

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



“Anestesia general con la combinación de Midazolán, Ketamina y Fentanilo en  
ovinos Corriedale (*Ovis aries*).”

**TESIS**

**PRESENTADA POR:**

**Bach. : LLANQUI QUISPE GABY JAKELYN**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**PUNO – PERÚ**

**2017**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TESIS**

**“Anestesia general con la combinación de Midazolam, Ketamina y Fentanilo en ovinos Corriedale (*Ovis aries*).”**

PRESENTADO POR EL BACHILLER:  
 LLANQUI QUISPE GABY JAKELYN

PARA REALIZAR EL INFORME DE INVESTIGACIÓN Y OPTAR EL TÍTULO  
 PROFESIONAL DE:

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

APROBADA POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE :   
 Mg. Sc. ABIGAIL TERESA DE LA CRUZ PÉREZ

PRIMER MIEMBRO :   
 MVZ. HARNOLD SEGUNDO PORTOCARRERO PRADO

SEGUNDO MIEMBRO :   
 Mg. Sc. URIEL SANTIAGO MARCA CHOQUE

DIRECTOR/ASESOR :   
 DR. CIRÓ MARINO TRAVERSO ARGUEDAS

PUNO – PERÚ

2017

**Área: Sanidad animal**  
**Tema: Farmacología**

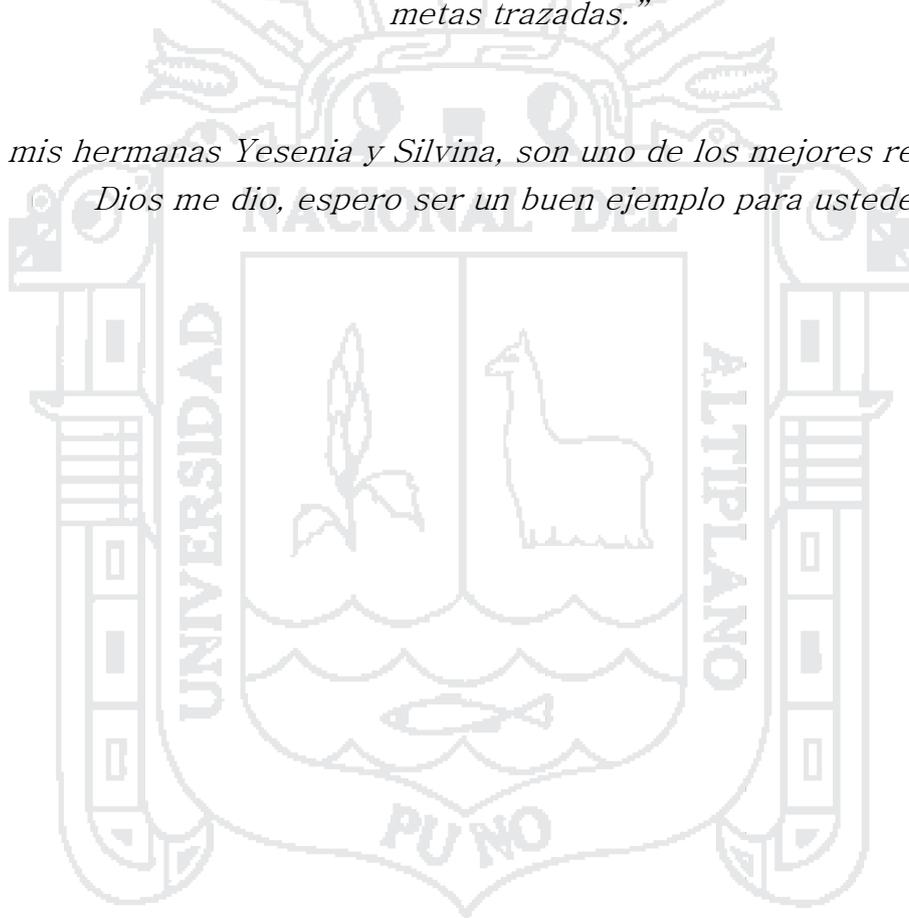
## DEDICATORIA

A Dios por guiar mis pasos.

*“A mis padres Eloy y Domitila por su ejemplo de superación, apoyo incondicional y motivación incesante por lograr mis anhelos profesionales, por su esfuerzo diario para que sus hijos cumplan sus metas trazadas.”*

*A mis hermanas Yesenia y Silvina, son uno de los mejores regalos que Dios me dio, espero ser un buen ejemplo para ustedes.*

**GJLLQ.**



## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional del Altiplano en especial a la FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA, por permitir mi formación profesional.*

*A la plana de docentes de la FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA, por sus acertadas enseñanzas.*

*Al Dr. Ciro Marino Traverso director de tesis mi sincero agradecimiento por su guía, por su acertada dirección en la ejecución y redacción del presente trabajo de investigación.*

*A los miembros del jurado, Mg. Sc. Abigail De la Cruz Pérez, MVZ. Harnold Segundo Portocarrero Prado y Mg. Sc. Uriel Santiago Marca Choque por las correcciones y sugerencias realizadas en el presente trabajo de investigación.*

*A la Dra. Mery Aliaga Tapia, por su tiempo y gran ayuda en la ejecución del proyecto.*

*A mis compañeras y amigas Leydi, Analy, Nora, Vilma, Maricruz, Esperanza, y Virginia, por su apoyo incondicional en la ejecución del presente trabajo de investigación.*

*Finalmente mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra manera ayudaron para la realización del presente trabajo.*

**GJLLQ.**

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE TABLAS .....	ix
RESUMEN .....	x
ABSTRACT .....	xi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
2.1. Sistema nervioso central.....	3
2.1.1. Cerebro posterior.....	3
2.1.2. El cerebro medio.....	4
2.1.3. El cerebro anterior.....	4
2.2. Neurotransmisores del sistema nervioso central.....	7
2.2.1. Glutamato.....	7
2.2.2. Glicina.....	7
2.2.3. El ácido gamma aminobutírico.....	8
2.3. Anestesia general.....	8
2.3.1. Anestesia asociada.....	9
2.4. Monitorización anestésica.....	9
2.4.1. Monitorización del sistema nervioso central.....	10
2.4.2. Monitorización de las constantes fisiológicas.....	13
2.5. Periodos de la anestesia.....	15
2.5.1. Inducción de la anestesia.....	15
2.5.2. Mantenimiento o latencia de la anestesia.....	16
2.5.3. Recuperación anestésica.....	17
2.6. Preparación del paciente para la anestesia.....	18
2.6.1. Manejo del paciente.....	18

2.6.2.	Ayuno.....	18
2.6.3.	Medicación preanestésica.....	19
2.7.	Anestesia.....	19
2.7.1.	Anestésicos disociantes.....	19
2.8.	Sistema de analgesia central.....	20
2.9.	Farmacología del protocolo anestésico.....	20
2.9.1.	Midazolam.....	20
2.9.2.	Ketamina.....	26
2.9.3.	Fentanilo.....	32
2.10.	Farmacocinética relacionada al sexo.....	33
2.10.1.	Efecto corporal.....	34
2.10.2.	Efecto hormonal.....	35
2.11.	Antecedentes.....	37
III.	MATERIALES Y METODOS.....	42
3.1.	Ubicación.....	42
3.1.1.	Lugar de estudio.....	42
3.2.	Material experimental.....	42
3.2.1.	Animales.....	42
3.2.2.	Fármacos.....	43
3.2.3.	Equipo y material clínico.....	43
3.3.	Metodología.....	44
3.3.1.	Pre anestesia.....	44
3.3.2.	Anestesia.....	45
3.3.3.	Recuperación.....	47
3.3.4.	Determinación de las constantes clínicas.....	47
3.4.	Diseño estadístico.....	47
IV.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	49

4.1. PERIODOS DE LA ANESTESIA GENERAL CON LA COMBINACIÓN DE MIDAZOLAN, KETAMINA Y FENTANILO EN OVINOS CORIEDALE.....	49
4.1.1. periodo de inducción.....	49
4.1.2. Periodo de latencia.....	55
4.1.3. Periodo de recuperación.....	61
4.2. MONITORIZACIÓN DE LAS CONSTANTES CLÍNICAS EN ANESTESIA GENERAL CON LA COMBINACIÓN DE MIDAZOLAN, KETAMINA Y FENTANILO EN OVINOS CORRIEDALE. ....	66
4.2.1. Frecuencia respiratoria.....	66
4.2.2. Frecuencia cardíaca.....	72
4.2.3. Temperatura corporal.....	77
V. CONCLUSIONES.....	82
VI. RECOMENDACIONES.....	84
VII. REFERENCIAS.....	85
ANEXOS.....	93

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<i>Figura 1: Tiempos del periodo de inducción en segundos, en ovinos corriedale según dosis y sexo. ....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 2: Tiempos del periodo de latencia en minutos, en ovinos corriedale según dosis y sexo. ....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 3: Tiempos del periodo de recuperación en minutos, en ovinos corriedale según dosis y sexo. ....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 4: Frecuencia respiratoria por minuto, en ovinos corriedale según dosis, sexo y periodos. ....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 5: Frecuencia cardiaca por minuto, en ovinos corriedale según dosis, sexo y periodos. ....</i>	<i>72</i>
<i>Figura 6: Temperatura corporal, en ovinos corriedale según dosis, sexo y periodos. ....</i>	<i>78</i>

**ÍNDICE DE TABLAS**

<i>Tabla 1: Distribución de los animales según sexo y dosis. ....</i>	<i>43</i>
<i>Tabla 2: Tiempos del periodo de inducción (segundos) de anestesia general, con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos corriedale. ....</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 3: Tiempos del periodo de latencia (minutos) de anestesia general, con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos corriedale. ....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 4: Tiempos del periodo de recuperación (minutos) de anestesia general, con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos corriedale. ....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 5: Frecuencia respiratoria por minuto según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale. ....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 6: Frecuencia cardíaca por minuto según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale. ....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 7: Temperatura corporal según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale. ....</i>	<i>77</i>

## RESUMEN

El trabajo se realizó en la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano – Puno, con animales procedentes del Centro de Investigación y Producción Carolina de la FMVZ – UNA – Puno, el objetivo fue determinar los tiempos para los periodos de inducción, latencia y recuperación del efecto anestésico con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo a diferente sexo y dosis, en ovinos corriedale, y evaluar las constantes clínicas en los periodos pre inducción, latencia y recuperación del efecto anestésico de la combinación midazolán, ketamina y fentanilo a diferente sexo y dosis en ovinos corriedale, para la cual se evaluaron 20 ovinos adultos de la raza corriedale aparentemente sanos. Los animales se dividieron en 4 grupos (5 machos, 5 hembras para la D1 y 5 machos, 5 hembras para la D2), las dosis estudiadas fueron; D1 (0.45 mg/kg Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg Clorhidrato de Ketamina y 0.04 mg/kg de fentanilo) y D2 (0.5 mg/kg Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg Clorhidrato de Ketamina y 0.06 mg/kg de fentanilo). El tiempo de inducción para la D1 dio valores de 50.80 segundos para hembras y 47,80 segundos para machos, para la D2 fue de 58,80 segundos para hembras y 51,40 segundos para machos. Referente al periodo de latencia para la D1 se obtuvo valores de 42,20 minutos para hembras y 40,80 minutos para machos, para la D2 fue de 57,40 minutos para hembras y 51,20 minutos para machos. En el periodo de recuperación para la D1 se mostraron valores de 23,80 minutos para hembras y 21,60 minutos para machos y para la D2 fue de 23,60 minutos para hembras y 24,00 minutos para machos en promedio de 23.8 minutos; mostrando una diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para la variable sexo, dosis e interacción sexo por dosis en los tres periodos. En cuanto a la evaluación de las constantes clínicas, para la frecuencia respiratoria mostro diferencia significativa para las variables dosis, sexo y periodos, para la frecuencia cardiaca mostro una diferencia significativa para el factor sexo y periodo. En cuanto a la temperatura mostro diferencia significativa para el factor dosis y periodo. Así mismo se observó una excesiva salivación en el periodo de latencia y una recuperación rápida y tranquila.

**Palabras claves:** *Anestesia, disociativa, ketamina, midazolán, ovino, corriedale.*

## ABSTRACT

The work was carried out at the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science of the National University of the Altiplano - Puno, with animals from the Carolina Research and Production Center of FMVZ - UNA - Puno, the objective was to determine the times for the induction periods, Latency and recovery of the anesthetic effect with the combination of midazolam, ketamine and fentanyl at different sex and doses in Corriedale sheep, and to evaluate clinical counts in the pre induction, latency and recovery periods of the anesthetic effect of midazolam, ketamine and Fentanyl at different sex and dose in Corriedale sheep, for which 20 healthy Corriedale adult sheep were evaluated. The animals were divided into 4 groups (5 males, 5 females for D1 and 5 males, 5 females for D2), the studied doses were; D1 (0.5 mg / kg Midazolam Hydrochloride, 8 mg / kg Ketamine Hydrochloride and 0.06 mg / kg fentanyl) and D2 (0.45 mg / kg Midazolam Hydrochloride, 7 mg / kg Ketamine Hydrochloride and 0.04 mg / kg fentanyl). The induction time for D1 gave values of 50.80 seconds for females and 47.80 seconds for males, for D2 it was 58.80 seconds for females and 51.40 seconds for males. Regarding the latency period for D1, values of 42.20 minutes for females and 40.80 minutes for males were obtained, for D2 it was 57.40 minutes for females and 51.20 minutes for males. In the recovery period for D1, values of 23.80 minutes for females and 21.60 minutes for males were shown and for D2 it was 23.60 minutes for females and 24.00 minutes for males in average 23.8 minutes; showing a significant difference ( $P \leq 0.05$ ) for the variable sex, dose and interaction sex by dose in the three periods. As for the evaluation of the clinical constants, for the respiratory frequency showed a significant difference for the variables dose, sex and periods, for the heart rate showed a significant difference for the factor sex and period. As for the temperature showed a significant difference for the dose and period factor. An excessive salivation was also observed in the latency period and a rapid and calm recovery.

**Key words:** Anesthesia, dissociative, ketamine, midazolam, ovine, Corriedale.

## I. INTRODUCCIÓN

Perú cuenta con una población de 14, 822,226 ovinos que se distribuyen a nivel nacional, el 3.1 % se registra en la Costa, el 96.2% en la Sierra y el 0.7 % en la Selva. La Región Puno es el primer productor de ovinos con el 26% de la población nacional, siendo Cusco segundo productor de ovinos con el 16 %, Junín destaca con el (9 %), Pasco (7%), Huancavelica (7%), Ayacucho (6%) y otros. Estas son las regiones que por presentar la población nacional de ovinos, se le debe dar la prioridad en la implementación de las políticas para el sector de ovinos. Los productos de la crianza de ovinos son: carne, lana, pieles y estiércol, que sustentan a los pobladores rurales localizados en estas zonas como parte de su alimentación y vestimenta. La crianza del ovino se da en la mayoría bajo el sistema de crianza extensiva basada en pastos naturales con poca tecnología de manejo. (Díaz, 2011).

La población ovina ha aumentado en los últimos años debido a la creciente demanda de carne de ovino en esta región. Por lo tanto, el tratamiento de ovejas en los hospitales de los centros de producción de ovinos también se incrementó, y en muchos casos requiere de intervención quirúrgica.

Cabe indicar que en la actualidad se poseen animales de gran valor genético y la presentación de alteraciones fisiopatológicas clínico quirúrgicos es común en esta especie, la cirugía es una alternativa para solucionar estos problemas, para ello se requiere de protocolos de anestesia adecuados que muestren un periodo de inducción rápido, latencia considerable y recuperación sin complicaciones. Para realizar técnicas quirúrgicas en ovinos de cirugía menor y/o mayor, se requiere de protocolos anestésicos adecuados ya que en la cirugía veterinaria el uso de fármacos para anestesia permanece en constante

evolución, a pesar que en rumiantes las técnicas de anestesia local son ampliamente utilizados, es factible también la utilización de anestesia general, con la combinación de anestésicos y pre anestésicos como técnicas alternativas para la realización de la anestesia en los animales, que estas pueden ser aplicadas por vía intravenosa o intramuscular (Carroll, Hartsfield y Hambleton, 1997; Larenza et al, 2005).

