofaringe. Sin embargo, es posible intubar a los conejos sin la visualización de la laringe. Para esto, posterior a la inducción de la anestesia, el conejo debe ser posicionado en decúbito esternal con el cuello extendido en línea recta. Se rocía lidocaína tan atrás en la boca como sea posible y se mide un tubo endotraqueal sin balón en contra de la dirección del conejo para estimar el tamaño requerido para alcanzar la laringe, la cual puede ser palpada. Se requiere un tubo endotraqueal de 2.0 – 3.0 mm sobre el cual se debe aplicar un lubricante soluble en agua en el extremo, antes de introducirlo sobre la lengua y avanzar hacia la entrada de la laringe. La posición final del tubo puede averiguarse escuchando los sonidos respiratorios. Una vez oídos éstos, se debe avanzar el tubo lentamente durante cada respiración. Los sonidos respiratorios son fuertes cuando la punta del tubo endotraqueal se sitúa a la entrada de la laringe. Si los sonidos respiratorios se pierden, el tubo con certeza ha entrado en el esófago. Si el tubo entra a la laringe, el conejo comenzará a toser y los sonidos respiratorios podrán escucharse a través del tubo. La condensación del final del tubo confirma la posición correcta (Harcourt–Brown, 2005; Abou-Madi, 2006; Lipman *et al.*, 2008).

Los conejos sometidos a una cirugía, deberían ser examinados al menos una vez al día por las siguientes 24 – 72 horas para evaluar signos de dolor o incomodidad, y así administrarles el tratamiento adecuado (Gaertner *et al.*, 2008).

FÁRMACOS PREANESTÉSICOS

En algunos casos, los fármacos administrados adicionalmente antes o durante la anestesia pueden mejorar la calidad de la anestesia y/o de la recuperación (Gaertner *et al.*, 2008). De esta forma, las drogas preanestésicas son utilizadas para calmar al paciente, inducir sedación, proveer analgesia y relajación muscular, disminuir las secreciones salivales y de las vías aéreas, abolir las respuestas reflejas autónomas, disminuir el volumen del fluido y acidez gástrica, suprimir o prevenir vómitos o regurgitación, disminuir los requerimientos anestésicos y promover una inducción y recuperación suave posterior a la anestesia (Lemke 1999).

Atropina

La atropina es un fármaco parasimpaticolítico que bloquea los receptores muscarínicos localizados primariamente en el corazón, glándulas salivales y músculo liso del tracto gastrointestinal y genitourinario, por antagonismo competitivo, evitando los efectos muscarínicos de la acetilcolina (Laforé, 2004; Sumano y Ocampo, 1997).

La atropina, como la escopolamina, es una amina terciaria liposoluble (Laforé, 2004). Parece distribuirse por todo el organismo, incluido el sistema nervioso central (SNC), ya que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Además, atraviesa la placenta y pasa a la leche (en pequeñas cantidades). Posee una vida media aproximada de cuatro horas, distribuyéndose rápidamente en los tejidos. El “peak” de su efecto se alcanza a los 3 - 4 minutos posteriores a su administración intravenosa. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada es metabolizada en el hígado, mientras

que el resto se excreta por la orina, prácticamente inalterada (Monteagudo, 2002; Pawson y Forsyth, 2008).

La dosis de atropina es de 0,04 mg/kg de peso corporal (Flores y Cattaneo, 2000) y de acuerdo con Laforé (2004); Monteagudo (2002); Lemke (1999); Sumano y Ocampo (1997) sus principales efectos son:

- Sistema Cardiovascular: Produce aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia), aunque en dosis intermedias puede disminuirla. Los efectos de la atropina son visualizados en el electrocardiograma como un acortamiento del intervalo PR. El grado de control que el nervio vago tiene sobre el nodo sinusal, puede ser estimado por el máximo aumento de la frecuencia cardiaca producido por la administración de atropina.
- Tracto Gastrointestinal: Muy usados como espasmolíticos, incluso en vías urinarias y conductos biliares, los parasimpaticolíticos disminuyen la motilidad del estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleon y el colon, además de reducir las secreciones gástricas, por lo que se usan en el tratamiento de la úlcera gástrica.
- Secreciones: Disminuye las secreciones de las glándulas salivales y de las glándulas sudoríparas, provoca un incremento de la temperatura corporal, con disminución de la formación de lágrimas, lo que origina resequedad de la conjuntiva. También hay una reducción o inhibición en la secreción de las glándulas nasales, bucales, faríngeas y bronquiales.
- Sistema Respiratorio: Provoca broncodilatación, incrementa tanto el espacio anatómico como el espacio muerto fisiológico en el aparato respiratorio y puede acentuar la hipoxemia post-operatoria provocada por la disminución de la relación ventilación – perfusión.
- Músculo Liso: Relaja la musculatura lisa bronquial y de las vías urinarias.

- Visión: La administración sistémica o local bloquea al III par craneal, inhibiendo la contracción del músculo ciliar del iris y el músculo ciliar del cristalino, de esta forma produce midriasis.

Dentro de sus aplicaciones clínicas, la atropina puede ser utilizada como parte de la premedicación anestésica para contrarrestar los efectos vagales ocasionados por los anestésicos y, particularmente, por el uso de altas dosis de opioides; además, reduce las secreciones de las vías respiratorias y la salivación. También puede utilizarse para tratar la bradiarritmia. Paradójicamente, se ha visto la aparición de bradicardia transitoria y de bloqueos atrio-ventriculares inmediatamente posterior a su administración (Flores y Cattaneo, 2000; Armitage-Chan, 2008; Kleinz y Spence, 2008).

La atropina también es utilizada como antídoto para organofosforados y toxicidad por carbamatos, para tratar sobredosis de agentes colinérgicos y para la intoxicación con hongos muscarínicos (hongos pertenecientes a los géneros Amanita, Omphaletus, Belotus y Clitocybe) (Flores y Cattaneo, 2000; Kleinz y Spence, 2008).

Los conejos tienen la capacidad de sintetizar la enzima atropinaesterasa, con la cual degradan la atropina a productos inactivos. La presencia de atropinaesterasa es heredada y se encuentra con relativa frecuencia (sobre 50%) tanto en el suero como en los tejidos de varias razas de conejos. La presencia de atropinaesterasa ha llevado a varios autores a recomendar una dosis muy alta de atropina (1-2 mg/kg) en los conejos y a redosificarla frecuentemente (cada 10-15 minutos) (Flores y Cattaneo, 2000; Lipman *et al*, 2008).

Según lo descrito por Kleinz y Spence (2008) y Flores y Cattaneo (2000) la atropina está contraindicada en pacientes con:

- Glaucoma.
- Taquicardia inducida por tirotoxicosis.
- Taquicardia asociada a insuficiencia cardiaca.
- Obstrucción gastrointestinal.
- Ileo paralítico.
- Miastenia gravis (a no ser que se utilice para revertir los efectos muscarínicos).

Se debe tener extrema precaución en aquellos pacientes en los que se sabe o se sospecha de una infección gastrointestinal o neuropatía autonómica (Flores y Cattaneo, 2000; Kleinz y Spence, 2008).

Kleinz y Spence (2008), describen que los efectos adversos que se pueden producir por dosis altas o tóxicas son:

- Gastrointestinales: Sequedad de la boca, disfagia, constipación, vómito.
- Genitourinarios: Retención urinaria.
- Sistema Nervioso Central: Ataxia, convulsiones, depresión y/o somnolencia.
- Ópticos: Visión nublada, fotofobia, cicloplegia, dilatación pupilar.
- Cardiacos: Taquicardia sinusal (en altas dosis), bradicardia (inicialmente y en muy bajas dosis), hipertensión, hipotensión y arritmia.

Cabe destacar que el sulfato de atropina es físicamente incompatible con noradrenalina (norepinefrina), metohexital y bicarbonato de sodio (Kleinz y Spence, 2008).

Maleato de acepromacina

Los fenotiacínicos pueden clasificarse como tranquilizantes, neurolépticos o antipsicóticos, siendo su uso en medicina veterinaria limitado principalmente a clorpromazina, promacina y acepromacina. La acepromacina es la droga más utilizada en este rubro y está permitido su uso tanto en perros como en gatos en la mayoría de los países (Meyer y Fish, 2008; Pawson, 2008).

Los fenotiacínicos actúan deprimiendo el tallo cerebral y las conexiones de la corteza cerebral. Además, inhiben los reflejos condicionados actuando sobre el sistema límbico y formación reticular (Gaertner *et al.*, 2008). Los efectos sedantes y antieméticos de los fenotiacínicos se deben a su acción antagónica de la dopamina, primariamente sobre el receptor D₂. Los efectos secundarios adicionales de los fenotiacínicos pueden atribuirse a su actividad antagónica sobre otros receptores, incluyendo α_1 -adrenérgicos, receptores histamínicos H₁ y receptores colinérgicos muscarínicos (Meyer y Fish, 2008).

Los fenotiacínicos tienen una estructura tricíclica, donde dos anillos benceno están unidos por un tercer anillo central que contiene un átomo de azufre y otro de nitrógeno. A diferencia de la promacina, la clorpromacina y acepromacina poseen una cadena alifática lateral unida al anillo de benceno en la posición del segundo carbono. La adición de esta cadena alifática confiere la baja potencia, pero el pronunciado efecto sedante (Meyer y Fish, 2008).

La acepromacina se absorbe bien luego de su administración intramuscular, no así si se administra por vía subcutánea. Su efecto completo demora aproximadamente 30 minutos luego de su administración intramuscular, pero disminuye si se administra por vía intravenosa. La duración del

efecto es dosis-dependiente, y en dosis altas el efecto de tranquilización dura entre 4 y 6 horas (Pawson, 2008).

Los fenotiacínicos, incluida la acepromacina, son metabolizados por enzimas microsomales hepáticas. La oxidación a sulfóxidos y conjugación glucurónica son las vías metabólicas más importantes. La duración prolongada del efecto puede observarse en pacientes con disfunción hepática. Sus metabolitos, inactivos, se eliminan principalmente a través de la orina (Pawson, 2008).

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

La acepromacina es un potente agente neuroléptico con un alto margen de seguridad y efectos antieméticos y espasmolíticos. Además, provoca una importante reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia respiratoria, aunque no modifica las concentraciones de gases en la sangre, el pH o la saturación de hemoglobina. Posee un efecto cardiaco antiarrítmico, especialmente frente a arritmias inducidas por barbitúricos de acción corta, halotano y epinefrina y puede llegar a reducir la dosis de ketamina hasta en un 50% (Sumano y Ocampo, 1997; Caballero y Ahumada, 2002; Gaertner *et al.*, 2008). La acepromacina es muy lipofílica y se distribuye a todo el organismo, siendo el grado de unión a las proteínas alto (Pawson, 2008).

En relación a sus efectos sobre el SNC, puesto que la dopamina es también importante en el control motor, altas dosis de fenotiacínicos pueden causar signos extrapiramidales como inquietud, rigidez, tremor e incluso catalepsia. Además, como ampliamente se conoce, la acepromacina disminuye el umbral de las convulsiones, por lo que frecuentemente se evita en pacientes que puedan convulsionar por alguna razón. Sin embargo, estudios clínicos han fallado en demostrar su efecto pro-convulsivante (Pawson, 2008). Existe escasa evidencia clínica directa de que los fenotiacínicos, particularmente la acepromacina, provoquen o potencien la actividad convulsiva en los animales. Entre los agentes antipsicóticos/neurolépticos comunes, sólo altas dosis de los fenotiacínicos con cadenas alifáticas, particularmente la clorpromacina, se han asociado a la reducción del umbral convulsivo en humanos y a patrones de descarga en el electroencefalograma asociados a trastornos convulsivos epilépticos (Meyer y Fish, 2008).