En la actualidad existe muy poca información científica sobre la anestesia general de ovinos, esto hace que se tome como referencia los estudios efectuados en otras especies animales como la cabra. De esta forma, la anestesia general en ovinos, mediante la combinación de drogas como son el midazolan, ketamina y fentanilo, constituirán a un protocolo de anestesia que cumpla con las características de los anestésicos generales como son la hipnosis, relajación muscular, analgesia y equilibrio de las constantes vitales, por lo que la combinación de drogas para anestesia ha de contribuir en la parte clínica quirúrgica de los ovinos y de esa forma contar con un protocolo de anestesia general en ovinos mediante la combinación de drogas y que no sean de necesidad mortal. Para el presente trabajo se trazó el siguiente objetivo determinar los tiempos para los periodos de inducción, latencia y recuperación del efecto anestésico con la combinación de midazolan, ketamina y fentanilo a diferente sexo y dosis en ovinos corriedale, y evaluar las constantes clínicas en los periodos pre inducción, latencia y recuperación del efecto anestésico con la combinación de midazolan, ketamina y fentanilo a diferente sexo y dosis en ovinos corriedale.

## II. REVISIÓN DE LITERTURA

### 2.1. Sistema nervioso central.

#### 2.1.1. Cerebro posterior.

##### 2.1.1.1. El bulbo raquídeo.

Contiene estructuras neurales que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración, que en ocasiones son el objetivo de agentes neurotóxicos y de fármacos que causan la muerte. Situada entre el bulbo raquídeo y el cerebro medio se encuentra, **la protuberancia y el cerebelo**, recibe información sensitiva y envía mensajes motores esenciales para la coordinación motora, es el responsable (entre otras funciones) de la ejecución de los movimientos finos. El cerebelo es a menudo el objetivo de muchos agentes neurotóxicos (por ejemplo bebidas alcohólicas) que afectan a las respuestas motoras. (Chu Lee, 2015).

##### 2.1.1.2. Formación reticular.

Recibe una continua información sensorial y sensitiva tanto de nervios craneanos como de médula espinal, luego la información se propaga ampliamente a diferentes áreas del sistema nervioso tiene por función control de la actividad de la musculatura estriada (via retículoespinal y retículo bulbar), manteniendo el tono de la musculatura antigravitatoria o regulando la musculatura respiratoria por medio del centro respiratorio del bulbo raquídeo, control de la sensibilidad somática y visceral, por ejemplo a través de mecanismos de compuerta de control de la entrada del dolor, control del sistema nervioso autonómico como por ejemplo en la

regulación de la presión sanguínea por activación del centro cardiovascular, control del ciclo sueño vigilia por medio del sistema reticular activador ascendente y otros (Michel, 2004).

### 2.1.2. El cerebro medio.

El cerebro medio es una parte estrecha del cerebro que conecta el cerebro posterior con el anterior. Sus estructuras son el acueducto cerebral, el septum, los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra y el núcleo rojo (Young, 2010).

### 2.1.3. El cerebro anterior.

#### 2.1.3.1. Tálamo.

Su función global es la de un centro receptor e integrador de informes dirigidos hacia o desde la corteza cerebral, la sustancia gris está formada por cuatro grupos de núcleos: primarios, secundarios, asociativos y reticulares (Snell, 2008).

**Los núcleos talámicos primarios**, son los que reciben las conexiones de las vías ópticas, acústicas y los fascículos ascendentes procedentes de la médula y del tronco del encéfalo, el núcleo ventral posterolateral recibe toda la sensibilidad somática (excepto la de la cabeza) y la visceral simpática procedente de las astas intermediolaterales de la médula espinal, el núcleo ventral posteromedial recibe toda la sensibilidad somática de la cabeza más la gustativa y la visceral parasimpática, el núcleo geniculado medial recibe la información

acústica y el núcleo geniculado lateral la información visual (Netter, 1994).

**Los núcleos talámicos secundarios**, reciben aferencias que se proyectan sobre la corteza cerebral motora para regular la motricidad y las emociones, el núcleo ventral lateral recibe información propioceptiva del hemisferio cerebeloso contralateral y de los núcleos basales del cerebro. Dentro del ventral lateral se distingue una porción llamada núcleo ventral intermedio que recibe información vestibular. El núcleo ventral anterior está conectado con los núcleos basales del cerebro y con la sustancia negra, el núcleo anterior y el dorsomedial tienen conexiones aferentes y eferentes con el cerebro límbico y el hipotálamo para regular las emociones (Nieuwenhuys, 2009).

**Los núcleos talámicos asociativos**, integran informes procedentes de otros núcleos primarios y de la corteza cerebral asociativa. Los núcleos lateral posterior y lateral dorsal se conectan con la corteza cerebral asociativa y límbica (Silverthorn, 2008).

**Los núcleos reticulares talámicos**, conectan fundamentalmente con la formación reticular del tronco del encéfalo encargada de múltiples funciones son el complejo nuclear medial, el núcleo reticular lateral y los núcleos intralaminares. Todos ellos regulan la actividad bioeléctrica de los propios núcleos diencefálicos y de la corteza y núcleos basales del cerebro (Young, 2010).

### **2.1.3.2. El hipotálamo.**

Su función global es integrar los informes vegetativos con el sistema límbico y con el sistema endocrino. Interviene, por tanto, en el control del medio interno, la temperatura, el hambre, la sed, la sexualidad y en general, la vida emocional e instintiva. Los núcleos grises de las regiones hipotalámicas anterior y media regulan la actividad parasimpática, mediante conexiones con los núcleos vagos y del parasimpático sacro. Los núcleos del hipotálamo posterior controlan la actividad simpática, por medio de sus conexiones con las astas intermediolaterales de los segmentos medulares T1-L2. El hipotálamo interviene directamente en el control de la vida emocional mediante conexiones con: el cerebro límbico, el núcleo anterior del tálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal (Chu Lee, 2015).

### **2.1.4. Sistema límbico.**

Está constituido por una serie de estructuras corticales, diencefálicas y del tronco cerebral que participan formando circuitos complejos involucrados en las conductas emocionales y en mecanismos de aprendizaje y memoria. Entre las estructuras anatómicas que lo forman están: corteza cingulada, hipocampo, istmo, circunvolución parahipocampal, uncus, amígdala, núcleo habenuar, área septal, hipotálamo, tálamo, tegmento mesencefálico (Michel, 2014).

## 2.2. Neurotransmisores del sistema nervioso central.

### 2.2.1. Glutamato.

Es el neurotransmisor excitatorio más importante del sistema nervioso central, localizado en la gran mayoría de proyecciones nerviosas excitatorias del sistema nervioso en la corteza cerebral. Las conexiones intrínsecas y excitatorias del cerebelo, y la sinapsis del sistema visual, todas usan glutamato como neurotransmisor que media procesos de excitación neural rápida (Toro, 2010). Pero en la actualidad se acepta en general que el glutamato, y tal vez el aspartato, constituyen los principales transmisores excitadores rápidos en todo el sistema nervioso central (Conn, 2003).

### 2.2.2. Glicina.

Se considera clásicamente que la glicina es el principal neurotransmisor inhibitor en el tronco cerebral y la médula espinal, mientras que el gamma aminobutírico, lo es en regiones más superiores del sistema nervioso. De hecho, la glicina abunda particularmente en la médula espinal y más en las astas anteriores que posteriores, sobre todo en los segmentos cervicales y lumbares coincidiendo con el origen de las grandes raíces motoras y en los núcleos motores de los pares craneales. Sin embargo, existe también gamma aminobutírico en la médula espinal y glicina en regiones superiores del sistema nervioso central. (Florez, 1997).

### 2.2.3. El ácido gamma aminobutírico.

Es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro, en términos de funcionamiento, esto significa que el gamma aminobutírico inhibe la transmisión de señales a las terminaciones nerviosas y cumple así una función de guardián muy importante. El gamma aminobutírico está presente en alrededor de un 30% de todas las células nerviosas y si se inhibe la síntesis se producen ataques convulsivos. El gamma aminobutírico es por lo tanto el «calmante» natural del cerebro, se encuentra en grandes concentraciones en el cerebelo y menores concentraciones en el tálamo e hipocampo, el equilibrio entre la transmisión glutamatérgica y GABAérgica es esencial para el mantenimiento de la homeostasis de los circuitos neurales (Toro, 2010). Con el paso de los años bajan los niveles de gamma aminobutírico y la actividad de gamma aminobutírico es menor. Esto podría ser la causa de enfermedades asociadas al proceso de envejecimiento, que van acompañadas de trastornos del movimiento (ataxia) y convulsiones, como el Corea de Huntington.

### 2.3. Anestesia general.

La anestesia general se puede definir como el estado reversible de depresión del sistema nervioso central, caracterizado por pérdida de la consciencia (hipnosis), de la memoria (amnesia), de la sensibilidad

- (analgesia), de la actividad refleja (protección neurovegetativa) y de la motilidad (relajación muscular), todo ello inducido por fármacos (Castells y Hernandez, 2012).

### **2.3.1. Anestesia asociada.**

Ninguno de los medicamentos utilizados para administrar Anestesia Total Intravenosa posee todas las características de un agente ideal, por lo cual se utilizan diferentes combinaciones, con el fin de administrar anestesia balanceada, caracterizada por amnesia, analgesia, hipnosis y control de la respuesta neuroendocrina (Mirakhur y Morgan, 1998). Otro aspecto que hace necesaria la combinación de agentes anestésicos, es el hecho que, el uso de un solo agente se asocia con mayores efectos adversos. Sin embargo, para una adecuada combinación y un efecto farmacológico terapéutico óptimo, se requiere una caracterización detallada de la relación concentración-efecto y de las interacciones de éstos (Lichtenbelt et al, 2004).

### **2.4. Monitorización anestésica.**

En el monitoreo anestésico se constatan determinados signos vitales y que se realiza regularmente durante todo el procedimiento anestésico (Ezquerro et al, 1992; Welsh, 2009). Este debe ser el más completo posible, ya que se sabe, que la aplicación de fármacos, ya sean anestésicos, tranquilizantes o sedantes generan alteraciones en la homeostasis del individuo (Fish et al, 2008 y Welsh, 2009). Es así que durante un proceso anestésico es necesario tener en cuenta tres

principios básicos: reconocer alteraciones en la homeostasis lo más pronto posible, interpretar correctamente los cambios ocurridos y realizar una apropiada intervención (Badiola, 2005; Fish et al, 2008 y Dugdale, 2010). Estos principios hacen referencia al conocimiento del estado fisiológico normal, el cual implica parámetros como el estado del Sistema Nervioso Central, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, entre otros; así como las alteraciones que se producirían tras la aplicación de determinados anestésicos, lo cual nos dará un panorama del estado general del animal y nos permitiría intervenir correctamente en caso se presenten problemas durante el procedimiento (Hall et al, 2001; Fish et al, 2008; Flecknell, 2009 y Dugdale, 2010).

#### **2.4.1. Monitorización del sistema nervioso central.**

Permite determinar el nivel profundidad anestésica, siendo necesario que ésta sea acorde con el bienestar del paciente (Fish et al, 2008), todo procedimiento anestésico implica una alteración de la homeostasis del sistema nervioso central; es decir, se producen cambios en los diferentes sistemas (cardiovascular, respiratorio, entre otros), todos ellos canalizados a través de su conexión con el sistema nervioso central (Flecknell, 2009 y Welsh, 2009).

Por lo que para monitorizar el sistema nervioso central, se debe tener en cuenta la profundidad anestésica, que puede ser evaluada mediante los reflejos palpebral y podal (Badiola, 2005),

la posición del globo ocular (Badiola, 2005 y Dugdale, 2010), grado de relajación muscular, pérdida de la respuesta somática (Fish et al, 2008) y presencia de movimientos espontáneos (Badiola, 2005 y Tranquili et al, 2007). Asimismo, se debe tener en consideración la evaluación de los parámetros fisiológicos, los cuales también varían de acuerdo al grado de profundidad anestésica (Badiola, 2005 y Tranquili et al, 2007).

#### **2.4.1.1. Relajación muscular.**

La evaluación de relajación muscular, se realiza midiendo el tono de la mandíbula o mediante movimientos de extensión y flexión del cuello y las extremidades anteriores, en la articulación del codo. La elección de uno de ellos dependerá de la especie (McKelvey y Wayne, 2003; Fish et al, 2008). El grado de relajación muscular dependerá de la profundidad anestésica y de los fármacos empleados. Es así que, el tono muscular disminuye progresivamente, a manera que la profundidad anestésica aumenta, siendo la pérdida del tono de la mandíbula un indicativo de anestesia profunda (McKelvey y Wayne, 2003; Welsh, 2009).

#### **2.4.1.2. Actividad refleja.**

Los reflejos que pueden ser evaluados para determinar el grado de profundidad anestésica son principalmente:

El reflejo podal y el palpebral (Tranquili et al, 2007; Fish et al, 2008), siendo el reflejo palpebral, el mejor indicador de profundidad anestésica (Fish et al, 2008; Welsh, 2009), sin

embargo, se debe tener en consideración que puede variar de acuerdo a cada especie (McKelvey y Wayne, 2003). Así mismo, este reflejo disminuye con un incremento de la profundidad anestésica y usualmente se pierde al alcanzar el plano quirúrgico (Dugdale, 2010).

La ausencia de este reflejo de acuerdo al plano anestésico en que se encuentre, dependerá de los anestésicos empleado; ya que con algunos agentes anestésicos, como ketamina, este reflejo se mantiene (McKelvey y Wayne, 2003; Fish et al, 2008).

El reflejo podal, se evalúa mediante la aplicación de presión o un pellizco en la piel entre los dedos, la presencia del reflejo de retirada en respuesta al pellizco, indica que el animal se encuentra en un plano anestésico ligero, mientras que el reflejo se pierde en el plano quirúrgico de la anestesia o en casos de sobredosis de anestésicos (Fish et al, 2008; Welsh, 2009). Por su parte, el reflejo pupilar a la luz, generalmente no es evaluado, ya que siempre se mantiene bajo anestesia (Tranquili et al, 2007; Welsh, 2009).

#### **2.4.1.3. Posición del globo ocular.**

La posición de los ojos también pueden reflejar el nivel de depresión del sistema nervioso central; sin embargo, se debe tener en consideración que este puede variar de acuerdo a los anestésicos empleados, la especie en evaluación, entre otros factores (McKelvey y Wayne, 2003; Flecknell, 2009). Se sabe que en perros y gatos, los ojos tienden a rotar ventromedialmente en

los planos quirúrgicos y se encuentran en posición central cuando la anestesia es más profunda o se encuentran en planos anestésicos leves (Fish et al., 2008; Welsh, 2009; Dugdale, 2010). Por otro lado, el lagrimeo y el nistagmo, son considerados indicadores de planos superficiales de anestesia (Fish et al, 2008). Sin embargo, éstos no son buenos indicadores del plano anestésico, ya que varían mucho entre especies y con la aplicación de los diferentes anestésicos. Por ejemplo, pueden estar presentes con el uso de ketamina o tiletamina (McKelvey y Wayne, 2003; Flecknell, 2009).

#### **2.4.1.4. Movimientos espontáneos.**

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

## **2.4.2. Monitorización de las constantes fisiológicas.**

### **2.4.2.1. Frecuencia respiratoria.**

Una adecuada función respiratoria se basa en la ventilación (eliminación de CO<sub>2</sub> del cuerpo) y en la oxigenación (entrada de oxígeno en la sangre arterial) (Fish et al, 2008; Dugdale, 2010), pudiendo ser evaluada por métodos directos o indirectos (Ezquerro, 1992; Flecknell, 2009).

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

### **2.4.2.2. Frecuencia cardiaca.**

Puede ser influenciada por múltiples factores, ya sean éstos intrínsecos, como el estado de salud del paciente; o extrínsecos, como el empleo de ciertos fármacos (Porter, 2005; Tranquili et al, 2007; Miranda, 2012). Durante un procedimiento anestésico se puede producir taquicardia, así como bradicardia (Flecknell, 2009; Dugdale, 2010). La taquicardia, se puede producir en casos de estrés, acción de fármacos, procesos de hipotensión (como shock hipovolémico), procedimientos dolorosos o puede ser indicativo de una baja saturación de oxígeno (Sawyer, 2007; Welsh, 2009). Por otro lado, la bradicardia puede darse por el empleo de ciertos

fármacos como agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, opioides, entre otros, planos anestésicos muy profundos e hipertensión mediada por respuesta de barorreceptores (Fish et al, 2008; Welsh, 2009; Miller y Fowler, 2000).

#### **2.4.2.3. Temperatura.**

En ovinos y para mamíferos en general puede estar entre 37 a 40° C. Valores fuera de este rango son indicativos de hipo o hipertermia, respectivamente debiendo ser corregidos (Miranda, 2012). Es importante mantener la temperatura corporal dentro del rango normal durante el período de latencia de la anestesia; sin embargo, ciertas drogas, interfieren con la termorregulación hipotalámica, predisponiendo mayormente al desarrollo de hipotermia en el caso de pequeñas especies e hipertermia en especies de mayor tamaño (Porter, 2005; West et al, 2007).

### **2.5. Periodos de la anestesia.**

Además de la evaluación de los parámetros fisiológicos, también es necesario tener en cuenta la medición de los tiempos o períodos durante un procedimiento anestésico; ya que nos dan una referencia del tiempo que el equipo de trabajo tiene para realizar determinado procedimiento (Bakker et al, 2013; Miller y Fowler, 2000).

#### **2.5.1. Inducción de la anestesia.**

Que se extiende desde el inicio de la administración de los anestésicos, con pérdida progresiva de la conciencia, hasta la inmovilización completa del animal donde cesan también los

movimientos respiratorios, momento en el cual se suele proceder a la intubación traqueal y ventilación mecánica, y alcanzando la anestesia quirúrgica (Castells y Hernandez, 2012).

Este período puede variar entre 1 y 10 minutos según la vía de administración de los inductores anestésicos; sin embargo, depende de múltiples factores como la dosis de los fármacos empleados, la condición física del animal, así como la sensibilidad a los fármacos (Wolfe Coote, 2005; Tranquili et al, 2007). Un período de inducción rápido es crítico en animales de vida libre, para prevenir periodos de estrés y empezar a monitorizar los signos vitales lo más pronto posible. Por otro lado, se debe tener en consideración que animales excitados, ya sea porque han sido manipulados o perseguidos por largo tiempo, pueden tardar más en ser inmovilizados, esto debido a que los niveles de catecolaminas circulantes se encuentran elevados, disminuyendo la afinidad del fármaco por determinados receptores (Fahlman, 2005; Tranquili et al, 2007).

### **2.5.2. Mantenimiento o latencia de la anestesia.**

Una vez que el animal se encuentra inmovilizado se deben tener consideraciones mínimas durante el proceso, tales como: el animal debe ser colocado en una posición adecuada para evitar problemas de respiración, así mismo, se debe realizar la monitorización del animal lo más pronto posible (Miller y Fowler, 2000; Unwin et al, 2014). La documentación de los datos

obtenidos durante los procesos anestésicos que se realizan es de gran importancia, ya que nos permite tener una referencia en los próximos eventos que se realicen. Éstos deben incluir los datos del animal, fármacos y dosis empleadas, parámetros fisiológicos y las observaciones que incluyen las dificultades que se presentaron durante el proceso de inmovilización (McKelvey y Wayne, 2003; Miller y Fowler, 2000).

### **2.5.3. Recuperación anestésica.**

En la que se debe recobrar una rápida normalidad de la conciencia este puede ser tomado desde los primeros intentos por levantarse hasta su recuperación total (poder caminar y mantenerse en pie) (Bakker et al, 2013) y de las funciones fisiológicas del paciente, con el mínimo dolor tras la intervención quirúrgica. Todo ello se consigue por la inhalación o inyección intravenosa de anestésicos, frecuentemente combinados, administrados por el anestesiólogo, con la menor toxicidad posible para el paciente. (Castells y Hernandez, 2012).

La recuperación se debe llevar a cabo en un ambiente que sea lo más tranquilo posible y alejado de posibles daños. Asimismo, deben evitarse temperaturas ambientales extremas. El animal debe estar posicionado en recumbencia lateral para minimizar el riesgo de aspiración en caso se produzcan vómitos o salivación excesiva (Wolfe-Coote, 2005; Gamble et al, 2003).

## **2.6. Preparación del paciente para la anestesia.**

En casos de urgencia no hay una preparación previa del paciente para la anestesia. Sin embargo, la mayoría de las intervenciones se plantean con anticipación y los pacientes pueden ser examinados y sometidos a una alimentación adecuada (Perez, 2010).

### **2.6.1. Manejo del paciente.**

El animal debería siempre ser manejado delicadamente y con calma, para no excitarlo ni asustarlo. La excitación prolongada perturba los sistemas circulatorio y metabólico del paciente e induce un estado de choque. Además, intentar anestésiar a un animal en este estado crea ciertos problemas físicos, e incrementa las posibilidades de una respuesta anormal a los anestésicos. Estos puntos son particularmente importantes cuando se trata de inmovilizar y anestésiar animales silvestres (Fowler, 1986).

### **2.6.2. Ayuno.**

Para rumiantes, un ayuno de 12-24 horas puede ayudar a reducir la incidencia de timpanismo. Sin embargo, un período de 36 a 72 horas es necesario para reducir el volumen de alimentos en el rumen. Los bovinos no deben tomar agua durante las 12 horas antes de la cirugía, para prevenir la regurgitación y el aumento del volumen del contenido del rumen (Flecknell, 1987).

### **2.6.3. Medicación preanestésica.**

La medicación preanestésica o premedicación anestésica consiste en el empleo de uno o varios fármacos, especialmente depresores selectivos del sistema nervioso central, previo a la administración de anestésicos con el objetivo de facilitar la inducción y el mantenimiento de la anestesia general (Perez, 2010).

## **2.7. Anestesia.**

### **2.7.1. Anestésicos disociantes.**

Los anestésicos disociantes producen un estado de inmovilización química y una anestesia caracterizada por la rigidez muscular y por la disociación de la mente frente al ambiente externo. Los ojos quedan abiertos, lo que necesita un ungüento protector. Varios reflejos quedan intactos, incluyendo los reflejos laríngeal y de parpadeo, y la respiración se mantiene normal. A menudo, ocurre un aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y de la presión intracraneal. Consecuentemente, su uso está contra-indicado en casos de cirugías craneales e intraoculares. Se recomienda su combinación con un tranquilizante en la mayoría de las especies, para incrementar la analgesia y reducir el tono muscular (Green, 1982).

## 2.8. Sistema de analgesia central.

La estimulación de cierta área del tronco encefálico puede reducir o bloquear las sensaciones del dolor. Se cree que las fibras del tracto reticuloespinal descienden hasta la médula espinal y establecen sinapsis sobre células involucradas con la sensación de dolor en la columna gris posterior. El sistema de analgesia puede suprimir tanto las sensaciones de dolor punzante agudo como las de dolor quemante. Dos compuestos con acciones similares a la morfina son encefalina y endorfina, se aislaron en el sistema nervioso central; se ha sugerido que estos compuestos y la serotonina actuarían como sustancias neurotransmisores en el sistema de analgesia del encéfalo y que podrían inhibir la liberación de sustancia P en la columna gris posterior (Silverthorn, 2008).

## 2.9. Farmacología del protocolo anestésico.

### 2.9.1. Midazolán.

Como agentes anestésicos intravenosos se emplean el lorazepam, el diazepam y el midazolam. Sirven para tranquilizar al enfermo como preanestésicos, producen una sedación variable, según la especie animal (Lumb y Jones, 1984; Flecknell, 1987; Green, 1982). Así como para generar, mantener o completar la anestesia. Por sí mismos ejercen buena acción hipnótica, amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular que no alcanza la parálisis; carecen, en cambio, de actividad analgésica y antiemética.

Midazolan y diazepam son las benzodiazepinas más utilizadas (Galatos, 2011 y Posner, 2007). Ambos benzodiazepinas son de rápida acción con la eliminación de una vida media corta (Lemke, 2007; Posner, 2007).

La benzodiazepina que se usa más a menudo en el preoperatorio es el midazolan, seguida de lejos por el diazepam y el lorazepam. El midazolan es soluble en agua y puede administrarse de manera característica por vía intravenosa, presenta una solubilidad dependiente del pH, por lo que es comercializado a pH 3.5, lo que lo hace hidrosoluble. Sin embargo, al ser aplicado el pH corporal permite que su anillo imidazólico se cierren y se vuelva liposoluble, siendo la benzodiazepina más liposoluble (Reves et al, 1985; Fish et al, 2008; Dugdale, 2010).

#### **2.9.1.1. Mecanismo de acción.**

El ácido gamma aminobutírico (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (Rioja, 2004). Los receptores para este neurotransmisor se dividen en dos grupos los ionotrópicos y metabotrópicos. El receptor ácido gamma aminobutírico A es ionotrópico, ya que se encuentra formado por 5 subunidades que forman un canal de Cl. Los receptores de las benzodiazepinas se encuentran ubicados principalmente en la corteza cerebral y menor porcentaje en el hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipocampo, médula oblonga y médula espinal (Reves et al, 1985).

Midazolan ejerce su acción uniéndose a lugares específicos de los receptores ácido gamma aminobutírico A, de esta manera mejora su afinidad por sus receptores, permitiendo la apertura de canales de Cl<sup>-</sup>, entrada de éste y así hiperpolarización de la membrana neuronal postsináptica ejerciéndose efectos ansiolíticos, sedativos, entre otros. Midazolan, y en general las benzodiazepinas, no actúan en los receptores gamma aminobutírico B (Cheng et al, 2002). Por otro lado, midazolan parece inhibir la recaptación y el metabolismo del gamma aminobutírico, aumentando sus niveles en el espacio sináptico y así existen mayores posibilidades de unión a los receptores gamma aminobutírico, generando por este medio sus efectos farmacológicos (Rioja, 2004).

#### **2.9.1.2. Farmacocinética y metabolismo.**

Se puede administrar por vía intramuscular y vía intravenosa, ya que no es irritante para los tejidos y no causa tromboflebitis, a diferencia de diazepam (Kanto, 1985 y Posner, 2007).

El inicio de la acción de midazolan tras su administración intramuscular, es a los 5 minutos aproximadamente, siendo máxima a los 15-30 minutos (Rioja, 2004). La biodisponibilidad después de su aplicación intramuscular es alta, entre 90 y 98% y el tiempo de vida media promedio entre 1 a 4 horas y 77 minutos en personas adultas y perros, respectivamente (Cheng et al, 2002 y Dugdale, 2010).

0 Dosis sedantes de midazolam (0.01 a 0.07 mg/kg por vía intravenosa) alcanzan el efecto máximo a los 2 min y proveen sedación por alrededor de 30 min (Reves et al, 1985).

El midazolam es metabolizado en el hígado mediante mecanismos que incluyen demetilación, hidroxilación y conjugación glucorónica, produciéndose múltiples metabolitos activos (1-hidroxi-metilmidazolam, 4-hidroxi-midazolam) e inactivos, los que luego son excretados principalmente vía urinaria con una pequeña proporción que es excretada por la bilis (Rioja, 2004 y Maddison, 2008).

### **2.9.1.3. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.**

La mayor concentración de receptores gamma aminobutírico A se encuentra en la corteza cerebral y pocos receptores son encontrados fuera del sistema nervioso central, es por ello que los mayores efectos se dan a nivel central y son pocos los efectos que se producen en otros órganos (Reves et al, 1985; Riviere y Papich, 2009).

La depresión del sistema nervioso central, derivada de la administración de midazolam no se puede considerar como un estado anestésico verdadero. Sin embargo, los efectos de midazolam son dosis dependientes, a dosis bajas tiene efectos ansiolíticos y anticonvulsionantes, mientras que a dosis más altas produce sedación y amnesia y se necesitan dosis elevadas para producir hipnosis (Dugdale, 2010). Estudios en ratas demostraron

que el efecto ansiolítico de midazolam se produce probablemente a partir del aumento de la acción del neurotransmisor inhibitorio glicina a nivel de los cuerpos mamilares del hipotálamo (Reves et al, 1985 y Rioja, 2004). Aunque algunos autores señalan que se debe a su efecto depresor en el sistema reticular (Dugdale, 2010), al actuar sobre subunidades  $\alpha_2$  y  $\alpha_5$  de los receptores ácido gamma aminobutírico A (Olkola y Ahonen, 2008). Su efecto sedativo, de amnesia anterógrada y anticonvulsinante parece estar mediado a través de su acción sobre la subunidad  $\alpha_1$  de los receptores ácido gamma aminobutírico A (Olkola y Ahonen, 2008). El efecto amnésico de midazolam, ha sido demostrado en humanos y en ratas (Rioja, 2004). Aunque midazolam produce sedación en primates a través de la depresión del sistema límbico, no produce analgesia (Seymour y Duke-Novakovski, 2007; Fish et al, 2008).

Por otro lado, midazolam parece tener la capacidad de reducir la tasa de consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, sin afectar la relación entre éstos. De esta manera tiene la propiedad de reducir los casos de hipoxia cerebral (Reves et al, 1985; Rioja, 2004; Riviere y Papich, 2009).

#### **2.9.1.4. Efectos cardiovasculares.**

Midazolam, a dosis clínicas, tiene mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular. Asimismo, los cambios hemodinámicos parecen no ser dosis-dependientes, por lo que posee un amplio

margen de seguridad (Rioja, 2004; Maddison, 2008). Los cambios que puede producir midazolam son: leve disminución en la presión sanguínea, gasto cardiaco y resistencia vascular periférica y leve aumento de frecuencia cardiaca. (Rioja, 2004; Sawyer, 2007; Maddison et al, 2008).

#### **2.9.1.5. Efectos respiratorios.**

Los efectos de midazolam sobre el sistema respiratorio, son similares al cardiovascular, siendo mínimos a dosis clínicas. Sin embargo, parecen ser dosis-dependiente y se puede volver significativos al ser usado conjuntamente con otros agentes sedativos o anestésicos (Rioja, 2004; West, 2007). Puede producir depresión respiratoria que se relaciona a una depresión directa del centro de control respiratorio en el sistema nervioso central (Reves et al, 1985). Otro efecto que parece tener es una leve disminución en la saturación de oxígeno; sin embargo, éste no se mantiene en el tiempo y no ha sido completamente demostrado (Reves et al, 1985 y Rioja, 2004).

Asimismo Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación (Florez, 1997).

#### **2.9.1.6. Efectos músculo-esqueléticos.**

Midazolam posee efectos depresores sobre la médula espinal, aunque parece tener algún efecto en los centros supraespinales.

A nivel de la médula espinal, actúa específicamente sobre las unidades  $\alpha$ -2 de los receptores gamma aminobutírico A de las motoneuronas, generando de esta manera relajación muscular (Rioja, 2004; Olkkola y Ahonen, 2008). A dosis bastante altas, puede ejercer acción mediante su unión a subunidades  $\alpha$ 3 de los receptores gamma aminobutírico A (Rioja, 2004). Midazolán, y en general las benzodiazepinas, suelen emplearse junto a un anestésico disociativo (ketamin, tiletamina), ya que este último no provee de relajación muscular (Riviere y Papich, 2009).

### **2.9.2. Ketamina.**

La ketamina es un agente anestésico general usado comúnmente en la práctica veterinaria que recientemente ha ganado mayor popularidad debido a su idoneidad para el uso como un agente analgésico para prevenir el desarrollo de dolor crónico cuando se administra a dosis sub-anestésico por infusión continua (Valverde y Gunkel 2005).

Único antagonista del receptor NMDA utilizado en la práctica clínica (Arcusa, 2005 y Canovas, 2002).