Un efecto adicional central es la modificación de la termorregulación a nivel hipotalámico y que puede conducir a hipotermia. Este efecto se acompaña de vasodilatación periférica y es particularmente significativo en pacientes pequeños con una gran superficie de contacto (Pawson, 2008).

El principal efecto cardiovascular de los fenotiacínicos como la acepromacina, es la vasodilatación periférica y la consecutiva caída de la presión arterial. Este efecto es mediado principalmente por el bloqueo α_1 -adrenérgico. Sin embargo, la depresión de los centros vasomotores centrales y la acción sobre el músculo liso vascular también puede contribuir. La hipotensión generalmente es bien tolerada en animales sanos, pero puede ser un problema serio en pacientes hipovolémicos o en shock. En pacientes con severa hipotensión aparecerá colapso, taquicardia y pulso débil. La instauración de fluidoterapia intensiva es el pilar del tratamiento. En pacientes severamente afectados se requiere además el uso de fármacos simpaticomiméticos, dentro de los cuales se prefieren

los que actúan primariamente en los receptores α_1 , como la fenilefrina. La adrenalina (epinefrina), con su actividad sobre los receptores β_2 , está contraindicada (Pawson, 2008).

Se ha descrito bradicardia y, más aún, paro sinusal en perros luego de administrarles altas dosis de acepromacina. Sin embargo, a dosis clínicas se produce un leve efecto sobre la frecuencia cardiaca en la mayoría de los pacientes. El síncope asociado a un tono vagal aumentado (a veces denominado síncope vasovagal) ha sido descrito en razas braquicefálicas, particularmente Boxers, a los que se les ha administrado acepromacina. En este caso, el colapso se atribuye a la combinación de los efectos de la vasodilatación periférica y a la bradicardia. El tratamiento implica la administración de un fármaco anticolinérgico como la atropina y fluidoterapia de sostén. Para prevenir el síncope vasovagal en razas susceptibles, se recomienda utilizar bajas dosis de acepromacina y muchos autores recomiendan la administración de un anticolinérgico simultáneamente (Pawson, 2008).

La acepromacina provoca cambios mínimos en la respiración. Puede ocurrir una leve disminución de la frecuencia respiratoria, pero el volumen minuto respiratorio prácticamente no se altera. Además, los fenotiacínicos tienen una acción espasmolítica sobre el intestino y reducen la actividad gastrointestinal en el perro. Se cree que este efecto es resultado de la actividad anticolinérgica y se han descrito otros efectos anticolinérgicos como la disminución de la salivación (Pawson, 2008).

Finalmente, como grupo, los fenotiacínicos presentan una variable actividad como antihistamínicos. Esta propiedad es más destacada en la prometacina, un potente antagonista de receptores H_1 . En lo que respecta a la acepromacina, esta propiedad es mucho menos activa; sin embargo, puede interferir en los resultados de pruebas intradermales alérgicas y debería evitarse en estos casos (Pawson, 2008).

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

Entre los efectos colaterales asociados a la acepromacina puede citarse depresión cardiopulmonar, rigidez muscular y temblor de los miembros, por lo que se recomienda no dejar sin atención a los animales sedados (Sumano y Ocampo, 1997).

Los fenotiacínicos también pueden potenciar la toxicidad de organofosforados (Pawson, 2008).

Los efectos depresores de los fenotiacínicos sobre el SNC potencian los efectos depresores de otras drogas administradas simultáneamente. De esta forma se alcanza un mayor grado de sedación cuando la acepromacina se combina con un analgésico opioide, aún si el paciente no sufre dolor. Así mismo, reduce las dosis de inducción y mantención de una gran variedad de agentes anestésicos generales cuando se usa acepromacina en la premedicación. Esta disminución es del orden del 30% de las dosis típicas (Pawson, 2008).

El uso de adrenalina (epinefrina) está contraindicado en pacientes tratados con fenotiacínicos, debido a las razones ya expuestas (Pawson, 2008).

Otra de las interacciones conocidas de los fenotiacínicos es que al ser inhibidores suaves de la colinesterasa, pueden aumentar la acción de los bloqueadores de la despolarización neuromuscular y de anestésicos locales ligados a ésteres, como la procaína (Pawson, 2008).

FÁRMACOS ANESTÉSICOS

Generalidades

La anestesia puede definirse como un estado de inconciencia en que disminuye la sensibilidad y hay una escasa respuesta a estímulos nocivos. La mayoría de los agentes anestésicos inducen este estado a través de la depresión reversible y controlada de la función del SNC (Pawson y Forsyth, 2008). La base de los componentes de la anestesia general incluye amnesia, inconciencia e inmovilidad frente al estímulo nocivo (Meyer y Fish, 2008).

Los anestésicos corresponden a un grupo de fármacos con marcadas diferencias en su estructura química, yendo desde moléculas inorgánicas simples, como el óxido nitroso, hasta agentes orgánicos más complejos, como los barbitúricos. Estas diferencias llevaron a que los investigadores concluyeran que el mecanismo de acción de los anestésicos es inespecífico, dependiente de sus propiedades fisicoquímicas (Pawson y Forsyth, 2008).

La potencia de los anestésicos está estrechamente relacionada con su solubilidad lipídica y se ha sugerido, por tanto, que los anestésicos interactúan recíprocamente con el sitio hidrofóbico de la membrana celular, con la bicapa lipídica en sí misma o con el dominio hidrofóbico de una proteína de

membrana. Estos dos posibles sitios de acción han originado dos teorías principales sobre como se produce la anestesia: la “teoría lipídica” y la “teoría de proteínas diana” (Villarejo-Díaz, 1985; Pawson y Forsyth, 2008).

De acuerdo con la teoría lipídica, los agentes anestésicos se disuelven en la bicapa lipídica, alterando las propiedades físicas de la membrana celular. La expansión del volumen de la membrana plasmática y el aumento de su fluidez, han sido propuestos como los mecanismos responsables de alterar su función. Éstos interferirían con la actividad de los canales iónicos o con receptores proteicos (Pawson y Forsyth, 2008).

Sin embargo, existen problemas con esta teoría. Aumentos relativamente suaves de temperatura (1° C) producen incrementos en el volumen y en la fluidez de la membrana celular, comparables con los inducidos por las concentraciones clínicas de los anestésicos. Además, algunos agente anestésicos muestran una estéreo selectividad, lo cual implica la interacción de la droga con un receptor (Pawson y Forsyth, 2008).

Los inconvenientes presentados por la hipótesis relativa a la expansión del volumen de la membrana plasmática hizo que ésta perdiera apoyo frente a la teoría de las proteínas diana. De acuerdo con esta teoría, los agentes anestésicos interactúan con proteínas blanco que modifican la transmisión sináptica central, identificándose efectos pre- y post-sinápticos (Pawson y Forsyth, 2008).

El principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro es el ácido γ -aminobutírico o GABA. Se han identificado dos tipos de receptores GABA: receptores GABA_A, los cuales abren los canales de cloro, y los receptores GABA_B, que están unidos a los canales de potasio. Los receptores GABA_B son

muy poco afectados por los agentes anestésicos generales. Sin embargo, la activación en conjunto de los receptores GABA_A parece ser el mecanismo común para muchos anestésicos, incluyendo inyectables y agentes volátiles (Pawson y Forsyth, 2008).

Para la elección de cualquier anestésico debe considerarse su disponibilidad, equipamiento, entrenamiento en su uso y costo. Algunos agentes no están disponibles en todos los países o localidades y algunas drogas están bajo control o requieren licencias y manejos especiales. Junto con esto, el régimen anestésico debe ser compatible con las necesidades y restricciones del procedimiento a realizar. Los diferentes agentes tienen variadas duraciones y efectos, siendo por lo tanto, la duración del procedimiento lo primero a considerar. Es vital que dentro de los planes de emergencia, se asegure la mantención de la profundidad de la anestesia si el procedimiento se extiende más allá de lo esperado (Gaertner *et al.*, 2008).

Adicionalmente a la selección del régimen anestésico, es importante tener un plan general que incluya la preparación del animal y la recuperación post-anestésica (Gaertner *et al.*, 2008). Debe mantenerse un buen manejo tanto en el intra- como en el post-operatorio para que el animal tenga una tranquila recuperación (Lawton, 2005).

Anestésicos Inyectables

Por definición, un agente anestésico inyectable es un compuesto que en sí mismo produce un estado de anestesia general. A su vez, se puede caracterizar como una inducción farmacológica de depresión del SNC que permite realizar o experimentar procedimientos quirúrgicos invasivos (Meyer y Fish, 2008).

Las técnicas de anestesia general inyectable, fija o parenteral agrupan a aquéllas en las que se administran los anestésicos generales por rutas diferentes a la respiratoria, siendo la vía de administración más común la vía intravenosa, seguida de la intramuscular.

Laredo y Cantalapiedra (2001), y Lawton (2005), plantean como las principales indicaciones para la anestesia inyectable a:

- Inducción anestésica rápida y segura, previa a un posterior mantenimiento con gases.
- Como protocolo de anestesia intravenosa total, mediante la administración de dosis repetidas del agente inyectable cuando sea necesario, o mediante infusión continua.
- Como coadyuvante a técnicas de anestesia inhalatoria (por ejemplo, profundización rápida del plano anestésico).
- Para el mantenimiento prolongado de estados de anestesia superficial en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.

El mayor inconveniente de los regimenes de anestesia inyectable reside en que, tras su administración, la eliminación del anestésico escapa del control del anestesista, por lo que los casos de sobredosificación tienen peor pronóstico que cuando se administra un agente inhalatorio. Por este motivo, resulta importante conocer las formas de absorción, las rutas metabólicas y las propiedades anestésicas de los agentes inyectables, ya que sus bases farmacocinéticas son esenciales para un uso seguro. De esta forma, según Laredo y Cantalapiedra (2001), para cada agente inyectable habrá que considerar las siguientes características:

- Ruta o rutas de administración, velocidad de absorción e inicio de la anestesia.

- Formas de eliminación del cerebro y sangre, incluidas las rutas metabólicas, ya que éstas influyen en la velocidad de recuperación y en su tendencia potencial a acumularse en el organismo.
- Tipo y calidad de la anestesia que produce.
- Efectos cardiorrespiratorios, de relajación muscular y propiedades analgésicas.
- Conjugación con proteínas plasmáticas.
- Efectos tóxicos (hígado, riñón, irritación local) y otros problemas específicos (vómitos, convulsiones, alucinaciones, excitación).

Las dosis necesarias de anestésicos dependen mucho del régimen de premedicación, del estado físico del paciente y del tipo de cirugía o procedimiento a realizar, por lo que no siempre se ajustan a las que aparecen en la literatura. Dentro de los agentes inyectables, de acuerdo con Laredo y Cantalapiedra (2001), destacan por su uso actual en anestesia veterinaria los siguientes:

- Barbitúricos: Tiopental, Pentobarbital, Metohexital.
- Propofol.
- Anestésicos disociativos: Ketamina, Tiletamina.
- Derivados esteroideos: Alfaxalona / Alfadolona.
- Derivados imidazólicos: Metomidato / Etomidato.

Los anestésicos inyectables inducen una depresión reversible dosis-dependiente del SNC. Muchos anestésicos inyectables provocan la disminución del flujo sanguíneo cerebral, de los requerimientos metabólicos de oxígeno y de la presión intracraneana, tanto con una presión

intracraneana normal como aumentada. Los agentes disociativos son la excepción, teniendo el efecto contrario (Pawson y Forsyth, 2008).

De los agentes inyectables, sólo los anestésicos disociativos proporcionan analgesia de forma significativa. Si se utilizan agentes que proporcionan una mínima cantidad de analgesia para una cirugía, ésta no puede realizarse sin una depresión excesiva del SNC. Idealmente, estos agentes deberían combinarse con ciertas drogas analgésicas (por ejemplo, opiodes), y así realizar la cirugía con un plano superficial de anestesia (Pawson y Forsyth, 2008).

En relación con el sistema cardiovascular, los agentes inyectables producen variados efectos. En general, estos agentes causan depresión cardiovascular dosis-dependiente con disminución de la presión sanguínea, de la contractibilidad miocárdica y/o de la resistencia vascular periférica. A bajas dosis los agentes inyectables tienen ligeros efectos sobre las variables cardiovasculares, sin embargo, puede producirse una severa depresión de la función miocárdica y del tono vascular (Pawson y Forsyth, 2008).

Todos los agentes inyectables pueden producir depresión respiratoria de variable intensidad. A bajas dosis la depresión puede ir de leve a moderada, dependiendo del agente administrado, y a medida que la dosis se incrementa también lo hace la hipoventilación. La apnea puede ocurrir en el plano quirúrgico de la anestesia con algunos agentes y también es común que se produzca apnea durante la inducción con agentes inyectables. La duración de la apnea depende del agente administrado, de la frecuencia de administración de la droga cuando se aplica por vía intravenosa, la condición física del animal y si se han administrado simultáneamente otras drogas depresoras respiratorias, como por ejemplo, opioides. En animales que no tienen asistencia respiratoria, la hipoxia puede ser consecuencia

de hipoventilación, el decúbito y de cambios vasculares inducidos por los agentes inyectables (Pawson y Forsyth, 2008).

El uso de altas dosis de estos agentes anestésicos ha sido relacionado con el desarrollo de patologías hepáticas pero, en general, el uso de dosis clínicas de anestésicos inyectables no tiene un efecto directo sobre la función hepática y renal. Sin embargo, la función hepática y renal puede comprometerse cuando se reduce el flujo sanguíneo, lo que ocurre en forma secundaria a la hipotensión inducida por los anestésicos. Los agentes inyectables son metabolizados en el hígado, con la excreción de sus metabolitos en la orina o la bilis, y una disminución en la función hepática o renal puede prolongar su acción (Pawson y Forsyth, 2008).

Otro de los efectos de los agentes inyectables, con excepción de los anestésicos disociativos, es que proporcionan algún grado de relajación muscular. La rigidez muscular puede ser intensa con los agentes disociativos cuando se utilizan en forma única. En estos casos, la relajación muscular se mejora notablemente con la adición de un α -2 agonista o de una benzodiacepina. Los agentes inyectables, con la excepción de la ketamina y tiletamina, son seguros para ser administrados en pacientes susceptibles a sufrir hipertermia maligna (Pawson y Forsyth, 2008).

Finalmente, los agentes inyectables cruzan la barrera placentaria y deprimen al feto. Generalmente, los agentes que son rápidamente metabolizados por la madre también son rápidamente removidos del neonato, aunque la duración del efecto en la cría puede ser mayor debido a la inmadurez de sus funciones hepáticas y renales. Por este motivo, no se recomienda mantener la anestesia con agentes inyectables durante una cesárea (Pawson y Forsyth, 2008).

Anestésicos Disociativos

El término disociativo se emplea para definir aquella anestesia en la que el paciente está cataleptico. Este término implica una disociación electroencefalográfica de la actividad del SNC, por lo que el paciente no responde a estímulos físicos como dolor, presión o calor, durante cierto tiempo. Este estado de anestesia se caracteriza por la persistencia de los reflejos palpebral, laríngeo, faríngeo y podal; los ojos permanecen abiertos, con las pupilas dilatadas y ligero nistagmo, y en algunos animales la salivación y el tono muscular se incrementan. Los reflejos motores no son inhibidos, pudiendo producirse movimientos musculares esqueléticos reflejos e intencionados que no dependen de una estimulación quirúrgica. Se produce una analgesia de corta duración y en un 25% de los casos se produce hipertensión arterial (Cantalapiedra y Pereira, 2002; Sumano y Ocampo, 1997; Lin, 1999).

Entre los anestésicos disociativos se encuentran la fenciclidina, la tiletamina y la ketamina (en orden de mayor a menor potencia), siendo la ketamina el anestésico disociativo más utilizado en anestesia de animales (Lin, 1999). Producen diferentes efectos dependientes de la dosis, que van desde la inmovilización hasta la anestesia fija a medida que la dosis se incrementa (Sumano y Ocampo, 1997; Lin, 1999).

Los agentes disociativos actúan deprimiendo la corteza cerebral (sistema tálamo-cortical) y estimulando los sistemas límbico y reticular antes de causar depresión medular; además, potencian los sistemas dependientes del GABA e interfieren el transporte neuronal de serotonina, dopamina y noradrenalina. De esta forma, deprimen a la vez que excitan áreas selectivas del SNC, por lo que no inducen estados generalizados de depresión como ocurre con el resto de anestésicos. También facilitan la aparición de convulsiones, sobre todo en el perro (Laforé, 2004; Laredo y Cantalapiedra 2001).

Ketamina

A diferencia de otros anestésicos inyectables, la ketamina no tiene efectos sobre el receptor de GABA_A. Sus efectos principales, la anestesia disociativa y analgesia, son resultado de su acción antagonista sobre el receptor NMDA (Pawson y Forsyth, 2008).

La ketamina se puede administrar por todas las vías posibles, incluyendo la vía oral, alcanzándose rápidamente el efecto deseado (Flores y Cattaneo, 2001). Se puede administrar vía IV o IM sin causar irritación de los tejidos (pese a que su inyección intramuscular resulta dolorosa) y su dosis varía según la preanestesia administrada, la especie y la vía de administración elegida. La absorción IM es rápida, alcanzando una máxima concentración plasmática a los 10 minutos; la administración IV produce efecto uno a dos minutos post-inyección, el cual se prolonga durante 10 a 20 minutos, ya que se distribuye rápidamente a tejidos no nerviosos (Flores y Cattaneo, 2001; Laredo y Cantalapiedra, 2001; Pawson y Forsyth, 2008).

La ketamina se combina con proteínas plasmáticas, distribuyéndose de inmediato en todos los tejidos (principalmente adiposo, hepático, pulmonar y encefálico) y se metaboliza en el hígado por N-demetilación e hidroxilación del anillo de ciclohexanona, con formación de conjugados hidrosolubles que se eliminan en la orina junto con una proporción de droga no metabolizada. Pese a provocar inducción del sistema enzimático microsomal hepático, no desarrolla tolerancia. La combinación con tranquilizantes/sedantes prolonga el tiempo anestésico (Flores y Cattaneo, 2001; Laredo y Cantalapiedra, 2001).

Dentro de las aplicaciones clínicas, la ketamina puede utilizarse previo a inducir anestesia con agentes inhalatorios, o de manera alternativa, puede ser utilizada para inducir y mantener anestesia en procedimientos de duración corta a moderada (Pawson y Forsyth, 2008).

En forma más reciente se ha incrementado el interés de usar la ketamina como analgésico. Como antagonista de los receptores NMDA, es capaz de disminuir la sensibilidad al dolor que frecuentemente acompaña a un trauma mayor o a una cirugía. En dosis sub-anestésicas, usualmente administradas por medio de infusión, puede ser beneficiosa, especialmente cuando se combina con analgésicos convencionales como opioides y antiinflamatorios no esteroideos (Pawson y Forsyth, 2008).

A nivel de SNC, la ketamina incrementa el flujo sanguíneo cerebral y con ello aumenta la presión intracraneana. Su combinación con benzodiazepinas disminuye este aumento. El proporcionar una presión de ventilación positiva intermitente previene la hipercapnia y puede atenuar su respuesta. También puede inducir alucinaciones, especialmente si se utiliza en forma única en perros. Las alucinaciones también han sido reportadas luego de la administración de atipamezole en perros anestesiados con una combinación de un α -2 agonista y ketamina. Es posible que la reversión temprana del α -2 agonista deje libre el sitio de acción de la ketamina para un sedante adecuado (Pawson y Forsyth, 2008).

Se han visto ocasionalmente, durante la recuperación de la ketamina, reacciones adversas de emergencia con excitación, comportamiento alucinatorio, ataxia y actividad muscular incrementada, utilizada sola o en combinación con una benzodiazepina. La premedicación con sedantes reduce la incidencia y severidad de tales efectos secundarios (Pawson y Forsyth, 2008).

La ketamina tiene un doble efecto a nivel cardiovascular. Por una parte, posee un efecto depresor directo sobre la función del miocardio, mientras que posee un efecto estimulador indirecto mediado por el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. Normalmente, la segunda acción domina y la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial sanguínea se incrementan ligeramente luego de la administración de ketamina. La resistencia vascular periférica normalmente no cambia. Estos efectos estimulantes pueden disminuirse o prevenirse con la administración simultánea de otras drogas. De éstas, las benzodiacepinas tienen el menor efecto y los α -2 agonistas y halotano tienen el mayor efecto (Pawson y Forsyth, 2008).

La ketamina por sí sola parece tener un efecto antiarrítmico, pero con la administración simultánea de halotano reduce el umbral cardíaco a la presentación de arritmias inducidas por adrenalina (Pawson y Forsyth, 2008).

En general, la ketamina parece producir una depresión cardiovascular mínima y puede ser administrada a muchos pacientes con enfermedad cardiovascular. Ocasionalmente, los pacientes críticos se descompensan luego de administrarles ketamina. Si las reservas de catecolaminas están agotadas, por ejemplo en pacientes en etapas finales de shock, e incrementar la actividad simpática no es posible, pueden desenmascarse los efectos depresores directos de la ketamina. Un fenómeno similar puede ocurrir si un antagonista simpático, como el propranolol, se administra en forma simultánea (Pawson y Forsyth, 2008).

La ketamina produce depresión respiratoria transitoria e hipoxia si el animal no está con respiración asistida. La severidad de la depresión respiratoria depende de la dosis administrada y de la

administración simultánea de otros sedantes y agentes anestésicos. Las benzodiazepinas causan una leve depresión respiratoria adicional, mientras que los α -2 agonistas, opiodes y agentes inhalatorios provocan una depresión mayor. Un patrón de respiración apnéustica se ha descrito, pero no es frecuente en pequeños animales (Flores y Cattaneo, 2001; Pawson y Forsyth, 2008; Gaertner *et al.*, 2008).