Es un agente farmacológico con propiedades anestésicas, sedantes, amnésicas y analgésicas. De uso corriente en animales, utilizado principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia (Hirota y Lambert, 1996).

La ketamina es una arilciclohexilamina, un congénere de la fenciclidina. Se suministra como una mezcla racémica, a pesar de

que el isómero S es más potente y tiene menos efectos secundarios (White et al, 1982). Aunque es más lipófila que el tiopental, la ketamina es soluble al agua y está disponible en solución de cloruro de sodio al 10, 50 y 100 mg/ml con cloruro de benzetonio como conservador.

Ha demostrado ser popular para la anestesia de ovejas y cabras y puede usarse por sí solo (10 a 15 mg / kg, lentamente Por vía intravenosa), pero el aumento del tono muscular y el temblor han sido efectos desagradables, aunque la analgesia parece ser buena. Mejores resultados se consiguen cuando la ketamina se combina con xilazina o diazepam. Provee buena analgesia somática, pero pobre analgesia visceral (Cruz et al, 2009; Welsh, 2009).

La profundidad de la anestesia depende de la dosis administrada. Los efectos secundarios incluyen una fuerte salivación, que puede controlarse con atropina (Flecknell, 1987); también hay una tendencia a convulsiones, y una recuperación caracterizada por la excitación, desorientación y alucinaciones, que pueden ser controladas por tranquilizantes y barbitúricos (Lumb y Jones, 1984). En todos los casos, dejando el paciente en un ambiente quieto y oscuro facilitará su recuperación.

Es un agente anestésico disociativo que tiene importantes ventajas en comparación con otros agentes anestésicos general, ya que estimula ligeramente la función cardiovascular a través de

efectos simpaticomiméticos y además proporciona analgesia (White et al, 1982).

### **2.9.2.1. Mecanismo de acción.**

El mecanismo de la que ketamina está asociado a su interacción con diferentes tipos de receptores, N-metil-D-aspartato, opioides (Smith, 1980), mmonoaminérgicos, muscarínicos, adrenorreceptores alfa2, de los canales de potasio y sodio, y los canales voltaje sensibles al calcio (Dundee, 1979; Hirota y Lambert, 1996). Los receptores N-metil-D-aspartato se encuentran abundantemente distribuidos por todo el sistema nervioso central y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, el desarrollo neural, y la respuesta al dolor, los receptores N-metil-D-aspartato han sido implicados en la percepción del dolor y en el desarrollo del dolor crónico (Hirota y Lambert, 1996; Arcusa, 2005; Sinner y Graf, 2008; Dugdale, 2010).

### **2.9.2.2. Farmacocinética y metabolismo.**

La molécula de ketamina es soluble en agua, posee también una gran liposolubilidad, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (Arcusa, 2005).

El comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina están determinados por el mismo mecanismo de distribución ya que la ketamina tiene un gran volumen de distribución, se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos:

inicialmente, se diluye en el torrente sanguíneo, a continuación, disminuye con rapidez la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente del cerebro luego se redistribuye y por último, hay una fase de eliminación estas características hacen que la ketamina sea apropiada para la administración por vía intravenosa lenta y continua sin la drástica prolongación del tiempo de acción vista con el tiopental. La unión a proteínas es más baja con la ketamina que con otros anestésicos parenterales.

Después de una dosis de 2 mg/kg intravenosa de ketamina, los valores en el plasma disminuyen desde 1,49  $\mu\text{g/ml}$ , a los 4 minutos, a 0,75  $\mu\text{g/ml}$ , a los 10 minutos y finalmente a 0,44  $\mu\text{g/ml}$ , a los 35 minutos. La conciencia se recupera con valores plasmáticos de 0,7 a 1  $\mu\text{g/ml}$ , pero la analgesia persiste aun con valores de 0,15  $\mu\text{g/ml}$ . Por lo tanto, la duración de la acción anestésica que puede considerarse la vida media biológica es menor de 10 minutos para una dosis única y sin premedicación (Collins, 1996).

La ketamina se metaboliza en el hígado a norketamina, que tiene una reducida actividad en el sistema nervioso central; la norketamina luego se metaboliza y elimina por orina y bilis (Chang et al, 1974).

### 2.9.2.3. Efectos Sistema nervioso central.

La ketamina posee efectos sobre el comportamiento que son distintos de los de otros anestésicos. El estado cataléptico inducido por la ketamina se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar, salivación o lagrimeo o ambos, y movimientos espontáneos de los miembros con un incremento general del tono muscular. Aunque la ketamina no origina el estado clásico de anestesia, los pacientes son anestesiados de manera tal que se encuentran amnésicos e insensibles al estímulo doloroso. Además, la ketamina origina una analgesia profunda, la cual es una gran ventaja en comparación con los otros anestésicos parenterales (White et al, 1982).

A diferencia de los otros anestésicos parenterales, la ketamina incrementa el flujo sanguíneo encefálico y la presión intracraneal con una mínima alteración del metabolismo cerebral. Estos efectos pueden ser atenuados por la administración concurrente de tiopental, benzodiazepinas, o ambos, junto con la hiperventilación (Belopavlovic y Buchthal, 1982; Mayberg et al, 1995).

Los efectos de la ketamina sobre la actividad convulsiva son variables sin gran actividad que estimule o inhiba las convulsiones (Modica et al, 1990). El delirio es una situación de urgencia, el cual constituye una complicación frecuente de la ketamina caracterizado por alucinaciones, sueños vívidos e ilusiones, que

puede conducir a gran malestar en los pacientes y complicar el tratamiento posoperatorio (White et al, 1982). Los síntomas de delirio son más habituales en la primera hora después de la salida anestésica y ocurren de modo menos frecuente en niños (Sussman, 1974). Las benzodiazepinas reducen la incidencia de delirio de salida (Dundee y Lilburn, 1978).

#### **2.9.2.4. Aparato cardiovascular.**

A diferencia de otros anestésicos, las dosis de inducción de ketamina de manera característica aumentan la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Los efectos cardiovasculares son indirectos y es más probable que sean mediados por inhibición de la captación central y periférica de catecolamina (White et al, 1982). Este fármaco tiene efecto inotrópico negativo directo y actividad vasodilatadora, pero estos efectos son usualmente contrarrestados por una acción simpaticomimética indirecta (Pagel, 1992) Por tanto, para pacientes con riesgo de hipotensión durante la anestesia, la ketamina es una sustancia útil; si bien no es arritmógena, sí incrementa el consumo del oxígeno miocárdico y no es un fármaco ideal en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica (Reves et al, 1978).

#### **2.9.2.5. Aparato respiratorio.**

Los efectos en este sistema de la ketamina son quizá la mejor indicación para su uso. La dosis de inducción de este

medicamento produce una disminución leve y transitoria de la ventilación por minuto, pero la depresión respiratoria es menos intensa que en el caso de otros anestésicos generales (White et al, 1982). La ketamina es un broncodilatador potente debido a su actividad simpaticomimética indirecta (Hirshman et al, 1979). Por tanto, la ketamina es un medicamento adecuado para la anestesia en pacientes con alto riesgo de broncoespasmo.

### **2.9.3. Fentanilo.**

Están relacionados estructuralmente con la petidina. El fentanilo es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad.

#### **2.9.3.1. Farmacocinética y metabolismo.**

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, en que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración intravenosa, penetra con gran rapidez en el sistema nervioso central, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min. Se metaboliza por

N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. El fentanilo se emplea principalmente en anestesia. (Florez, 1997).

### **2.9.3.2. Efectos.**

El fentanilo presenta poca actividad hipnótica y rara vez estimula la liberación de histamina. La bradicardia se debe a la depresión medular del centro vasomotor y la estimulación del núcleo vagal y puede llevar a la disminución del gasto cardíaco. La contractilidad miocárdica no se ve afectada por fentanilo. A menudo se observa rigidez muscular del pecho y los músculos abdominales con la anestesia con agonistas opiáceos. Este efecto puede ser debido a la estimulación de los reflejos espinales por los opiáceos o la interferencia con la integración de los ganglios basales. Cuando se utiliza como parte de la anestesia, los agonistas opiáceos proporcionan una protección analgésica frente a las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico mediante la atenuación de la respuesta de las catecolaminas (Lichtenbelt et al, 2004).

### **2.10. Farmacocinética relacionada al sexo.**

Durante los últimos años ha habido mayor enfoque en el género y las diferencias potenciales farmacocinética y farmacodinámicamente que se pueden presentar durante el procedimiento anestésico en el sistema nervioso central (Mawhinney, 2013).

### 2.10.1. Efecto corporal.

Las respuestas de las drogas no se comportan de igual forma en machos que en las hembras, a causa de que la constitución anatómica; en promedio los hombres pesan entre 15 y 20% más que las mujeres y tienen mayor altura y manteniendo así una leve superioridad en el Índice de Masa Corporal. Las mujeres muestran una tendencia a tener mayor proporción de tejido graso, menor proporción de tejido muscular esquelético y menor volumen de agua total corporal (Anthony et al, 2002 y Ley, et al 1992). Lo cual retarda el proceso de oxidación de las drogas, por ejemplo la morfina produce en la fase de excitación mayor respuesta en la mujer (Smith et al, 2007).

Estas diferencias pueden afectar el volumen de distribución de un fármaco dependiendo de sus características fisicoquímicas: fármacos lipofílicos podrían tener mayor volumen de distribución en mujeres. Mediante el volumen de distribución se estima la capacidad del fármaco para difundir desde el plasma hacia tejidos periféricos. Para una misma dosis/peso, un mayor volumen de distribución conducirá a menores concentraciones en plasma con mayor acumulación de fármaco en tejidos periféricos. Si bien esto disminuirá la  $t_{1/2}$  aumentando el tiempo de permanencia del principio activo en el organismo, el impacto en la respuesta PD dependerá de la localización del sitio de acción: de encontrarse en un órgano de rápido equilibrio con el plasma, donde hay menores concentraciones, probablemente se

produzca una disminución en la intensidad media de efecto; en cambio de encontrarse en un tejido periférico, el efecto podría tener mayor intensidad y duración (Evers y Maze, 2004).

Encontramos un estudio en el cual fue comparado el comportamiento farmacocinético del fentanilo en hombres y mujeres, éste mostro mayor concentración del medicamento en las mujeres luego de 1 hora de la dosis inicial, lo cual supone que el género femenino podría requerir ajustes en la dosis para la anestesia (Ohtsuka, 2007).

#### **2.10.2. Efecto hormonal.**

La diferente dotación hormonal de los sexos hace que los fármacos tengan diferentes efectos. Las hormonas masculinas tienen actividad metabólica inductora: la testosterona reduce el tiempo de semivida de la antipirina, porque induce su metabolismo, y los anticonceptivos inhiben el metabolismo de este mismo fármaco (Castells y Hernandez, 2012).

##### **2.10.2.1. Estrógenos.**

Las mujeres presentan un umbral más bajo del dolor durante la menstruación (Giamberardino et al, 1997). Así, cuando la mujer se encuentra con niveles bajos de progesterona y altos de estradiol no difiere mucho en los umbrales respecto al hombre (Stening et al, 2007), y se encuentra una relación directamente proporcional entre el umbral de dolor y los niveles de estradiol en la mujer. Esto se atribuye principalmente a que altos niveles

de estrógenos aumentan el número de receptores opioides y activan así estados de analgesia, diferente a lo que ocurre cuando hay bajos niveles de los mismos, en cuyo caso se produce una disminución en la cantidad de receptores opioides en áreas del cerebro asociadas con analgesia, como el tálamo, el núcleo accumbens y la amígdala, lo que se asoció a respuestas hiperalgésicas (Smith et al, 2006).

#### **2.10.2.2. Progesterona.**

La rapidez con la que se llevan a cabo ciertas acciones de la progesterona sobre el sistema nervioso central sugiere que son ajenas al genoma, es decir, que ocurren sobre los receptores de membrana mediante enlaces de alta afinidad (Mcewen, 1991) con receptores gamma aminobutírico A, membranales (Canonaco, et al, 1993; Lambert, et al, 1995 y Mcewen, 1991) ubicados en diversas regiones cerebrales, lo que señala que la progesterona participa en las funciones relacionadas con el gamma aminobutírico (Mahesh et al, 1996).

La progesterona y otras progestinas (los precursores y los metabolitos de la progesterona) inducen la anestesia, la analgesia y la hipnosis (Harrison et al, 1984) por su alta afinidad con el complejo receptor gamma aminobutírico A, y por potenciar la conductancia iónica de cloro de manera similar a la de los barbitúricos y las benzodiazepinas (Lambert et al, 1995; Majewska et al, 1986 y Mellon, 1994). Estas hormonas

modifican la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales que desempeñan un papel importante en la epilepsia (Majeswka, 1992).

### **2.11. Antecedentes.**

Los ovinos no se encuentran entre los animales anestesiados comúnmente, que es en parte por qué la información sobre la anestesia de ovinos es escasa. Pero hay algunos estudios que se llevaron en cabras en la cual la anestesia general puede ser inducida en cabras utilizando los medicamentos que se utilizan comúnmente en otras especies. Estos agentes de inducción incluyen el tiopental, propofol y la ketamina ya que poseen perfiles farmacocinéticas que los hacen adecuados para anestesia intravenosa total, para el mantenimiento de la anestesia general en cabras y ovinos que se puede administrar con o sin premedicación en dosis de 5 mg/kg - 20 mg/kg, 3 mg/kg - 7 mg/kg y 4 mg/kg - 15 mg/kg, respectivamente (Dzikiti et al, 2010; Dzikiti et al, 2009; Galatos, 2011; Prassinis, Galatos y Raptopoulos 2005; Taylor, 1991).

Se recomienda premedicación en cabras y ovinos para que estén calmados antes de la administración de estos agentes de inducción (Galatos, 2011).

para facilitar una inducción anestésica suave, incrementando la seguridad para evitar la liberación de adrenalina por el aumento del tono simpático, con la consiguiente aceleración del ritmo cardíaco, aliviar el dolor preoperatorio, reducir la dosis total de anestésico general, lo que aumenta la seguridad de la anestesia, reducir efectos no deseables

sobre el sistema nervioso autónomo (reducción de espasmos y secreciones) y por ultimo reducir el dolor durante el período de recuperación de la anestesia y lograr que éste sea suave y tranquilo (Hall y Clarke, 1983).

Se ha presenciado de efectos colaterales en cabras, como hipertono, ocasionales convulsiones y recuperaciones violentas, razón por la cual se la combina con benzodiazepinas o agonistas alfa2-adrenérgicos, para la premedicación en cabras, generalmente se administran tanto midazolam y diazepam a dosis de 0,1 mg/kg - 0,5 mg/kg (Dzikiti et al, 2009; Ghurashi et al, 2009; Lemke, 2007); ya que estas benzodiazepinas causan efectos cardiovasculares leves y transitorios y efectos respiratorios y se utilizan comúnmente como tranquilizantes suaves, relajantes musculares y anticonvulsivos potentes dentro de esas dosis (Galatos, 2011 y Lemke, 2007).

En un trabajo se evaluó el efecto de la dosis y la vía de administración sobre los efectos sedantes e hipnóticos del midazolam en cabras llegando a una conclusión que el midazolam, administrado vía intramuscular de 0,6 mg/kg produjo sedación máxima a los 20 minutos después de la inyección. La inyección intravenosa produjo hipnosis máxima en 5 minutos. El aumento de la dosis de 0,6 a 1,2 mg kg dio lugar a un aumento de la supresión de los reflejos y la duración de la hipnosis y la frecuencia cardíaca aumentó significativamente ( $p < 0,05$ ) (Stegmann, 2015).

La inducción con ketamina produce menos apnea y depresión respiratoria en comparación con propofol en cabras (Prassinis et al, 2005). El grado de esta depresión depende de la dosis administrada, así como de la administración conjunta con otros agentes anestésicos y/o sedantes. Se ha observado una leve depresión con benzodiazepinas y moderada a severa depresión con agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, opioides o anestésicos inhalatorios; ya que la Ketamina tiene una importante acción sobre el músculo liso traqueal, induciendo broncodilatación, cuyo mecanismo principal se debe a la inhibición en la recaptación de catecolaminas circulantes, aumentando la concentración plasmática de éstas (Brown y Wagner, 1999; Greene, 2002; Arcusa, 2005). Algunos autores mencionan que también se puede deber a una acción antagonista sobre el nervio vago (Sinner y Graf, 2008).