La ketamina parece no tener efectos sobre la funcionalidad hepática. Aunque al ser metabolizada en el hígado, la disfunción hepática puede desencadenar una acción prolongada. De la misma forma, la ketamina parece no tener un efecto directo sobre la funcionalidad renal, pero la hipotensión inducida por los anestésicos puede comprometer ésta. Los animales con enfermedad renal o post-renal pueden tener un tiempo de recuperación prolongado (Pawson y Forsyth, 2008).

Con respecto a la acción que tiene sobre el músculo esquelético, la ketamina sola puede inducir rigidez muscular intensa y movimientos espontáneos que son reducidos por el uso simultáneo de un sedante. Incrementa la actividad motora, puede observarse hiperreflexia e hipertermia secundaria durante la recuperación luego de su uso sola, y a veces seguida del uso de una combinación de ketamina/benzodiazepina. Por su efecto sobre el tono muscular, la ketamina es un potencial inductor de hipertermia maligna (Pawson y Forsyth, 2008).

Pawson y Forsyth (2008) señalan que otros efectos de la ketamina son:

- Hipersalivación y aumento de las secreciones bronquiales. Para controlar este efecto se ha recomendado la administración simultánea de atropina, discutida por algunos autores debido a que se puede producir taquicardia e incremento de los requerimientos de oxígeno del miocardio.

- Incrementos de la presión intraocular, por lo cual esta droga debería evitarse en animales con glaucoma, heridas penetrantes en el ojo, úlcera corneal profunda o descemetocele.
- Debido a que el ojo permanece abierto puede ocurrir sequedad de la córnea, por lo tanto, se recomienda el uso de un lubricante ocular.

En general, la ketamina proporciona mejor analgesia somática (útil en quemaduras, cirugía traumatológica o cutánea) que visceral, incluso en dosis subclínicas, aunque las limitaciones de la ketamina (rigidez muscular, pobre analgesia visceral, entre otras) explican que no se utilice en forma única, ya que su combinación con otros productos proporciona una anestesia de mayor calidad. Su combinación con benzodiazepinas produce relajación muscular, aunque se considera una mezcla con escaso poder analgésico para casos quirúrgicos, mientras que su uso combinado con α -2 agonistas (por ejemplo, xilacina o medetomidina) aporta una relajación muscular excelente y mejora el grado de analgesia visceral. Otras combinaciones posibles incluyen el uso de opiáceos junto a α -2 agonistas para profundizar aún más la analgesia (Cantalapiedra y Pereira, 2002).

La eliminación de la ketamina es bastante prolongada, por lo que la recuperación tras su administración en dosis altas o tras un uso repetido se puede dilatar, especialmente si se ha administrado vía intramuscular (Laredo y Cantalapiedra 2001).

Gaertner *et al.*, (2008) señalan que la ketamina es utilizada de preferencia en animales de laboratorio debido a:

- Su fácil administración intraperitoneal.
- Relativa seguridad entre los agentes inyectables.

- Propiedades complementarias con otros agentes, lo que permite disminuir la cantidad de anestesia general necesaria.

Pawson y Forsyth (2008), señalan en resumen, que la ketamina debería prohibirse en los siguientes casos:

- Pacientes que sufren de taquicardia pre-existente y en aquellos en que la taquicardia puede ser detrimental.
- Pacientes con el tono simpático elevado, por ejemplo, hipertiroidismo y feocromocitoma.
- Pacientes con cardiomiopatía hipertrófica.
- Pacientes con presión intracraneana elevada (por ejemplo, debido a la presencia de una masa intracraneana o a un trauma encéfalo-craneano).
- Pacientes epilépticos o que se someterán a una mielografía.
- Pacientes con glaucoma, úlcera corneal profunda o descemetocele.
- Pacientes susceptibles a hipertermia maligna.

VARIABLES ANESTESIOLÓGICAS

Las dosis y los tiempos asociados al efecto anestésico general, obtenido con un protocolo, corresponden a valores que varían entre los individuos y tienen importancia por su aplicación en la anestesiología práctica. La dosis de inducción anestésica (D.I.A), expresada como promedio, es un valor de referencia para estimar el margen de seguridad de los fármacos administrados para lograrla. El tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con la dosis de inducción (T.A.D.I.A) permite definir los procedimientos que se pueden realizar con ella. Los procedimientos que exceden del tiempo

proporcionado por la dosis de inducción, requieren de la administración de una anestesia de mantención, idealmente con un gas anestésico administrado por vía inhalatoria mediante máquina de anestesia. Dado que no es frecuente contar con equipo para administrar anestésicos inhalatorios, la alternativa disponible es la administración inyectable de nuevas dosis del anestésico, generalmente el usado en la inducción, que se repite las veces que sea necesario para lograr el tiempo de anestesia quirúrgica requerido. El redosificar vía IV a efecto permite dar la cantidad de fármaco exacta para mantener el nivel de anestesia requerido, y registrar con exactitud la cantidad de anestésico administrado cada vez (Flores y Cattaneo, 2001). Aún cuando esta técnica de mantención ha sido la más usada, faltan estudios que caractericen las dosis de mantención, describan los efectos que producen sobre las variables fisiológicas controladas en anestesia y otros efectos asociados a la redosificación del anestésico en conejos, lo que ha motivado la realización del presente estudio.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características de la anestesia quirúrgica mantenida durante una hora en conejos premedicados con atropina – acepromacina IM, inducidos con ketamina IV y redosificados con ketamina IV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto sobre las variables fisiológicas de la inducción y redosificación con ketamina IV.
2. Describir las variables anestesiológicas obtenidas mediante la inducción y redosificación de ketamina IV.
3. Determinar el grado de asociación, si existiere, entre las dosis de inducción anestésica y el tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con la dosis de inducción.
4. Determinar si existen diferencias en el comportamiento de las variables fisiológicas durante la anestesia entre los individuos observados.
5. Determinar si existen diferencias estadísticamente entre las distintas redosificaciones necesarias para mantener el plano anestésico quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

Se analizaron los registros de las fichas de anestésicas realizadas durante el procedimiento quirúrgico “laparotomía exploratoria y gastrotomía”, correspondiente a uno de los pasos prácticos del curso de Cirugía Veterinaria 2009, cada una a cargo de un grupo de estudiantes de 5º año de la carrera de Medicina Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, bajo la supervisión de la estudiante memorista.

MÉTODO

Para el presente estudio se utilizaron 26 fichas de anestesia. El tamaño de muestra fue obtenido mediante la fórmula de Cochran para detectar una diferencia de 25 unidades con una desviación estándar de 32, un 80% de potencia y un error $\alpha = 5\%$. Para esto, se utilizó el programa InfoStat¹.

Los conejos utilizados en este estudio tenían un riesgo anestésico uno (Flores y Cattaneo, 2001) y provinieron del Servicio de Cirugía de Animales Pequeños de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.

Las fichas fueron seleccionadas de acuerdo a los siguientes criterios:

- Conejos anestesiados con un protocolo compuesto por:
 - Premedicación: atropina, en dosis de 0,04 mg/kg de peso corporal (IM) y acepromacina, en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal (IM).

¹ InfoStat (2004). *InfoStat versión 2004*. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

- Inducción y mantención: ketamina (IV).
- Cirugías de extensión igual o superior a 60 minutos.
- Registro de variables fisiológicas F.C. y F.R. cada cinco minutos y T° cada quince minutos.
- Registro detallado, indicando dosis y hora, de la administración de cada uno de los fármacos utilizados.

Sólo se consideraron los primeros sesenta minutos de anestesia general. Luego de esto, los conejos fueron eutanasiados mediante la inyección intravenosa de Tiopental sódico en dosis de 70 mg/kg.

Descripción de variables fisiológicas

- Frecuencia cardiaca: Definida como la cantidad de latidos por unidad de tiempo, medida mediante auscultación y expresada en latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria: Definida como la cantidad de ciclos de inspiración/expiración por unidad de tiempo, medida mediante la observación de los movimientos costo-abdominales y expresada como respiraciones por minuto.
- Temperatura rectal: Medida mediante el uso de un termómetro digital y expresada en grados Celsius (°C).

Descripción de variables anestesiológicas

- Dosis de inducción anestésica endovenosa (D.I.A): Miligramos de fármaco por kg de peso corporal del individuo, administrados por vía endovenosa, para alcanzar un nivel de anestesia general definido como el momento en el cual el individuo pierde el reflejo de cabeza erguida y

la posición de estación, y no evidencia respuesta al estímulo doloroso quirúrgico. Es la dosis que dará inicio al ensayo controlado.

- Tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con la D.I.A. (T.A._{D.I.A.}): Tiempo de anestesia general obtenido con la D.I.A, expresado en minutos.
- Dosis de redosificación anestésica endovenosa (D.R.A_n): Miligramos de fármaco por kg de peso corporal administrados por vía endovenosa para mantener el nivel de anestesia quirúrgico alcanzado con la D.I.A. El nivel de anestesia quirúrgico es definido como mantención de la ausencia de respuesta al estímulo quirúrgico. La “redosificación” es indicada por signos de respuesta frente al estímulo doloroso (movimiento del paciente) producido por la cirugía. El subíndice “n” corresponde al N° ordinal de la vez que ha sido necesario redosificar el anestésico.
- Número de redosificaciones anestésicas: Número de veces durante la hora de cirugía que fue necesaria la administración del anestésico para mantener el estado de anestesia quirúrgico.
- Dosis anestésica total (D.A.T₆₀): Miligramos de fármaco por kg de peso corporal, administrado por vía endovenosa, para mantener una anestesia general durante sesenta minutos de cirugía mayor.

Método estadístico

Con los datos recolectados para las variables anestésicas y fisiológicas se calcularon el promedio, la desviación estándar (D.E.), el coeficiente de variación (C.V.) y se describieron los valores mínimos y máximos. Posteriormente se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre la D.I.A con T.A._{D.I.A.}. Finalmente, para realizar la comparación de las

redosificaciones y las variables fisiológicas entre tiempos se utilizó el análisis de varianza de Friedman.

Para esto, nuevamente se utilizó el programa InfoStat.

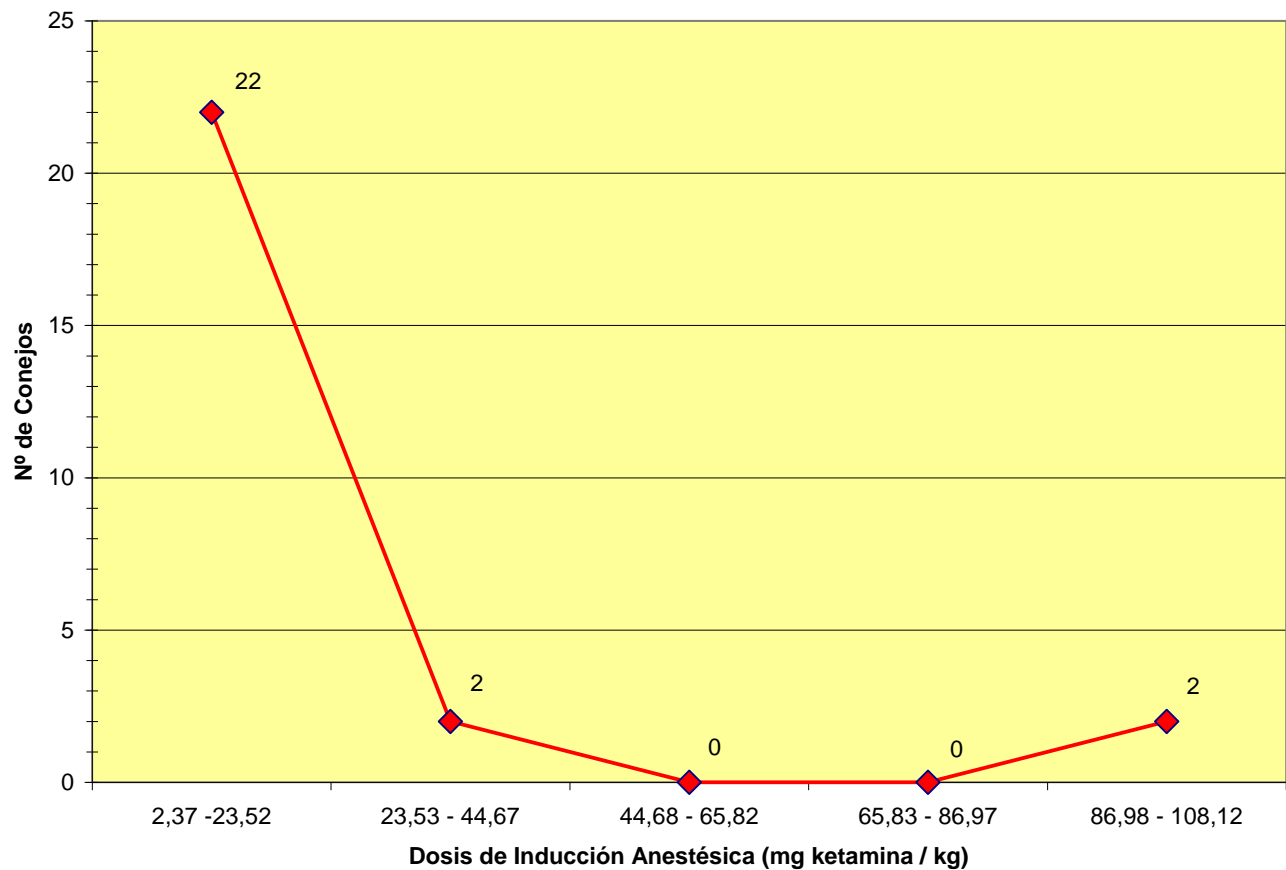
RESULTADOS

Variables anestésicas

La dosis de inducción anestésica (D.I.A) promedio fue de $18,76 \pm 26,53$ mg/kg con un mínimo de 2,38 mg/kg y un máximo de 108,11 mg/kg. Se produjo una gran variabilidad entre individuos, demostrada por el alto coeficiente de variación para esta variable, siendo el mayor valor observado 141,44% (ver gráfico N° 1).

GRÁFICO N° 1

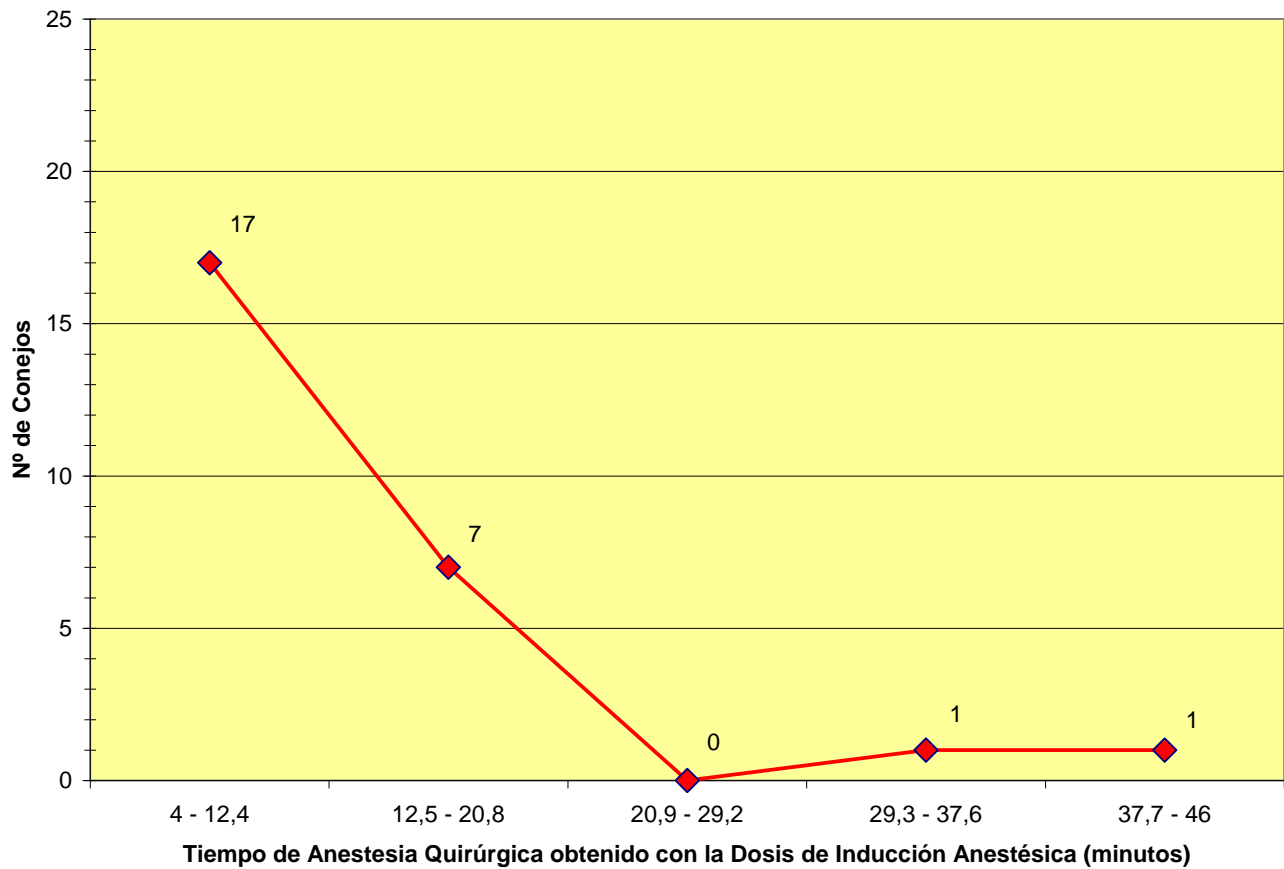
Número de conejos según Dosis de Inducción Anestésica (D.I.A.)



El tiempo de anestesia obtenido con la dosis de inducción anestésica (T.A.D.I.A) fluctuó entre 5 y 45 minutos con un promedio de 11,73 minutos. Para esta variable también existió una gran variabilidad, con un coeficiente de variación de 77,14% (ver gráfico N° 2).

GRÁFICO N° 2

Número de conejos según Tiempo de Anestesia Quirúrgica obtenido con la Dosis de Inducción Anestésica (T.A.D.I.A).



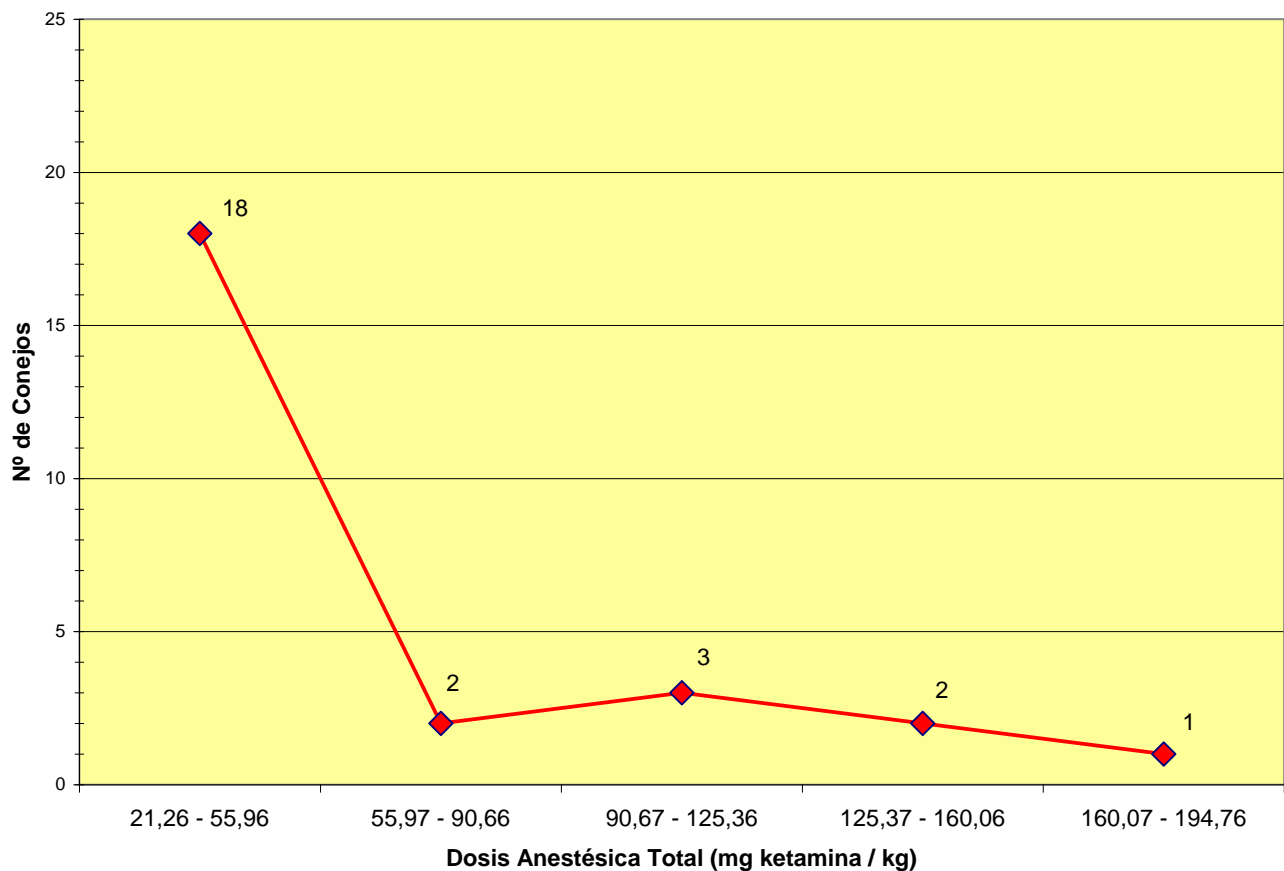
El número de redosificaciones anestésicas tuvo un promedio de 5,35 redosificaciones. Para esta variable el coeficiente de variación fue de 35,86% siendo el de menor valor entre las variables

anestésicas evaluadas, encontrándose individuos que requirieron desde 2 redosificaciones hasta 9 en el caso de 2 conejos.

Con respecto a la **dosis anestésica total (D.A.T)**, su valor promedio fue de 58,46 mg/kg, con un coeficiente de variación de 75,92%, manteniéndose la alta variabilidad observada anteriormente (ver gráfico N° 3).

GRÁFICO N° 3

Número de conejos según la Dosis Anestésica Total (D.A.T.)



El coeficiente de correlación de Spearman entre la D.I.A. y el T.A._{D.I.A.} fue de 0,22 con un valor de $p= 0,27$, no significativo.