En un trabajo realizado las cabras recuperaron el reflejo de deglución después de más de 11 minutos después de un bolo intravenoso de ketamina (Prassinis et al, 2005.), En comparación con menos de 5 minutos después de un bolo de propofol (Dzikiti et al, 2009 y Prassinis et al, 2005).

El midazolán administrado intramuscularmente a una dosificación de 0,4 mg/kg se indujo a una sedación y al aumentar la dosis a 1 mg/kg dio como resultado con la aparición rápida de ataxia seguida de una posición del animal decúbito lateral y pérdida de conciencia con una anestesia adecuada para procedimientos no dolorosos que duro 7- 15 minutos. La frecuencia cardíaca aumentó significativamente ( $p < 0,05$ ) en ambas dosis, mientras que la combinación de midazolán (0,4 mg/kg) y

clorhidrato de ketamina (4 mg/kg) aumentaron la frecuencia respiratoria significativamente ( $p < 0,05$ ) y la anestesia quirúrgica que se indujo fue adecuado para intubación endotraqueal, que duró un tiempo de 16-39 minutos (Stegmann, 1998).

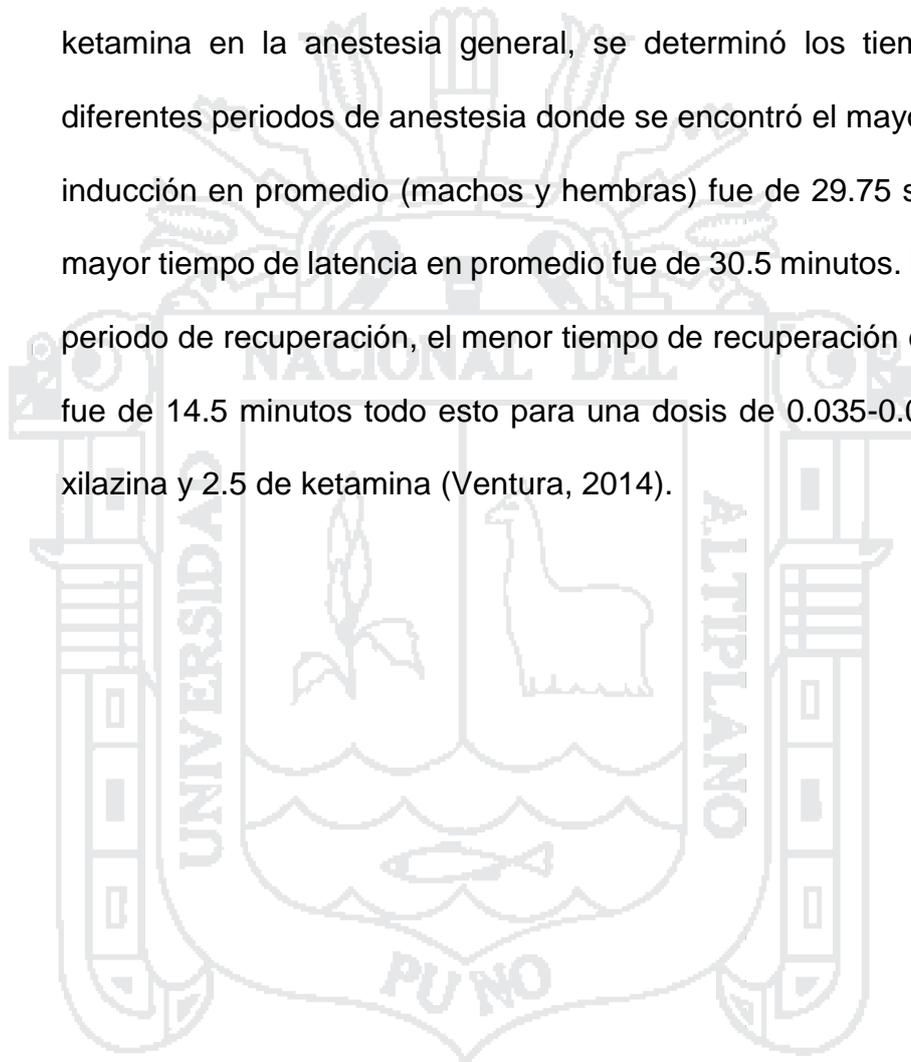
En un estudio similar realizado en cabras, la combinación de midazolam 0,6 mg/kg y ketamina 4 mg/kg, la combinación de midazolam y ketamina indujo a corto plazo anestesia general que duró  $24 \pm 2,88$  min. Con la relajación muscular completa y recuperación sin problemas. En conclusión, el midazolam produce sedación dependiente de la dosis en cabras y su combinación con ketamina resulta en una anestesia de confianza con buena relajación muscular (Stegmann, 1999).

En otro trabajo realizado en un grupo de cabras se evaluó el efecto cardiovascular con el uso de la combinación midazolam y ketamina sin la ayuda de ventilación mecánica donde no se encontró disminución del volumen minuto, incremento de la presión parcial arterial de dióxido de carbono y la disminución de la presión arterial de oxígeno (Stegmann, 1999).

En un estudio realizado con el protocolo midazolam y ketamina en la anestesia general en perros de altura se determinó los tiempos en los diferentes periodos de anestesia en perros, donde se observó que a medida que se incrementaba la dosis de 0.3 mg de ketamina y 12 mg de midazolam a 0.5 mg de ketamina y 16 mg de midazolam, el tiempo de inducción, latencia y recuperación incrementaban; obteniéndose para el periodo de inducción, en promedio general (machos y hembras) de 24.5

a 36.5 segundos, el tiempo de latencia en promedio general de 6.1 a 10.4 minutos y el tiempo de recuperación en promedio general de 42.7 a 66 minutos (Castillo, 2014).

En otro trabajo realizado en ovinos corriedale, con el protocolo xilazina y ketamina en la anestesia general, se determinó los tiempos en los diferentes periodos de anestesia donde se encontró el mayor tiempo de inducción en promedio (machos y hembras) fue de 29.75 segundos, el mayor tiempo de latencia en promedio fue de 30.5 minutos. En cuanto al periodo de recuperación, el menor tiempo de recuperación en promedio fue de 14.5 minutos todo esto para una dosis de 0.035-0.04 mg/kg de xilazina y 2.5 de ketamina (Ventura, 2014).



### III. MATERIALES Y MÉTODOS.

#### 3.1. Ubicación.

##### 3.1.1. Lugar de estudio.

Este trabajo de investigación se llevó a cabo en los animales del Centro de Investigación y Producción Ciudad Universitaria Anexo fundo Carolina de la U.N.A. – Puno, ubicado geográficamente a una latitud sur de  $15^{\circ}54'11.13''$  y una longitud oeste de  $70^{\circ}1'45.70''$ , al margen derecho de la carretera Puno – Moquegua en el Km 7 (INEI, 2012) y en el hospital Veterinario de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia entre las coordenadas geográficas a una altitud de 3824 m.s.n.m. en la meseta del Collao a:  $15^{\circ}49'18.0''$  de latitud sur y  $70^{\circ}01'09.5''$  de longitud oeste del meridiano de Greenwich (SENAMHI 2014).

#### 3.2. Material experimental.

##### 3.2.1. Animales.

Se utilizaron 20 ovinos adultos de la raza corriedale (machos y hembras vacías), clínicamente sanos, con un sistema de crianza extensivo y alimentación con pastos naturales. Los que fueron distribuidos en dos tratamientos con cinco repeticiones cada uno según dosis y sexo.

Tabla 1: Distribución de los animales según sexo y dosis.

SEXO	MACHOS		HEMBRAS	
DOSIS	D1	D2	D1	D2
Nº ANIMALES	5	5	5	5

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolam, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
D2: 0.50 mg/kg. Clorhidrato de Midazolam, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

### 3.2.2. Fármacos.

- Clorhidrato de ketamina 10g/100ml.
- Clorhidrato de Midazolam 50mg/10ml.
- Fentanilo 0.5 mg/10ml.

### 3.2.3. Equipo y material clínico.

#### 3.2.3.1. Material de anestesia.

- Aguja N° 18 x 1,5
- Branula N° 22 x 1.5”.
- Jeringas hipodérmicas de 5 y 10 ml.

#### 3.2.3.2. Instrumentos.

- Balanza de plataforma.
- Cronometro.

#### 3.2.3.3. Equipo.

- Estetoscopio.
- Termómetro clínico rectal.

#### 3.2.3.4. Otros materiales.

- Hojas de afeitar.

- Jabón carbólico.
- Alcohol yodado.
- Guante de exploración.
- Algodón.
- Sogas.
- Libretas de campo
- Otros.

### 3.3. Metodología.

#### 3.3.1. Pre anestesia.

##### 3.3.1.1. Preparación del animal.

Se evaluaron los 20 animales (machos y hembras) mediante examen físico por los medios propedéuticos (Inspección, palpación, percusión y auscultación), mediante la semiología veterinaria, los animales fueron aparentemente sanos mediante la evaluación de las constates clínicas.

**Frecuencia respiratoria:** El animal en reposo se tomó la frecuencia respiratoria por los movimientos respiratorios en el tórax del animal, determinándose el número de movimientos por minuto con la ayuda del cronómetro.

**Frecuencia cardiaca:** Se determinó el número de latidos cardiacos por minuto, con la ayuda del estetoscopio en el área cardiaca del lado izquierdo sobre el borde esternal, entre cuarto y quinto espacio intercostal con el miembro anterior izquierdo ligeramente hacia adelante del animal con ayuda del cronómetro.

**Temperatura:** Se determinó la temperatura con el termómetro rectal previamente lubricado con aceite mineral, luego se introdujo por vía rectal y se controlará por un tiempo de tres minutos con el cronómetro.

Los animales fueron sometidos a ayuno durante 24 horas para sólidos y 12 horas para líquidos antes de la administración de los fármacos.

A todos los animales se les identificó, evaluó y registro los datos de las constantes clínicas (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura corporal) correspondientes a cada animal, estos datos confirmaron las variaciones de estas durante el efecto de las drogas.

Los animales fueron pesados, en una balanza tipo reloj, estos datos permitirán calcular la dosis propuesta en el presente trabajo.

#### **3.3.1.2. Administración del preanestésico.**

Se realizó previa antisepsia la colocación del catéter intravenoso en la vena cefálica, con alcohol yodado al 3%, se administró midazolán por dicha vía, las dosis correspondientes a cada grupo, 3 minutos antes de la administración del anestésico (ketamina).

#### **3.3.2. Anestesia.**

##### **3.3.2.1. Inducción y mantenimiento de la anestesia.**

Después de los 3 minutos de administrado el midazolán, se le administro clorhidrato de ketamina por esta misma vía.

### 3.3.2.2. Determinación del tiempo de inducción.

Se determinó desde la administración del clorhidrato de ketamina hasta que el animal pierda el estado consciente, de una posición de cubito esternal a una posición de cubito lateral.

### 3.3.2.3. Administración del analgésico.

Una vez administrado la ketamina, se le administró inmediatamente el fentanilo por dicha vía.

### 3.3.2.4. Evaluación de la anestesia.

Se evaluaron los pilares de la anestesia.

**Estado hipnótico**, en estos animales se determinó el estado hipnótico mediante la observación del reflejo palpebral y la posición ocular.

**Analgesia**, la determinación de la analgesia en los ovinos, se realizó mediante la estimulación dolorosa a nivel de los miembros anteriores y/o posteriores.

**Relajación muscular**, esta se determinó mediante la palpación de los músculos a nivel del cuello, labios y cara del animal para establecer la tonicidad de los músculos, la flexión de la articulación atlanto occipital y la caída de los labios.

### 3.3.2.5. Determinación del tiempo de latencia.

Esta se determinó desde que el animal perdió la conciencia, y la sensibilidad dolorosa (postrado de cubito lateral) hasta la primera manifestación de reflejos motores de las extremidades.

### 3.3.3. Recuperación.

#### 3.3.3.1. Determinación del tiempo de recuperación.

Se consideró desde el momento que el animal dio señales de recuperación, como la deglución, parpadeo o movimiento de la cabeza, de la cola, y hasta que el animal este en posición de pie y camine correctamente.

#### 3.3.4. Determinación de las contantes clínicas.

En todos los animales se tomaron las constantes clínicas (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura corporal), en el periodo pre inducción, latencia y recuperación.

### 3.4. Diseño estadístico.

Para el análisis estadístico de los resultados de los periodos de anestesia se utilizó un diseño factorial de 2 x 2 en el que se consideró dos dosis (D1 y D2) y dos sexos (machos y hembras), este análisis se realizó de manera independiente en cada periodo de anestesia, siendo el modelo matemático el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + AB_{ij} + E_{ijk}$$

**Donde:**

I = 02 (sexo).

J = 02 (dosis).

$\mu$  = Promedio general.

$A_i$  = Efecto de sexo animal.

$B_j$  = Efecto dosis.

$AB_{ij}$  = Efecto interacción sexo y dosis.

$E_{ijk}$  = Error experimental.

Para interpretar los resultados de la anestesia por asociación de midazolam, ketamina y fentanilo, frente a las constantes clínicas (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura corporal) se utilizó un diseño factorial de  $2 \times 2 \times 3$  teniendo dos sexos, dos dosis y tres tiempos, cuyo modelo estadístico fue el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + A_i + B_j + C_k + ABC_{ijk} + E_{ijk}$$

**Donde:**

$I$  = 02 (sexo).

$J$  = 02 (dosis).

$K$  = 03 (tiempo).

$\mu$  = Promedio general.

$A_i$  = Efecto dosis.

$B_j$  = Efecto del sexo animal.

$C_k$  = Efecto del tiempo anestésico.

$AB_{ij}$  = Efecto interacción sexo/dosis.

$AC_{ik}$  = Efecto interacción sexo/tiempo.

$BC_{jk}$  = Efecto interacción dosis/tiempo.

$ABC_{ijk}$  = Efecto interacción sexo/tiempo.

$E_{ijk}$  = Error experimental.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. PERIODOS DE LA ANESTESIA GENERAL CON LA COMBINACIÓN DE MIDAZOLAN, KETAMINA Y FENTANILO EN OVINOS CORRIEDALE.

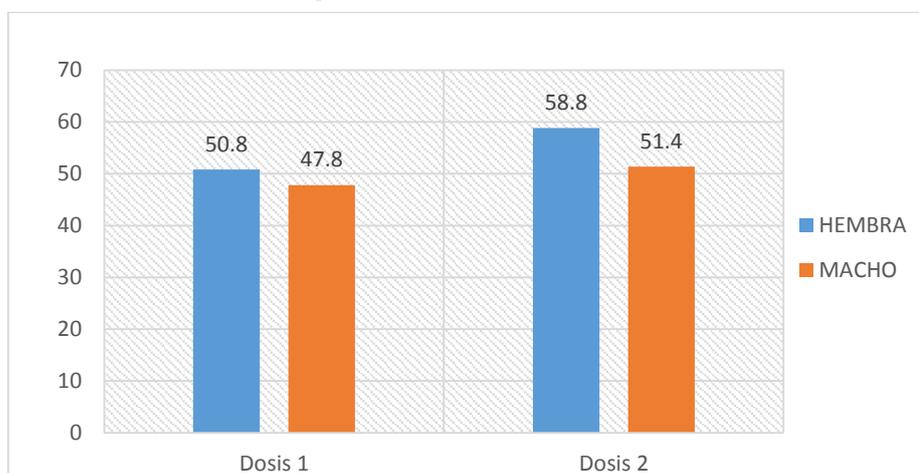
4.1.1. periodo de inducción.

*Tabla 2: Tiempos del periodo de inducción (segundos) de anestesia general, con la combinación de midazolan, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos adultos de la raza corriedale.*

DOSIS	SEXO	Nº	X DE INDUCCIÓN	D.S	Val. Min.	Val. Max.
D1	MACHO	5	47,80	3.35	44,00	52,00
	HEMBRA	5	50,80	1.79	49,00	53,00
D2	MACHO	5	51,40	2.30	49,00	55,00
	HEMBRA	5	58,80	3.03	55,00	63,00

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolan, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
 D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolan, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

*Figura 1: Tiempos del periodo de inducción en segundos, en ovinos corriedale, según dosis y sexo.*



En la tabla 2, se muestra el tiempo del periodo de inducción en segundos de la anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale a diferente sexo y dosis. Habiéndose obtenido un promedio de 47.8 segundos, con valores máximos de 52 segundos y mínimos de 44 segundos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 51.4 segundos, con valores máximos de 55 y mínimos de 49 segundos. Esto para los ovinos del sexo macho.

De igual forma se encontró un promedio de 50.8 segundos, con valores máximos de 53 y mínimos de 49 segundos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 58.8 segundos, con valores máximos de 63 y mínimos de 55 segundos. Esto para los ovinos del sexo hembra.

En un trabajo realizado con similar protocolo midazolán y ketamina en anestesia general en perros de altura, se observó que a medida que se incrementaba la dosis de 0.3 mg de ketamina y 12 mg/kg de midazolán a 0.5 mg/kg de ketamina y 16 mg/kg de midazolán, el tiempo de inducción incrementaba; obteniéndose en promedio general (machos y hembras) de 24.5 a 36.5 segundos (Castillo, 2014).

En otro estudio realizado en ovinos corriedale, con el protocolo xilazina y ketamina en la anestesia general, se encontró el mayor tiempo de inducción en promedio (machos y hembras) de 29.75

segundos a una dosis de 0.035 mg/kg de xilazina y 2.5 mg/kg de ketamina (ventura, 2014).

En contraste con nuestros resultados estos valores serían menores a los nuestros, esto se debería a la dosis de la ketamina que son menores a la nuestra.

Los datos de la tabla 2, llevados al análisis estadístico (Anexo), el tiempo del periodo de inducción para las variables sexo y dosis mostró diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para los factores sexo, dosis e interacción sexo por dosis; eso indica que existe diferencias de la variancia en cuanto al tiempo de inducción frente al sexo, dosis e interacción sexo por dosis; ya que en las hembras y el incremento de la dosis (D2), va aumentando el tiempo de inducción tal como se observa en la figura 1; esto se debe probablemente a que este incremento de la dosis y el mayor peso vivo de las hembras frente a los machos, por lo tanto el volumen de administración calculado y concentración del inductor fueron mayores. Cabe mencionar que el comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina están determinados por el mecanismo de distribución, la ketamina tiene un gran volumen de distribución, por ser una molécula clinicamente relacionada con la fenciclidina y la cicloexil-amina, con un peso molecular de 238, pKa de 7.5 y alta solubilidad lipófila, 10 veces que el tiopental (Hirshman et al, 1979) y la unión a proteínas es más baja con la ketamina por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (Arcusa, 2005) a

comparación con otros anestésicos parenterales (Good y Gilman, 2006 y Hirshman et al, 1979), así como también a otros tranquilizantes como son las benzodiacepinas especialmente el midazolán que se une a las proteínas plasmáticas en un 96-98%, la fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento e insignificante del midazolán al líquido cefalorraquídeo (Cheng et al, 2002).

La ketamina se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos: inicialmente, se diluye en el torrente sanguíneo, a continuación, disminuye con rapidez la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente del cerebro (Good y Gilman, 2006).

En vista que la administración del inductor (ketamina) es una cantidad mayor (volumen y concentración), con una rápida distribución y una administración por vía endovenosa, se ajustó la velocidad de inyección donde se adoptó una manera de administración de la siguiente forma, el primer tercio del volumen calculado fue administrada a una velocidad considerable, seguido del segundo tercio que se administró de forma lenta y la última porción del volumen se administró de una forma más lenta por lo tanto el tiempo de inducción fue mayor para estas dos variables dosis y sexo, porque las velocidades bajas de infusión hay más tiempo para el decaimiento por distribución (Evers y Maze, 2004).

En tanto la inducción con ketamina fue suave con presencia de sialorrea no se observó efectos adversos como convulsiones esto debido al efecto del midazolam. Ya que la ketamina incrementa el flujo sanguíneo encefálico y la presión intracraneal con una mínima alteración del metabolismo cerebral a diferencia de los otros anestésicos parenterales, estos efectos pueden ser atenuados por la administración concurrente de tiopental, benzodiazepinas, o ambos, junto con la hiperventilación (Belopavlovic y Buchthal, 1982; Mayberg et al., 1995). El midazolam tiene una acción esteroespecífica sobre el sitio GABA, la sub unidad A1 que estaría relacionado con el efecto anticonvulsivante (Olkola y Ahonen, 2008). Y neuroespecífico con el sistema nervioso central, incluyendo el sistema límbico y la formación reticular, ejerce permitiendo la apertura de canales de Cl<sup>-</sup>, entrada de éste y así hiperpolarización de la membrana neuronal postsináptica ejerciéndose efectos ansiolíticos, sedativos, entre otros (Cheng et al., 2002). Por otro lado, midazolam parece inhibir la recaptación y el metabolismo del gamma aminobutírico, aumentando sus niveles en el espacio sináptico y así existen mayores posibilidades de unión a los receptores gamma aminobutírico, generando por este medio sus efectos farmacológicos (Rioja, 2004).

Además esta administración en la etapa de la pre anestesia evita la liberación de adrenalina en aquellos animales linfáticos por el aumento del tono simpático central, que pueden conllevar a una

aceleración del ritmo cardiaco e inadecuado llenado de los ventrículos, arritmias e incluso fibrilaciones, que podrían desencadenar hipoxia (Hall y Clarke, 1983), en el periodo de la inducción.

Por otro lado durante la pre medicación con midazolam se observó una mayor depresión en las hembras manifestándose con una sialorrea excesiva frente a los machos, probablemente se deba a la progesterona y otras progestinas (los precursores y los metabolitos de la progesterona), que inducen la anestesia, la analgesia y la hipnosis (Harrison, et al 1984) por su alta afinidad con el complejo receptor gamma aminobutírico A y por potenciar la conductancia iónica de cloro de manera similar a la de los barbitúricos y las benzodiacepinas (Iambert et al, 1995; Majeswska et al, 1986 y Mellon, 1994). Estas hormonas modifican la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales que desempeñan un papel importante en la epilepsia (Majeswka, 1992). Esto podría ser la explicación a la mayor depresión

Este efecto también se observó en un estudio con similar protocolo en la especie canina (Castillo, 2014) lo que sugiere que el midazolam en combinación con la ketamina podría tener este efecto en estas dos especies estimulando el centro de la salivación localizado en la formación reticular bulbar ocasionando una respuesta que viaja por el nervio glossofaríngeo hasta las parótidas y por el nervio facial hasta las submaxilares y sublinguales (Guyton, 1996).

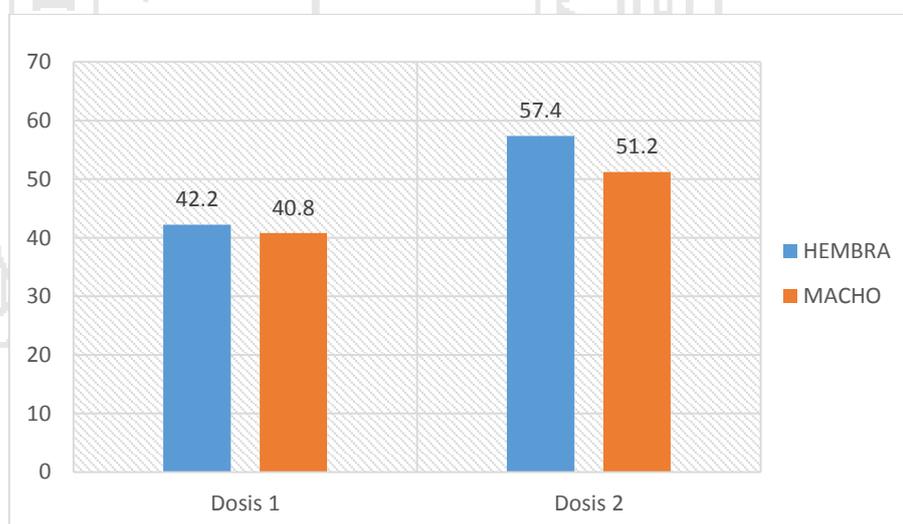
## 4.1.2. Periodo de latencia.

**Tabla 3: Tiempos del periodo de latencia (minutos) de anestesia general, con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos corriedale.**

DOSIS	SEXO	Nº	X DE LATENCIA	D.S	Val. Min.	Val. Max.
D1	MACHO	5	40,80	2.77	38,00	44,00
	HEMBRA	5	42,20	1.92	40,00	45,00
D2	MACHO	5	51,20	9.73	44,00	68,00
	HEMBRA	5	57,40	6.,88	49,00	67,00

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

**Figura 2: Tiempos del periodo de latencia en minutos, en ovinos corriedale, según dosis y sexo.**



En la tabla 3, se muestra el tiempo del periodo de latencia en segundos de la anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y midazolán en ovinos corriedale a diferente sexo y dosis. Habiéndose obtenido un promedio de

40.8 minutos, con valores máximos de 44 y mínimos de 38 minutos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 51.2 minutos, con valores máximos de 68 y mínimos de 44 minutos. Esto para los ovinos del sexo macho.

De igual forma se encontró un promedio de 42.2 minutos, con valores máximos de 45 y mínimos de 40 minutos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 57.2 minutos, con valores máximos de 67 y mínimos de 49 minutos. Esto para los ovinos del sexo hembra.

En un trabajo similar en cabras, con la combinación de midazolam a una dosis de 0,4 mg/kg y clorhidrato de ketamina 4 mg/kg, se indujo un plano de anestesia quirúrgica adecuada para intubación endotraqueal, que duró un periodo de 16-39 min (Stegmann, 1998).

En otro estudio realizado con el protocolo midazolam a una dosis de 16 mg/kg y ketamina a dosis de 0.5 mg/kg en la anestesia general en perros de altura donde se encontró un mayor tiempo de latencia en promedio de 10.4 minutos (Castillo, 2014).

Así mismo en otro trabajo realizado en ovinos corriedale con el protocolo xilazina y ketamina a una dosis de 0.04 mg/kg y 2.5 mg/kg respectivamente, se determinó el mayor tiempo de latencia en promedio general (machos y hembras) de 30.5 minutos (Ventura, 2014).

Todos estos trabajos, en contraste a nuestro protocolo mostraron

valores inferiores a los nuestros, esto se debe a las dosis, que son menores a las nuestras (0.45 y 0.5 mg/kg de midazolam y 7 y 8 mg/kg de ketamina).

Los datos de la tabla 3, llevados al análisis estadístico (Anexo), el tiempo del periodo de inducción para las variables sexo y dosis mostro diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para el efecto sexo, dosis e interacción sexo por dosis; eso indica que existe diferencias de la variancia en cuanto al tiempo de latencia frente al sexo, dosis e interacción sexo por dosis, ya que las hembras mostraron mayor tiempo de inducción a mayores dosis tal como se observa en la figura 2, que antecede es probable que se deba a la demora de la biotransformación hepática por lo mismo de la cantidad de droga calculada que se administra en cada dosis y sexo; ya que la midazolam, ketamina y fentanilo se metabolizan en el hígado por los siguientes mecanismos: la ketamina se metaboliza principalmente por la vía del citocromo P-450, siendo la ruta principal la N-demetilación para formar norketamina (metabolito I). (Arcusa, 2005 y Ghurashi et al, 2009), metabolito con una potencia anestésica de un tercio de la ketamina (Riviere y Papich, 2009). El midazolam es metabolizado por demetilación, hidroxilación y conjugación glucorónica, produciéndose múltiples metabolitos activos (1hidroximetilmidazolam, 4-hidroxi-midazolam) (Rioja, 2004; Maddison, 2008) y el fentanilo se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones

y conjugación (Flórez, 1997).

Así mismo las hembras son más sensibles a la acción de los fármacos que los machos, aunque estas diferencias sólo han podido ser demostradas en ratas. La influencia de las hormonas sexuales masculinas sobre la síntesis proteica es bien conocida; éstas se comportan como inductores al ejercer un efecto estimulante máximo del metabolismo de los fármacos, esto se observa después de la administración de esteroides anabolizantes (Sumano y Ocampo, 1997; Velasco et al, 1985).

Por otro lado el efecto sobre el sistema nervioso central, para este periodo se debe a la ketamina y no al miazolan. Este tiene ventajas farmacocinéticas, sobre otras benzodiazepinas: es más rápido en el comienzo del efecto y más corto en la duración del mismo (Reves et al, 1985), se debe a su redistribución periférica a zonas más posteriores al encéfalo (Reves et al, 1985), que es un factor que determina una menor duración del efecto sobre áreas más altas del encéfalo (Perez, 2010). Bajo estas condiciones, el efecto del midazolam sobre áreas más altas del encéfalo estarían disminuidas pero el efecto sobre áreas bajas del encéfalo estarían permaneciendo.

La ketamina tiene una larga duración anestesia de una sola dosis en comparación con otros anestésicos intravenosos (White et al, 1982). Sus efectos sobre el sistema nervioso central en este periodo se deben a una disminución de sus niveles de redistribución de los compartimentos periféricos y dependiente de

su alta solubilidad lipoidea. (Lumb y Jones, 1984) y su metabolización por el hígado (Perez, 2010), que es lenta por la cantidad de fármacos administrados como el miazolan y fentanilo, la mayoría de estos fármacos anestésicos prolongan el efecto clínico anestésico de la ketamina, con niveles plasmáticos aumentados (Sussman, 1974).

Se observó también en este periodo una buena relajación muscular, mediante la caída del cuello, la flexión de las extremidades anteriores labios, en la articulación del codo en esta especie (McKelvey y Wayne, 2003 y Fish et al, 2008), esta relajación se debió al midazolam ya que posee efectos depresores sobre la médula espinal, aunque parece tener algún efecto en los centros supraespinales. A nivel de la médula espinal, actúa específicamente sobre las unidades  $\alpha$ -2 de los receptores gamma aminobutírico A de las motoneuronas, generando de esta manera relajación muscular (Rioja, 2004; Olkkola y Ahonen, 2008). El midazolam, y en general las benzodiazepinas, suelen emplearse junto a un anestésico disociativo (ketamin, tiletamina), ya que este último no provee de relajación muscular (Riviere y Papich, 2009).

En este mismo periodo se observó un estado cataléptico inducido por la ketamina que se acompañó de nistagmo con dilatación pupilar, salivación y lagrimeo, además se observó pérdida de la sensibilidad superficial con la ketamina, se dice también que esta posee una analgesia profunda, la cual es una gran ventaja en

comparación con los otros anestésicos parenterales (White et al, 1982). Provee buena analgesia somática, pero pobre analgesia visceral (Cruz et al, 2009 y Welsh, 2009).

El grado de analgesia más profunda a comparación con la ketamina (somática) se debió al fentanilo, por ser un opiáceo que no altera el umbral de dolor de las terminaciones nerviosas aferentes a estímulos nocivos, ni afectan a la conductividad de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia es somática y visceral, está mediada por los cambios en la percepción del dolor en la médula espinal (receptores  $\mu_2$ , delta, kappa) y en los niveles más altos en el sistema nervioso central (receptores  $\mu_1$ -y kappa3). No hay límite máximo efecto de la analgesia por opiáceos (Harrison, 1998).