Según el análisis de varianza de Friedman y tomando en consideración solamente las tres primeras redosificaciones, no existen diferencias entre éstas, obteniéndose un valor de $p= 0,0910$ (no significativo).

Los valores detallados de las variables anestésicas para los veintiséis conejos se encuentran en la tabla 1.

TABLA N° 1

Variables anestesiológicas (D.I.A., T.A.D.I.A., D.R.A._(n-1), N° de redosificaciones y D.A.T.) para cada una de las cirugías realizadas, promedio, desviación estándar (D.E.), coeficiente de variación (C.V.) y tamaño de muestra (n).

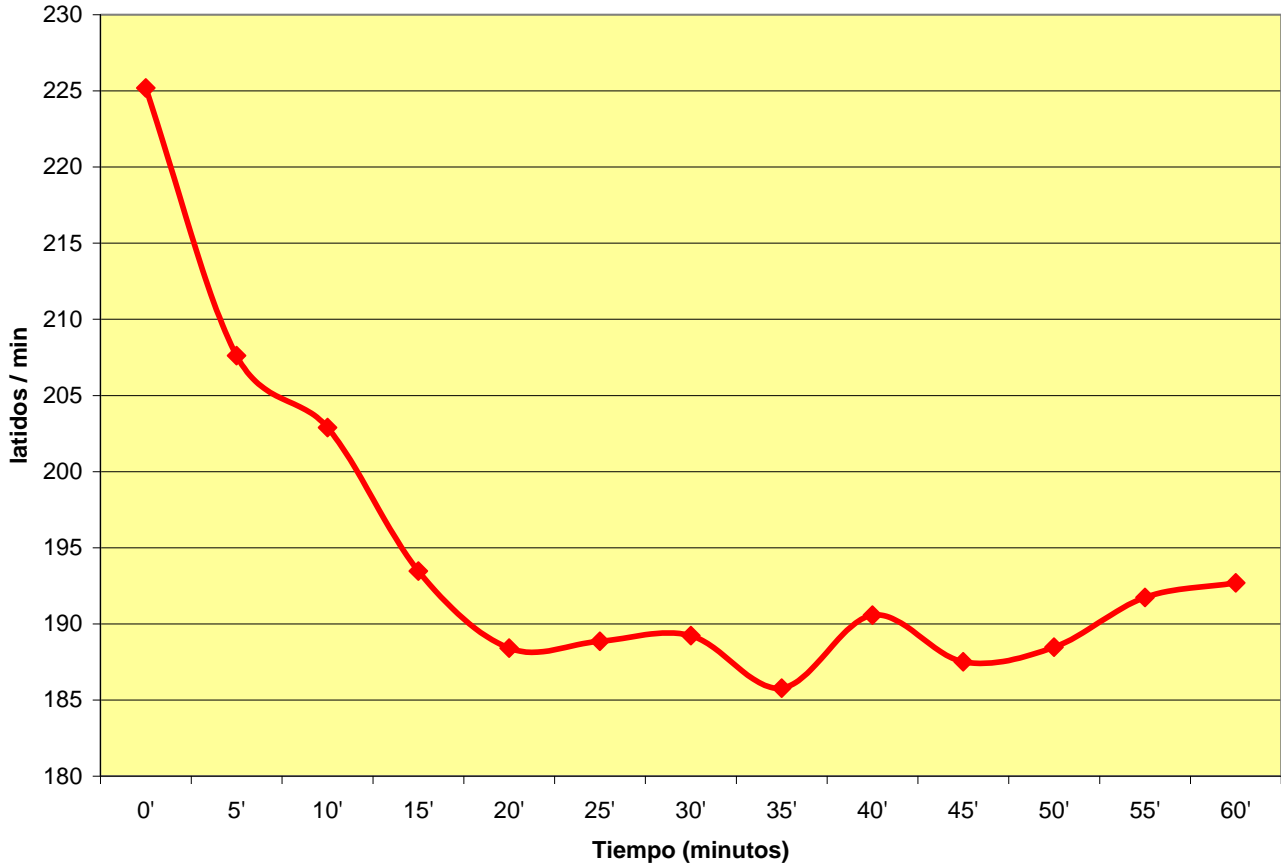
N°	D.I.A. (mg/kg)	T.A.D.I.A. (min)	D.R.A. 1 (mg/kg)	D.R.A. 2 (mg/kg)	D.R.A. 3 (mg/kg)	D.R.A. 4 (mg/kg)	D.R.A. 5 (mg/kg)	D.R.A. 6 (mg/kg)	D.R.A. 7 (mg/kg)	D.R.A. 8 (mg/kg)	D.R.A. 9 (mg/kg)	N° Redosific aciones	D.A.T. (mg/kg)
1	9,09	15	4,55	6,82	2,27	2,27	1,82					5	26,82
2	11,75	5	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90					5	21,27
3	5,00	5	3,75	3,75	1,25	1,25	2,50	2,50	2,50	2,50		8	25,00
4	2,38	5	6,67	15,24	9,52	4,76	4,76	4,76	2,38			7	50,48
5	100,00	15	23,68	10,53	15,79	26,32	15,79	2,63				6	194,74
6	9,00	10	3,00	7,50	2,50	2,50						4	24,50
7	4,76	15	2,38	2,38	7,14	11,90	4,76					5	33,33
8	40,77	5	5,38	5,38	1,54	1,92	1,54	1,54				6	58,08
9	15,38	5	2,56	5,13	2,56	5,13	5,13	2,56	2,56			7	41,03
10	20,69	5	3,45	6,90	6,90	10,34	27,59	34,48				6	110,34
11	8,70	15	2,17	4,35	2,17	2,17	2,17					5	21,74
12	108,11	30	10,81	10,81	10,81							3	140,54
13	4,00	10	2,00	8,00	10,40	2,00	2,00					5	28,40
14	5,88	5	5,88	2,35	5,88	8,82	4,71	16,47	5,88	4,71		8	60,59
15	5,26	15	5,26	5,26	5,26	10,53	10,53	5,26	5,26			7	52,63
16	9,14	5	8,57	11,43	4,57							3	33,71
17	31,88	45	6,25	12,50								2	50,63
18	17,14	10	34,29	17,14	11,43	11,43						4	91,43
19	7,50	10	2,50	7,50	5,00	10,00	2,50					5	35,00
20	5,77	5	5,77	7,69	3,85	7,69						4	30,77
21	7,69	10	10,26	12,82								2	30,77
22	10,53	20	10,53	17,54	5,26	3,51						4	47,37
23	10,00	10	3,33	6,67	9,67	3,33	2,00					5	35,00
24	14,94	15	5,06	5,06	15,19	7,59	15,19	5,06	12,66	35,44	27,85	9	144,05
25	12,41	5	3,45	6,90	13,79	13,79	6,90	13,79	6,90	6,90	6,90	9	91,72
26	10,00	10	5,00	5,00	5,00	10,00	5,00					5	40,00
Promedio	18,76	11,73	6,86	7,94	6,65	7,24	6,49	8,91	5,45	12,39	17,37	5,35	58,46
D.E.	26,53	9,05	7,17	4,36	4,43	5,84	6,84	10,30	3,67	15,48	14,81	1,92	44,38
C.V.	141,44	77,14	104,49	54,86	66,66	80,77	105,41	115,68	67,31	124,94	85,28	35,86	75,92
n	26	26	26	26	24	22	18	10	7	4	2	26	26

Variables fisiológicas

Con respecto a la frecuencia cardiaca basal, ésta tuvo un valor promedio de $225 \pm 40,74$ latidos por minuto. Por lo general pudo observarse que a medida que transcurrió el tiempo de cirugía, se produjo una disminución de esta frecuencia, la que posteriormente se elevó y finalmente alcanzó un valor promedio de $193 \pm 25,62$ latidos por minuto a los 60 minutos de cirugía (ver gráfico N° 4). El análisis de varianza de Friedman mostró que existieron diferencias significativas entre los valores de frecuencia cardiaca a distintos tiempos (T_n) con un valor de $p < 0,0001$. Para esta variable T_0 resultó igual a T_5 pero diferente a todos los demás; T_5 resultó igual T_0 y T_{10} pero diferente a todos los demás; T_{10} fue diferente a T_0 y T_{25} pero igual a todos los demás; T_{60} , T_{40} , T_{15} , T_{30} , T_{35} , T_{50} , T_{20} , T_{55} y T_{45} resultaron diferentes a T_0 y T_5 pero igual a todas las demás; finalmente, T_{25} resultó diferente a T_0 , T_5 y T_{10} pero igual a todas las demás, según una prueba a posteriori que comparó las mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos. Para mayor claridad ver tabla N° 5.

GRÁFICO N° 4

Comportamiento de la variable Frecuencia Cardiaca durante los sesenta minutos de cirugía.