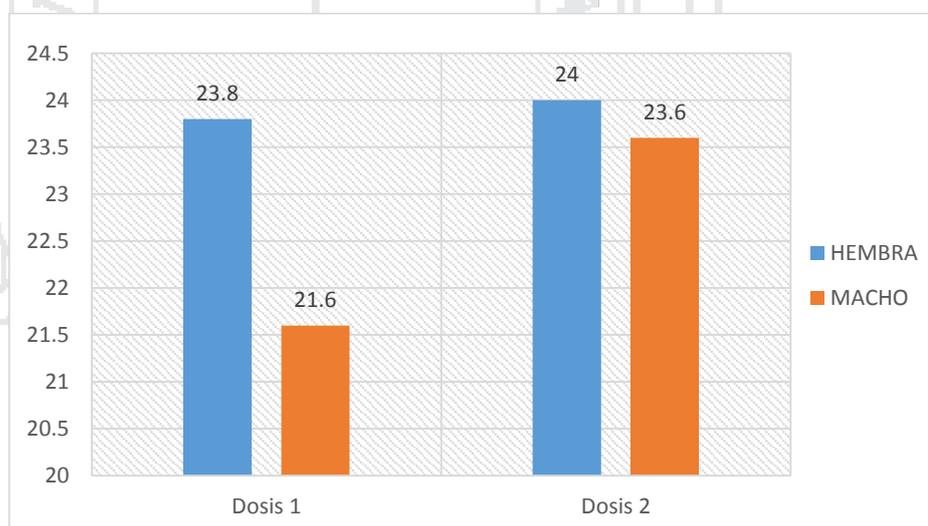
## 4.1.3. Periodo de recuperación.

**Tabla 4: Tiempos del periodo de recuperación (minutos) de anestesia general, con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo, según sexo y dosis en ovinos corriedale.**

DOSIS	SEXO	Nº	X DE RECUPERACIÓN	D.S	Val. Min.	Val. Max.
D1	MACHO	5	21.60	2.97	18.00	25.00
	HEMBRA	5	23.80	3.70	20.00	29.00
D2	MACHO	5	23.60	2.24	21.00	26.00
	HEMBRA	5	24.00	2.04	21.00	27.00

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

**Figura 3: Tiempos del periodo de recuperación en minutos, en ovinos corriedale según dosis y sexo.**



En la tabla 4, se muestra el tiempo del periodo de recuperación en minutos de la anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale a diferente

sexo y dosis. Habiéndose obtenido un promedio de 21.6 segundos, con valores máximos de 25 minutos y mínimos de 18 minutos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 23.6 minutos, con valores máximos de 26 minutos y mínimos de 21 minutos. Esto para los ovinos del sexo macho.

De igual forma se encontró un promedio de 23.8 minutos, con valores máximos de 29 y mínimos de 20 minutos para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 24 minutos, con valores máximos de 27 y mínimos de 21 minutos. Esto para los ovinos del sexo hembra.

En un trabajo realizado en perros, ya mencionado anteriormente (Castillo, 2014), el menor tiempo de recuperación en promedio general fue de 42.7 minutos, Se observa que este valor es mayor al nuestro, probablemente se deba al midazolam ya que son dosis altas a las nuestras (12 a 16 mg/kg).

En otro estudio realizado en ovinos corriedale con un protocolo de xilacina y ketamina, se encontró un menor tiempo de recuperación de 14.5 minutos a una dosis de 0.035 mg/kg de xilazina y 2.5 de ketamina (Ventura, 2014), a comparación con nuestro trabajo es un valor inferior esto debido a la dosis menor de la ketamina.

Los datos de la tabla 4 llevados al análisis estadístico (Anexo), el tiempo del periodo de recuperación para las variables sexo y dosis mostro diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para el efecto sexo, dosis e interacción sexo por dosis; eso indica que existe

diferencias de la variancia en cuanto al tiempo de recuperación frente al sexo, dosis, e interacción sexo por dosis ya que las cantidades de droga calculada según peso vivo de las hembras que es mayor frente a los machos y según dosis (menor a mayor) fueron incrementando tal como se aprecia en la figura 3, lo cual fueron administrados a los animales donde los procesos de biotransformación y excreción duran más tiempo de acuerdo al volumen de droga administrada (Miller, 1994; Lumb y Jones, 1984; Barash et al, 2013), por ende la recuperación se alarga.

El tiempo de recuperación podría estar afectada por los niveles de redistribución por parte del midazolam y fentanilo, en cuanto a las mujeres estas poseen mayor tejido graso en comparación con los hombres, por ende el volumen de redistribución aumenta para los anestésicos altamente lipófilos en las mujeres, lo cual retarda el proceso de oxidación de las drogas (Anthony et al, 2002 y Ley CJ et al, 1992) y la lentitud del paso de los anestésicos al torrente sanguíneo para su eliminación. En un estudio en el cual fue comparado el comportamiento farmacocinético del fentanilo en hombres y mujeres, éste mostro mayor concentración del medicamento en las mujeres luego de 1 hora de la dosis inicial, lo cual supone que el género femenino podría requerir ajustes en la dosis para la anestesia (Ohtsuka, 2007).

Se observó una recuperación rápida y suave sin la presencia de

efectos como la excitación, desorientación, delirio y alucinaciones por parte de la ketamina, estos efectos se pudo controlar con el midazolán (Lumb y Jones, 1984).

Se observó también analgesia en todos los animales después de haber recuperado la locomoción, así mismo se vio que en algunas hembras aún permanecía el efecto analgésico somático, 1 hora después de la recuperación; esto probablemente se deba a los estrógenos ya que se encuentran en una relación directamente proporcional entre el umbral de dolor y los niveles de estradiol. Esto se atribuye principalmente a que altos niveles de estrógenos aumentan el número de receptores opioides y activan así estados de analgesia, diferente a lo que ocurre cuando hay bajos niveles de los mismos, en cuyo caso se produce una disminución en la cantidad de receptores opioides en áreas del cerebro asociadas con analgesia, como el tálamo, el núcleo accumbens y la amígdala, lo que se asoció a respuestas hiperalgésicas (Smith et al, 2006).

Así mismo en este periodo se observó que los animales aun en una posición cubito ventral empezaron a comer ya que se le ofreció heno con el fin de observar uno de los efectos de la combinación midazolán y ketamina.

En un trabajo similar las cabras recuperaron el reflejo de deglución después de más de 11 minutos después de un bolo intravenoso de ketamina con premedicación de midazolán

(Prassinós et al, 2005.), en comparación con menos de 5 minutos después de un bolo de propofol (Dzikiti et al, 2009. Prassinós et al, 2005).



**4.2. MONITORIZACIÓN DE LAS CONSTANTES CLÍNICAS EN ANESTESIA GENERAL CON LA ASOCIACIÓN DE MIDAZOLAM, KETAMINA Y FENTANILO EN OVINOS CORRIEDALE.**

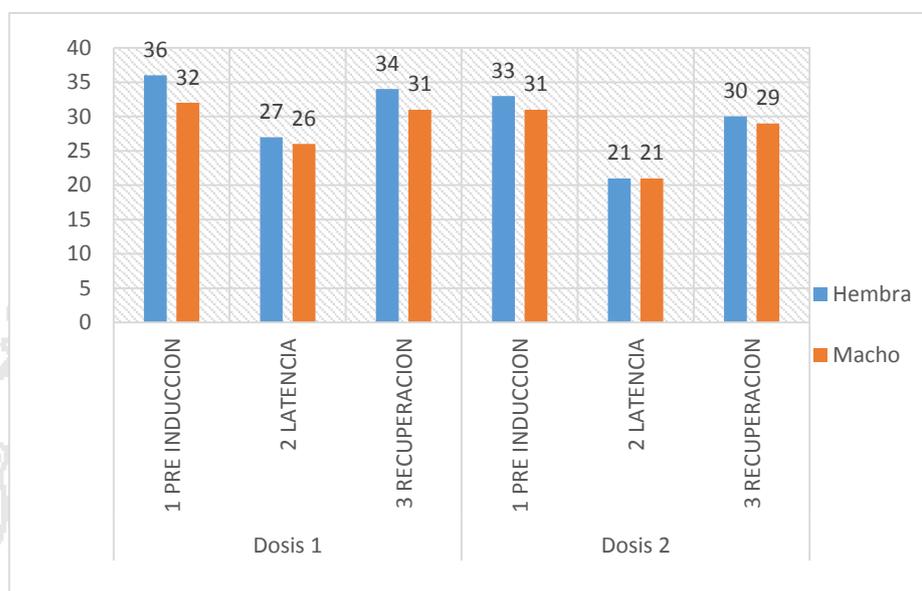
**4.2.1. Frecuencia respiratoria.**

*Tabla 5: Frecuencia respiratoria por minuto según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolam, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale.*

DOSIS	SEXO	TIEMPOS	FRECUENCIA RESPIRATORIA			
			X	D.S	VAL. MIN.	VAL. MAX.
D1	M	PRE INDUCCIÓN	32	5	29	40
		LATENCIA	26	4	22	32
		RECUPERACIÓN	31	4	27	37
	H	PRE INDUCCIÓN	36	7	25	42
		LATENCIA	27	6	17	33
		RECUPERACIÓN	34	6	26	40
D2	M	PRE INDUCCIÓN	31	5	25	37
		LATENCIA	21	4	16	25
		RECUPERACIÓN	29	4	23	34
	H	PRE INDUCCIÓN	33	4	27	38
		LATENCIA	21	4	18	27
		RECUPERACIÓN	30	4	25	35

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolam, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
 D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolam, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

**Figura 4: Frecuencia respiratoria por minuto, en ovinos corriedale según dosis, sexo y periodos.**



En la tabla 5, se muestra la frecuencia respiratoria por minuto a diferente dosis, sexo y periodos de anestesia en ovinos adultos de la raza corriedale con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo. Habiéndose obtenido un promedio de 32 respiraciones por minuto, con valores máximos de 40 y mínimos de 29 respiraciones por minuto para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 31 respiraciones por minuto, con valores máximos de 25 y mínimos de 37 respiraciones por minuto. Esto en periodo de pre-inducción para los ovinos del sexo macho.

De igual forma se encontró un promedio de 36 respiraciones por minuto, con valores máximos de 42 y mínimos de 25 respiraciones por minuto para la D1. Para la D2 se obtuvo como promedio de 33 respiraciones por minuto, con valores máximos

de 42 y mínimos de 38 respiraciones por minuto. Esto en periodo de pre-inducción para los ovinos del sexo hembra.

En la observación del periodo de latencia para los machos se encontró, para la D1 un promedio de 26 respiraciones por minuto, con valores máximos 32 de y mínimos de 22 respiraciones por minuto, para la D2 se obtuvo como promedio de 21 respiraciones por minuto, con valores máximos de 25 y mínimos de 16 respiraciones por minuto.

De igual forma en el periodo de latencia para las hembras se encontró un promedio de 27 respiraciones por minuto, con valores máximos de 33 y mínimos de 17 respiraciones por minuto para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio de 21 respiraciones por minuto, con valores máximos de 27 y mínimos de 18 respiraciones por minuto.

En la observación del periodo de recuperación para los machos se encontró, para la D1 un promedio de 31 respiraciones por minuto, con valores máximos de 37 y mínimos de 27 respiraciones por minuto, para la D2 se obtuvo como promedio de 29 respiraciones por minuto, con valores máximos de 34 y mínimos 23 de respiraciones por minuto.

De igual forma en el periodo de recuperación para las hembras se encontró un promedio de 34 respiraciones por minuto, con valores máximos de 40 y mínimos 26 de respiraciones por minuto para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio

de 30 respiraciones por minuto, con valores máximos de 35 y mínimos de 25 respiraciones por minuto.

Los datos de la tabla 5, llevados al análisis estadístico (Anexo), la frecuencia respiratoria para las variables sexo, dosis y periodos de anestesia mostro diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para los factores dosis, sexo, periodo y dosis por periodo eso indica que existe diferencias de la variancia en cuanto a la frecuencia respiratoria frente a la dosis, sexo, periodo e interacción dosis por periodo observándose una disminución en el número de respiraciones por minuto durante el periodo de latencia tal como se muestra en la figura 4, el grado de esta depresión se debió probablemente a la dosis administrada, esta a su vez se debe a la mayor cantidad de dosis calculada debida al mayor peso vivo de las hembras y al incremento de la dosis. A mayor cantidad de droga mayor efecto hasta alcanzar el efecto máximo (Shafer et al, 1992), ya que la ketamina, midazolam y fentanilo son fármacos dosis dependientes.

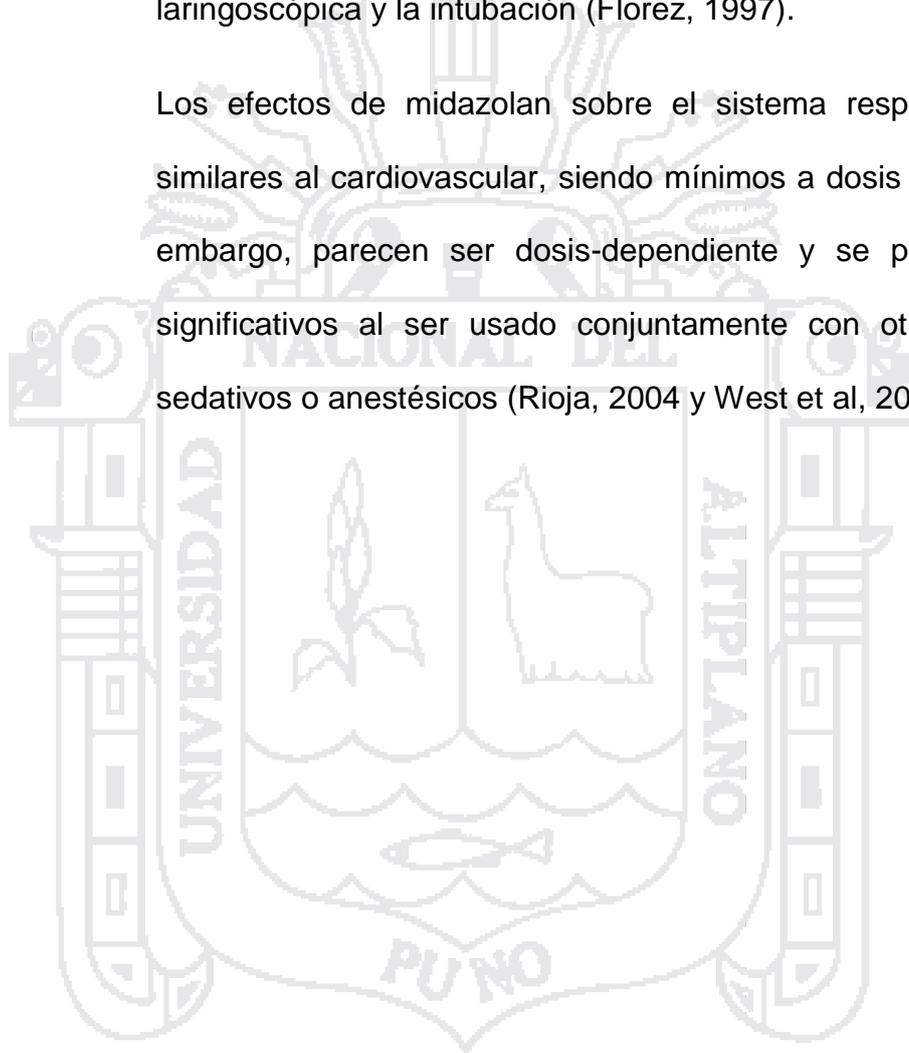
El efecto depresor de la ketamina se debe a que es un broncodilatador potente debido a su actividad simpaticomimética indirecta (Hirshman et al, 1979), tiene una importante acción sobre el músculo liso traqueal, induciendo broncodilatación, cuyo mecanismo principal se debe a la inhibición en la recaptación de catecolaminas circulantes, aumentando la concentración plasmática de éstas (Brown y Wagner, 1999; Greene, 2002 y Arcusa, 2005). Algunos autores mencionan que también se puede

deber a una acción central antagonista sobre el nervio vago (Sinner y Graf, 2008). Por tanto, la ketamina es un medicamento adecuado para la anestesia en pacientes con alto riesgo de broncoespasmo. La inducción con ketamina produce menos apnea y depresión respiratoria en comparación con propofol en cabras (Prassinis et al, 2005).