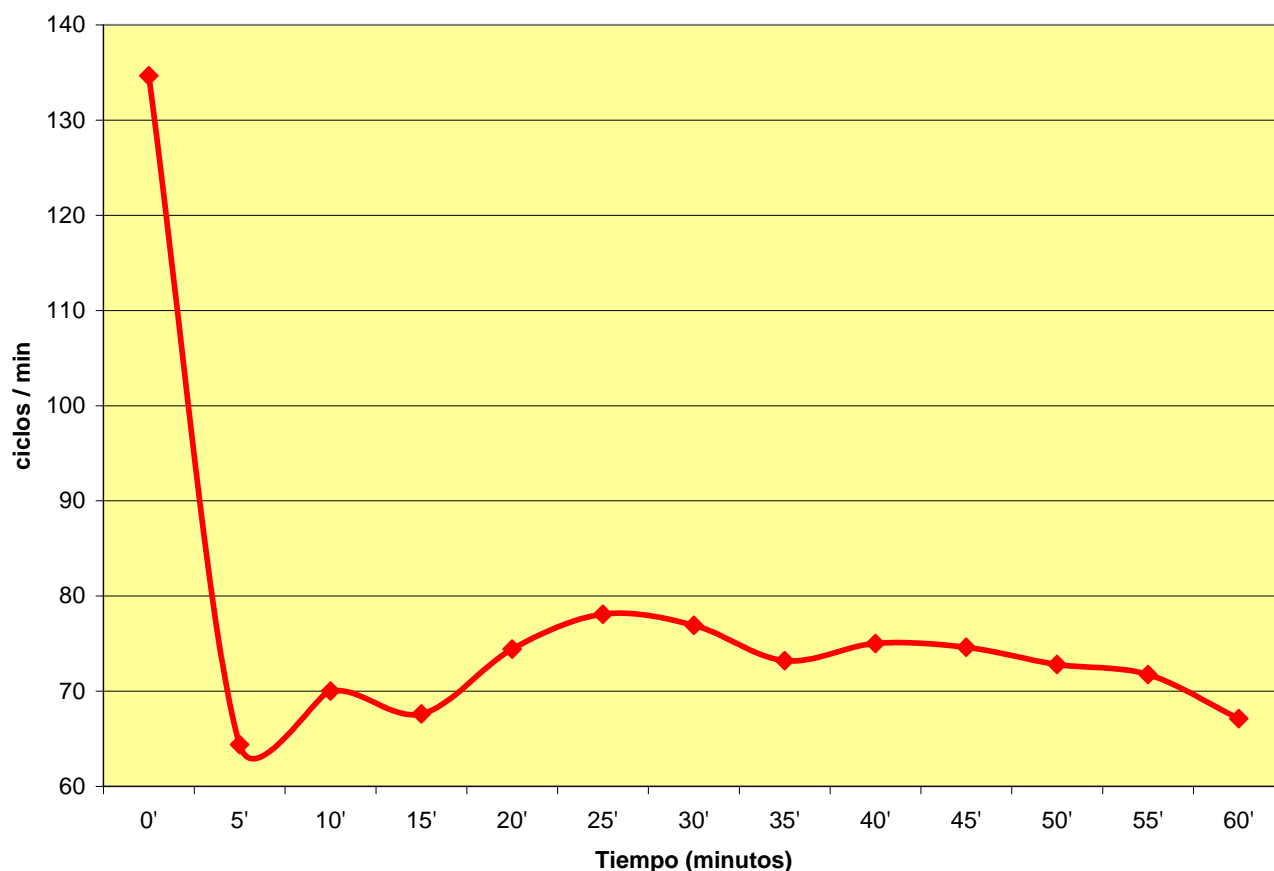


Para la frecuencia respiratoria el valor basal promedio fue de 135 ciclos por minuto. En forma similar a lo que ocurre con la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria comenzó a disminuir, luego se produjo una leve alza, para posteriormente disminuir nuevamente, alcanzando un valor promedio de 67 ciclos por minuto a los 60 minutos de cirugía (ver gráfico N° 5). El análisis de varianza de Friedman mostró que en este caso también existieron diferencias significativas de la variable en relación al tiempo (T_n), encontrándose un valor de $p < 0,0001$. En este caso, T_0 resultó distinto a todos los demás tiempos; T_{25} fue igual a T_{45} , T_{40} , T_{50} , T_{30} , T_{20} y T_{35} pero distinto a los demás; T_{45} y T_{40} fueron iguales a

T₂₅, T₅₀, T₃₀, T₂₀, T₃₅ y T₁₅ pero distintos a los demás; T₅₀ fue igual a T₂₅, T₄₅, T₄₀, T₃₀, T₂₀, T₃₅, T₁₅, T₅ y T₅₅ pero distinto a T₀, T₁₀ y T₆₀; T₃₀ fue distinto a T₀ y T₆₀ pero igual a todos los demás; T₂₀ y T₃₅ fueron distintos a T₀ pero iguales a todos los demás; T₁₅ fue distinto a T₀ y T₂₅ pero igual a todos los demás; T₅ y T₅₅ fueron distintos a T₀, T₂₅, T₄₅ y T₄₀ pero iguales a los demás; T₁₀ fue igual a T₃₀, T₂₀, T₃₅, T₁₅, T₅, T₅₅, T₆₀ pero distintos a los demás; finalmente, T₆₀ fue igual a T₂₀, T₃₅, T₁₅, T₅, T₅₅ y T₁₀ pero distintos a los demás según una prueba a posteriori de comparación de mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos. Para mayor claridad ver tabla N° 6.

GRÁFICO N° 5

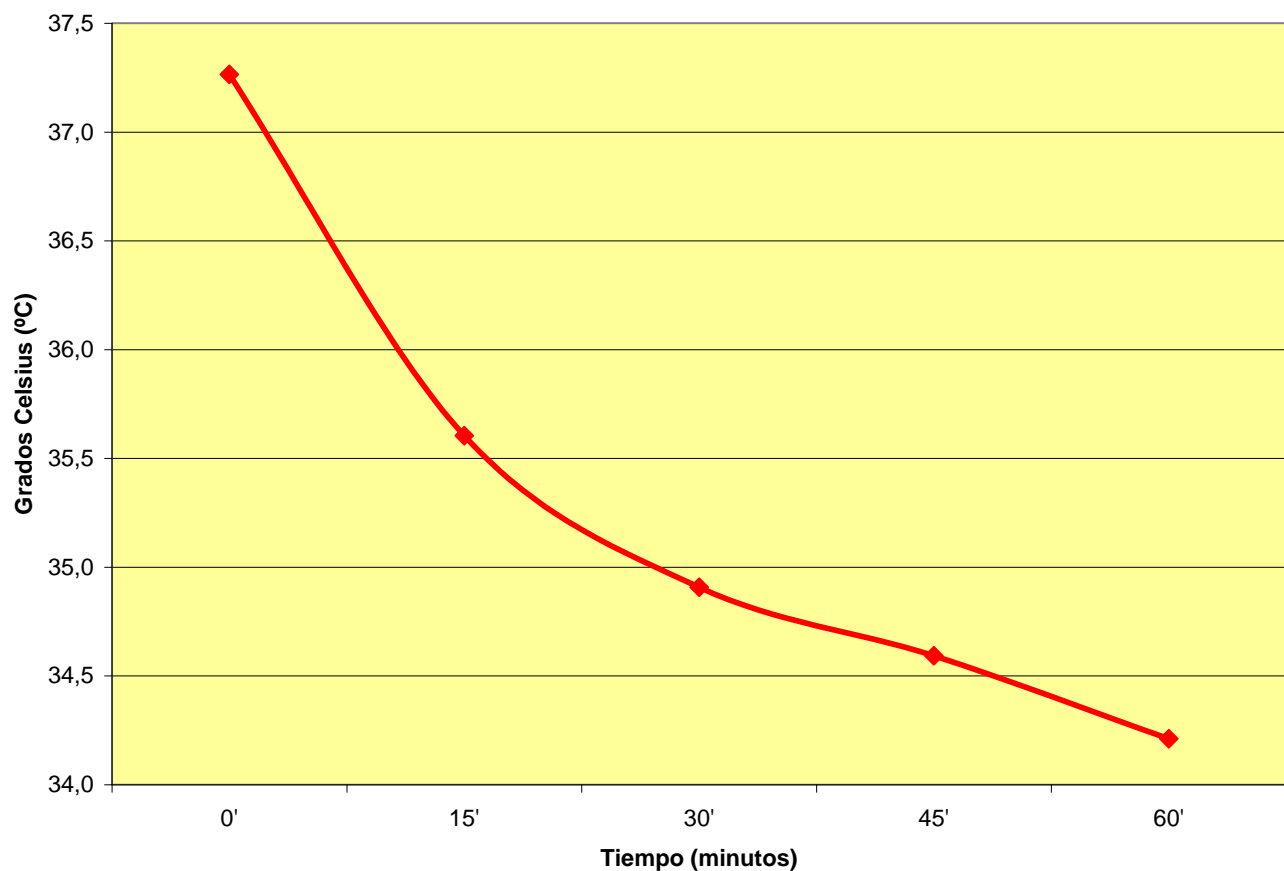
Comportamiento de la variable Frecuencia Respiratoria durante los sesenta minutos de cirugía.



Para la temperatura el valor basal fue de 37,3° C alcanzando a los 60 minutos de cirugía 34,2° C. Esta variable fue la que tuvo la menor variabilidad entre los individuos con un coeficiente de variación de 3,84% (ver gráfico N° 6). Finalmente, el análisis de varianza de Friedman mostró que existieron diferencias significativas para esta variable con un valor de $p < 0,0001$. En este caso, todos los tiempos (T_n) fueron distintos entre sí según una prueba a posteriori de comparación de mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos. Para mayor detalle ver tabla N° 7.

GRÁFICO N° 6

Comportamiento de la variable Temperatura durante los sesenta minutos de cirugía.



Los detalles de los valores observados y calculados para las variables fisiológicas se encuentran en las tablas 2, 3 y 4.

TABLA N° 2

Promedio, desviación estándar (D.E.) y coeficiente de variación (C.V.) de la frecuencia cardiaca para cada una de las mediciones realizadas durante las veintiséis cirugías muestreadas.

	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'
Promedio	225	208	203	193	188	189	189	186	191	188	188	192	193
D.E.	40,74	39,58	36,83	39,24	36,28	34,91	34,14	35,09	33,77	32,29	28,80	31,90	25,62
C.V.	18,09	19,07	18,15	20,28	19,26	18,49	18,04	18,89	17,72	17,22	15,28	16,64	13,30

TABLA N° 3

Promedio, desviación estándar (D.E.) y coeficiente de variación (C.V.) de la frecuencia respiratoria para cada una de las mediciones realizadas durante las veintiséis cirugías muestreadas.

	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'
Promedio	135	64	70	68	74	78	77	73	75	75	73	72	67
D.E.	39,72	18,14	26,38	19,21	30,42	25,50	27,43	21,55	28,91	21,49	19,10	23,62	18,88
C.V.	29,50	28,17	37,68	28,42	40,89	32,66	35,65	29,44	38,55	28,80	26,23	32,93	28,13

TABLA N° 4

Promedio, desviación estándar (D.E.) y coeficiente de variación (C.V.) de la temperatura para cada una de las mediciones realizadas durante las veintiséis cirugías muestreadas.

	0'	15'	30'	45'	60'
Promedio	37,3	35,6	34,9	34,6	34,2
D.E.	1,05	1,23	1,31	1,36	1,32
C.V.	2,81	3,45	3,75	3,95	3,84

TABLA N° 5

Prueba de mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos para la variable Frecuencia Cardíaca.

Minima diferencia significativa entre suma de rangos (48,965)

Tratamiento	Suma (Ranks)	Media (Ranks)	n															
T25	133,00	5,54	24	A														
T45	143,50	5,98	24	A	B													
T55	146,00	6,08	24	A	B	C												
T20	148,50	6,19	24	A	B	C	D											
T50	150,50	6,27	24	A	B	C	D	E										
T35	151,00	6,29	24	A	B	C	D	E	F									
T30	154,50	6,44	24	A	B	C	D	E	F	G								
T15	160,00	6,67	24	A	B	C	D	E	F	G	H							
T40	163,00	6,79	24	A	B	C	D	E	F	G	H	I						
T60	171,00	7,13	24	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J					
T10	189,00	7,88	24		B	C	D	E	F	G	H	I	J	K				
T5	231,50	9,65	24												K	L		
T0	242,50	10,10	24															L

Letras distintas indican diferencias significativas (p <= 0,050)

TABLA N° 6

Prueba de mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos para la variable Frecuencia Respiratoria.

Minima diferencia significativa entre suma de rangos (43,113)

Tratamiento	Suma(Ranks)	Media(Ranks)	n															
T60	104,50	4,98	21	A														
T10	108,50	5,17	21	A	B													
T55	115,00	5,48	21	A	B	C												
T5	115,50	5,50	21	A	B	C	D											
T15	126,00	6,00	21	A	B	C	D	E										
T35	139,00	6,62	21	A	B	C	D	E	F									
T20	147,00	7,00	21	A	B	C	D	E	F	G								
T30	150,50	7,17	21		B	C	D	E	F	G	H							
T50	153,50	7,31	21			C	D	E	F	G	H	I						
T40	159,00	7,57	21					E	F	G	H	I	J					
T45	163,00	7,76	21						E	F	G	H	I	J	K			
T25	173,00	8,24	21							F	G	H	I	J	K	L		
T0	256,50	12,21	21															M

Letras distintas indican diferencias significativas(p<- 0,050)

TABLA N° 7

Prueba de mínimas diferencias significativas entre sumas de rangos para la variable Temperatura.

Minima diferencia significativa entre suma de rangos (10,466)

Tratamiento	Suma(Ranks)	Media(Ranks)	n															
T60	34,00	1,31	26	A														
T45	56,00	2,15	26		B													
T30	73,50	2,83	26			C												
T15	99,50	3,83	26							D								
T0	127,00	4,88	26															E

Letras distintas indican diferencias significativas(p<- 0,050)

DISCUSIÓN

Para la gran mayoría de las variables anestesiológicas se presentó una gran heterogeneidad, reflejada en los altos coeficientes de variación. Si se toma en consideración que los sujetos experimentales presentaban características físicas similares (misma condición corporal y riesgo anestésico); esta variabilidad podría explicarse por las características intrínsecas de cada individuo. Sin embargo, cabe considerar la inexperiencia de los anestesistas dentro de los factores que pudieran haber influido en las diferencias encontradas para la D.I.A., T.A.D.I.A., D.R.A._n, D.A.T. y N° de redosificaciones, debido a que la mantención de los reflejos durante las anestesis realizadas con anestésicos disociativos, dificulta la evaluación objetiva de la profundidad del plano anestésico (Cantalapiedra y Pereira, 2002; Lin, 1999; Sumano y Ocampo, 1997).

Al evaluar el T.A.D.I.A. en conjunto con la D.I.A., se pudo observar que no se presentó una asociación entre ambas, ya que el valor de p para la correlación de Spearman fue mayor a 0,05 (ver resultados). Aquellos individuos inducidos con una mayor cantidad de fármaco no presentaron los T.A.D.I.A. más prolongados. De esta manera, nuevamente fue la variabilidad individual aquella que determinó el tiempo de mantención anestésica, lo cual dificultó establecer un tiempo definido de anestesia durante el cual llevar a cabo un procedimiento quirúrgico.

Pese a la amplia variabilidad aparente en las D.R.A._n, de acuerdo a los resultados del análisis de varianza de Friedman, realizado entre las primeras tres redosificaciones, no existieron diferencias significativas entre éstas. No se pudieron incorporar las siguientes redosificaciones debido al menor número de individuos que necesitaron de éstas.

En relación con las variables fisiológicas, la frecuencia cardíaca se mantuvo, en promedio, dentro del rango para la especie, (ver anexo N° 1) de acuerdo a los valores publicados por Raggi y Thénot (1999) durante todo el tiempo evaluado. Esto concuerda con lo expresado por Pawson y Forsyth (2008) quienes plantean que la ketamina tiene leves efectos depresores directos sobre el miocardio, mientras que produce una estimulación simpática indirecta que predomina en individuos sanos causando incluso una leve taquicardia.

La frecuencia respiratoria basal, en promedio se presentó elevada para los valores descritos por Raggi y Thénot (1999) (ver anexo N° 1). Esto podría atribuirse a los efectos que el estrés de la manipulación tuvo sobre estos conejos. Cabe resaltar que en algunos conejos evaluados se presentó un patrón de respiración apneústica una vez que entraron en un plano de anestesia quirúrgico, lo cual no perjudicó el desarrollo de las cirugías. Esto concuerda con lo descrito por Flores y Cattaneo (2001), Pawson y Forsyth (2008) y Gaertner *et al.* (2008).

En el caso de la temperatura, siempre se mantuvo por debajo de los valores de referencia para la especie, lo cual es atribuible a la exposición visceral y consecuente evaporación de líquidos corporales, en conjunto con el efecto vasodilatador e hipotalámico de la acepromacina (Pawson, 2008).

Al analizar las variables fisiológicas mediante la prueba de Friedman, considerando el tiempo, las tres variables mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). De esta forma, el tiempo de anestesia influye significativamente sobre las variables fisiológicas.

Finalmente, cabe resaltar la escasez de estudios sobre mantención de anestesia quirúrgica con ketamina en conejos. En esa línea sería interesante realizar nuevos estudios que incorporen la recuperación de los individuos anestesiados.

CONCLUSIÓN

- Se presentó una gran heterogeneidad en los resultados para todas las variables anestesiológicas en estudio. Hace falta desarrollar nuevos estudios bajo condiciones controladas que permitan acotar el error experimental.
- No existe asociación estadística entre la dosis utilizada para inducir anestesia (D.I.A.) y el tiempo de anestesia quirúrgica obtenido con esta dosis (T.A.D.I.A.), por este motivo, se debe estar en permanente alerta ante cualquier evidencia en la pérdida de la profundidad del plano anestésico quirúrgico para redosificar.
- La anestesia con ketamina en individuos con un riesgo anestésico uno, no produce mayores variaciones en la función cardiaca, viéndose más afectada la función respiratoria. Esto concuerda con estudios anteriores realizados sobre esta materia.
- No existen diferencias estadísticas entre las redosificaciones analizadas. De esta forma, estudios posteriores podrían intentar determinar una dosis estándar de mantención en conejos.
- El tiempo de anestesia induce cambios estadísticamente significativos en los valores de las variables fisiológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- **ABOU-MADI, N.** 2006. Anesthesia and Analgesia of Small Mamals. **In:** Gleed, R.; Ludders, J. Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. [En línea] New York, USA. <http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/aboutmadi/chapter.asp?LA=1> [consulta: 06-06-2009]
- **AESCHBACHER, G.** 1995. Rabbit Anesthesia. Compendium on Continuing Education for Practicing Veterinarian. 17:1004-1011.
- **ARMITAGE-CHAN, E.** 2008. Anesthesia and Analgesia in Dogs and Cats. **In:** Fish, R.; Danneman, P.; Brown, M.; Karas, A. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2ª ed. Elsevier. USA. 365-384.
- **CABALLERO, E.; AHUMADA, F.** 2002. SNC. Fármacos tranquilizantes. **In:** Botana, L.; Landoni, F.; Martín-Jiménez, T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, España. 158-168.
- **CANTALAPIEDRA, A.; PEREIRA, J.** 2002. SNC. Anestésicos generales inyectables. **In:** Botana, L.; Landoni, F.; Martín-Jiménez, T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, España. 195-207.
- **FLORES, E.; CATTANEO, G.** 2000. Técnicas Anestésicas Inyectables de Uso Actual I: Premedicación y Sedación. Monografías de Medicina Veterinaria. 20(2): 34-48.
- **FLORES, E.; CATTANEO, G.** 2001. Técnicas Anestésicas Inyectables de Uso Actual II: Anestésicos Inyectables. Monografías de Medicina Veterinaria. 21(1): 40-54.
- **GAERTNER, D.; HALLMAN, T.; HANKENSON, C.; BATCHELDER, M.** 2008. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents. **In:** Fish, R.; Danneman, P.; Brown, M.; Karas, A. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2ª ed. Elsevier. USA. 239-297.
- **HARCOURT-BROWN, F.** 2005. Anaesthesia and Analgesia in Rabbits. **In:** 56th Congresso Internazionale Multisala SCIVAC. Rimini, Italia. 1st-3rd Junio, 2007. Scivac. 1-3.

- **HUERKAMP, M.J.** 1995. Anesthesia and postoperative management of rabbits and pocket pets. **In:** Bonagura, J.D.; Kirk, R.W. Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. 12^a ed. WB Saunders Company. Philadelphia, USA. 1322-1327.

- **KLEINZ, M., SPENCE, I.** 2008. The Pharmacology of the Autonomic Nervous System. **In:** Maddison, J.; Paje, S.; Church, D. Small Animal Clinical Pharmacology. 2^a ed. Elsevier. 59-82

- **LAFORÉ, E.** 2004. Evaluación de la Anestesia Inducida usando como Preanestésico Clorhidrato de Xilazina (Dormi-xyl^(R) 2) más Clorhidrato de Ketamina (Ket-A-100^(R)) en Caninos. [En línea] Lima, Perú. <
<http://www.agrovetmarket.com/ShowContentUI.aspx?.language=1&.content=17>>
 [consulta: 06-06-2009]

- **LAREDO, F.; CANTALAPIEDRA, A.** 2001. Técnicas de anestesia general inyectable TIVA. [En línea] Consulta Difus. Vet. 9, (77): 51-61. <
<http://www.anestesiatambienexiste.org/Archivos/TIVA.pdf>> [consulta: 06-06-2009].

- **LAWTON, M.** 2005. Anaesthesia and Perioperative Techniques in Small Mammals Part 1. The North American Veterinary Conference NAVC. Orlando, Florida. 8-12, Enero, 2005. NAVC. 1332-1334.

- **LEMKE, K.** 1999. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. **In:** Thurmon, J.; Tranquilli, W.; Benson, G. Essentials of Small Animal Anesthesia & Analgesia. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 141- 150.

- **LIN, H.C.** 1999. Dissociative Anesthetics **In:** Thurmon, J.; Tranquilli, W.; Benson, G. Essentials of Small Animal Anesthesia & Analgesia. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 141-151.

- **LIPMAN, N.; MARINI, R.; FLECKNELL, P.** 2008. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. **In:** Fish, R.; Danneman, P.; Brown, M.; Karas, A. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2^a ed. Elsevier. USA. 299-333.

- **MEYER, R.; FISH, R.** 2008, Sedatives and Tranquilizers. **In:** Fish, R.; Danneman, P.; Brown, M.; Karas, A. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2^a ed. Elsevier. USA. 27-82.

- **MONTEAGUDO, E.** 2002. SNA. Agonistas y antagonistas muscarínicos. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. **In:** Botana, L.; Landoni, F.; Martín-Jimenez, T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, España. 107-115.

- **MUSTOLA, S.; RORARIUS, M.; BAER, G.; ROSENBERG, P.; SEPPÄLÄ, T.; HARMOINEN, A.** 2000. Potency of Propofol, Thiopentone and Ketamine at Various Endpoints in New Zealand White Rabbits. *Lab. Anim.* 34: 36-45.

- **PAWSON, P.** 2008. Sedatives. **In:** Maddison, J.; Paje, S.; Church, D. *Small Animal Clinical Pharmacology.* 2ª ed. Elsevier. 113-125.

- **PAWSON, P.; FORSYTH, S.** 2008. Anesthetics Agents. **In:** Maddison, J.; Paje, S.; Church, D. *Small Animal Clinical Pharmacology.* 2ª ed. Elsevier. 83-112.

- **RAGGI, L.; THÉNOT, M.** 1999. Conejo. **In:** Fisiología y Terapéutica para la Clínica de Pequeños Mamíferos y Reptiles. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile. 41-57.

- **SEDGWICK, C.** 1988. Anestesia para conejos y roedores. **In:** Kirk, R.W. *Terapéutica Veterinaria: Práctica Clínica en Especies Pequeñas.* 4ª ed. Editorial Continental. México. 705-709.

- **SUMANO, H.; OCAMPO, L.** 1997. *Farmacología Veterinaria.* 2ª Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México D.F., México. 680 p.

- **VILLAREJO-DIAZ, M.** 1985. Mecanismos de Acción de la Anestesia General. [En línea] *Rev. Mex. Anest.* 8, (1): 35-44. <<http://www.comexan.com.mx/revista/anteriores/1985/num1/mecanismos.pdf>> [consulta: 11-12-2009].

ANEXO N° 1

Valores fisiológicos de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura para el conejo doméstico (extraído de Raggi y Thénot (1999) “Fisiología y Terapéutica para la Clínica de Pequeños Mamíferos y Reptiles”).

Temperatura (°C)	38 – 40
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	279 (130 -325)
Frecuencia respiratoria (movimientos /min)	53 (30 -60)