Este grado de depresión se deba también a la administración conjunta con otros agentes anestésicos y/o sedantes. Se ha observado una moderada a severa depresión con agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, opioides o anestésicos inhalatorios ya que el fentanilo induce una depresión respiratoria causada por la acción directa sobre los centros respiratorios en el tronco del encéfalo. Por otro lado en estudios anteriores se ha observado una leve depresión con benzodiazepinas (Arcusa, 2005), el midazolam puede producir depresión respiratoria que se relaciona a una depresión directa del centro de control respiratorio en el sistema nervioso central al igual que el fentanilo (Reves et al, 1985). Mediante el efecto de los receptores gamma aminobutírico tipo A que es ionotrópico (Cheng et al, 2002). Estos receptores se encuentran ubicados principalmente en la corteza cerebral y menor porcentaje en el hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipocampo, médula oblonga, bulbo raquídeo y médula espinal (Reves et al, 1985). Esta depresión central se deba probablemente al efecto sobre la formación reticular del bulbo raquídeo ya que tiene por función mantener el tono de la

musculatura antigravitatoria o regulando la musculatura respiratoria. Asimismo Potencian las acciones depresoras de los opioides sobre la respiración y la circulación, pero no suprimen la respuesta hipertensora provocada, por ejemplo, por la maniobra laringoscópica y la intubación (Florez, 1997).

Los efectos de midazolam sobre el sistema respiratorio, son similares al cardiovascular, siendo mínimos a dosis clínicas. Sin embargo, parecen ser dosis-dependiente y se puede volver significativos al ser usado conjuntamente con otros agentes sedativos o anestésicos (Rioja, 2004 y West et al, 2007).



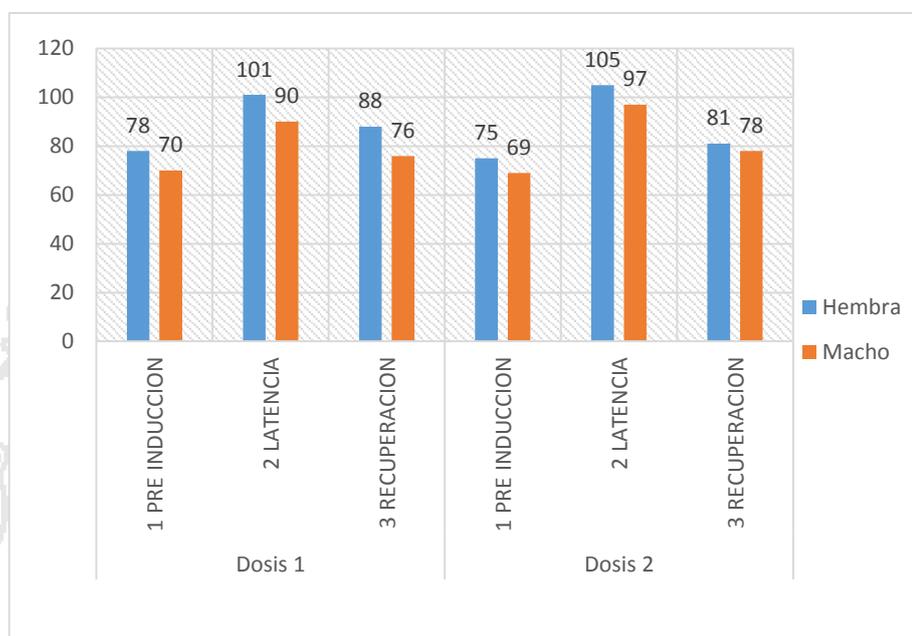
4.2.2. Frecuencia cardiaca.

**Tabla 6: Frecuencia cardiaca por minuto según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale.**

DOSIS	SEXO	TIEMPOS	FRECUENCIA CARDIACA			
			X	D.S	VAL. MIN.	VAL. MAX.
D1	M	PRE INDUCCIÓN	70	9	60	84
		LATENCIA	90	8	82	102
		RECUPERACIÓN	76	10	65	90
D1	H	PRE INDUCCIÓN	78	9	64	88
		LATENCIA	101	11	84	114
		RECUPERACIÓN	88	12	70	100
D2	M	PRE INDUCCIÓN	69	9	60	82
		LATENCIA	97	8	90	110
		RECUPERACIÓN	78	9	68	90
D2	H	PRE INDUCCIÓN	75	5	68	80
		LATENCIA	105	6	98	114
		RECUPERACIÓN	81	5	74	88

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
 D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

**Figura 5: Frecuencia cardiaca por minuto, en ovinos corriedale según dosis, sexo y periodos.**



En la tabla 6, se muestra la frecuencia cardiaca por minuto a diferente dosis, sexo y periodos de anestesia en ovinos adultos de la raza corriedale con la combinación de midazolam, ketamina y fentanilo. Habiéndose obtenido un promedio de 70 latidos por minuto, con valores máximos de 84 y mínimos de 60 latidos por minuto para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio 69 de latidos por minuto, con valores máximos de 82 y mínimos de 60 latidos por minuto. Esto en periodo de pre-inducción para los ovinos del sexo macho.

De igual forma se encontró un promedio de 78 latidos por minuto, con valores máximos de 88 y mínimos de 64 latidos por minuto para la D1. Para la D2 se obtuvo como promedio de 75 latidos por minuto, con valores máximos de 80 y mínimos de 68 latidos por minuto. Esto en periodo de pre-inducción para los

ovinos del sexo hembra.

En la observación del periodo de latencia para los machos se encontró, para la D1 un promedio de 90 latidos por minuto, con valores máximos de 82 y mínimos de 102 latidos por minuto, para la D2 se obtuvo como promedio de 97 latidos por minuto, con valores máximos de 110 y mínimos de 90 latidos por minuto.

De igual forma en el periodo de latencia para las hembras se encontró un promedio de 101 latidos por minuto, con valores máximos de 114 y mínimos de 84 latidos por minuto para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio de 105 latidos por minuto, con valores máximos de 114 y mínimos de 98 latidos por minuto.

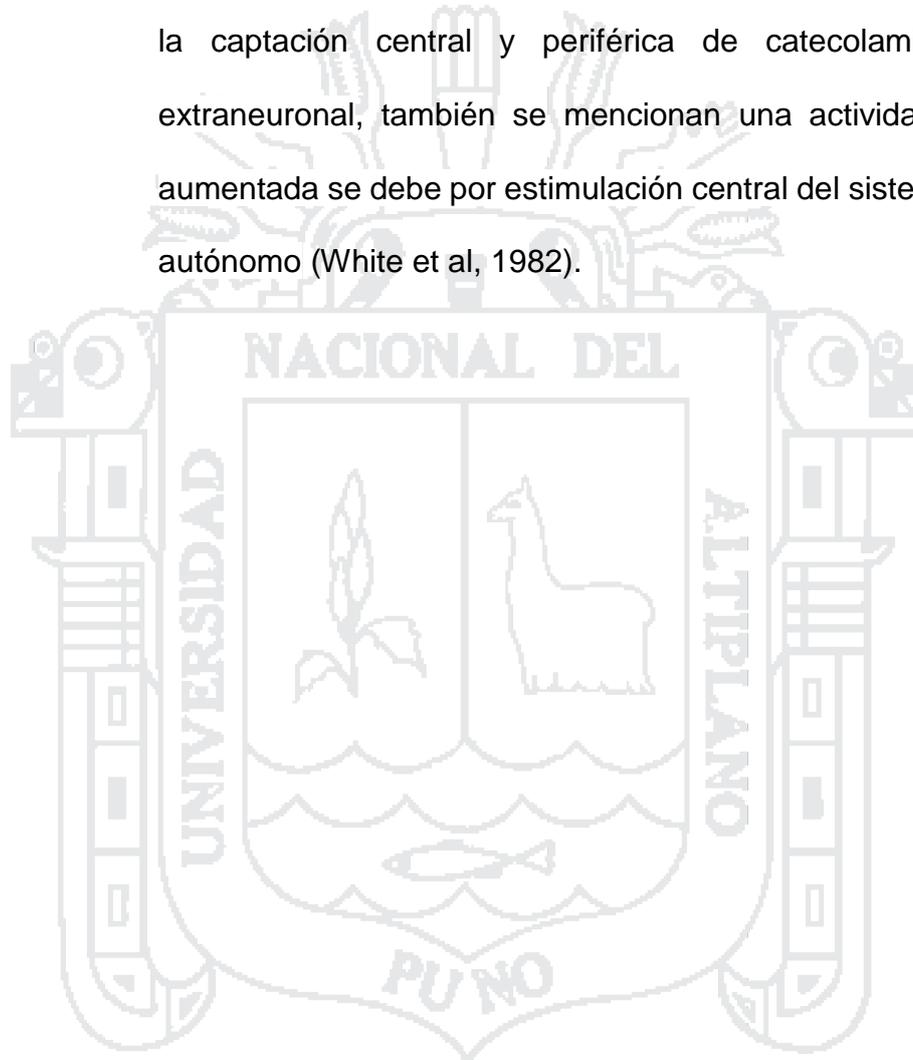
En la observación del periodo de recuperación para los machos se encontró, para la D1 un promedio de 76 latidos por minuto, con valores máximos de 90 y mínimos de 65 latidos por minuto, para la D2 se obtuvo como promedio de 78 latidos por minuto, con valores máximos de 90 y mínimos de 68 latidos por minuto.

De igual forma en el periodo de recuperación para las hembras se encontró un promedio de 88 latidos por minuto, con valores máximos de 100 y mínimos de 70 latidos por minuto para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio de 81 latidos por minuto, con valores máximos de 88 y mínimos de 74 latidos por minuto.

Los datos de la tabla 6, llevados al análisis estadístico (Anexo), la frecuencia cardiaca para las variables dosis, sexo y periodos de anestesia mostro diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para los factores sexo, periodo, dosis por sexo y dosis por periodo eso indica que existe diferencias de la variancia en cuanto a la frecuencia cardiaca frente al sexo, periodo, dosis por sexo y dosis por periodo. Se observa que la frecuencia cardiaca es mayor en las hembras frente a los machos en el periodo de latencia, tal como se muestra en la figura 5. Podría atribuirse a la ketamina que a mínimas dosis incrementa la frecuencia cardiaca (Larenza et al, 2005) y no al midazolán ya que en trabajos anteriores, sugieren que el incremento de la frecuencia cardiaca se debe a dosis mayores de 0.5mg/kg (Stegmann, 2015). También se ha demostrado que las benzodiazepinas son los agentes más eficaces para atenuar los efectos cardiovasculares de las drogas, en particular el midazolán (Posner, 2007). Pero se sabe también que la progesterona y otras progestinas (los precursores y los metabolitos de la progesterona) inducen la anestesia, la analgesia y la hipnosis (Harrison et al, 1984) por su alta afinidad con el complejo receptor gamma aminobutírico A, y por potenciar la conductancia iónica de cloro de manera similar a la de los barbitúricos y las benzodiazepinas (Iambert et al, 1995; Majewska et al, 1986 y Mellon, 1994) ya que el midazolán mas las progestinas tienden a captar una mayor cantidad de receptores gamma aminobutirico por ende mayor será la

frecuencia cardiaca (Rioja, 2004; Sawyer, 2007 y Maddison et al, 2008), en hembras frente a machos.

Este incremento por parte de la ketamina se debe a mecanismos indirectos es más probable que sean mediados por inhibición de la captación central y periférica de catecolamina intra y extraneuronal, también se mencionan una actividad simpática aumentada se debe por estimulación central del sistema nervioso autónomo (White et al, 1982).



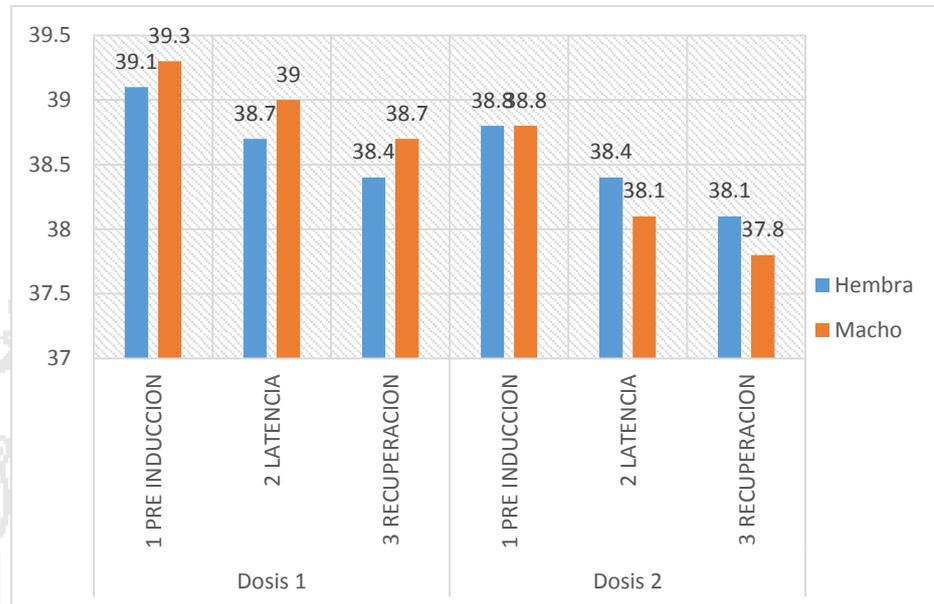
## 4.2.3. Temperatura corporal.

**Tabla 7: Temperatura corporal según dosis, sexo y periodos de anestesia general con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos corriedale.**

DOSIS	SEXO	TIEMPOS	TEMPERATURA			
			X	D.S	VAL. MIN.	VAL. MAX.
D1	M	PRE INDUCCIÓN	39,3	0,3	39,1	39,8
		LATENCIA	39,0	0,4	38,7	39,7
		RECUPERACIÓN	38,7	0,5	38,3	39,5
D1	H	PRE INDUCCIÓN	39,1	0,4	38,5	39,5
		LATENCIA	38,7	0,5	38,1	39,3
		RECUPERACIÓN	38,4	0,5	37,8	38,9
D2	M	PRE INDUCCIÓN	38,8	0,3	38,5	39,2
		LATENCIA	38,1	0,1	38,0	38,3
		RECUPERACIÓN	37,8	0,1	37,6	37,9
D2	H	PRE INDUCCIÓN	38,8	0,4	38,3	39,3
		LATENCIA	38,4	0,5	37,9	39,0
		RECUPERACIÓN	38,1	0,5	37,6	38,8

D1: 0.45 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.04 de fentanilo.  
D2: 0.5 mg/kg. Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg. Clorhidrato de Ketamina y 0.06 de fentanilo.

**Figura 6: Temperatura corporal, en ovinos corriedale, según dosis, sexo y periodos.**



En la tabla 7, se muestra la frecuencia respiratoria por minuto a diferente sexo, dosis y periodos de anestesia en ovinos adultos de la raza corriedale con la combinación de midazolán, ketamina y fentanilo. Habiéndose obtenido un promedio de 39.1 grados, con valores máximos 39.5 grados y mínimos 38.5 grados para la D1 y para la D2 se obtuvo como promedio de 38.8 grados por minuto, con valores máximos 39.3 grados y mínimos de 38.3 grados. Esto en periodo de pre-inducción para los ovinos del sexo hembra.

De igual forma se encontró un promedio de 39.3 grados, con valores máximos de 39.8 y mínimos de 39.1 grados para la D1. Para la D2 se obtuvo como promedio de 38.8 grados, con valores máximos de 39.2 y mínimos 38.5 grados. Esto en periodo de pre-inducción para los ovinos del sexo macho.

En la observación del periodo de latencia para las hembras se encontró, para la D1 un promedio de 38.7 grados, con valores máximos de 39.3 grados y mínimos de 38.1 grados, para la D2 se obtuvo como promedio de 38.4 grados, con valores máximos de 39.0 grados y mínimos de 37.9 grados.

De igual forma en el periodo de latencia para los machos se encontró un promedio de 39.0 grados, con valores máximos de 39.7 grados y mínimos de 38.7 grados para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio de 38.1 grados, con valores máximos de 38.1 grados y mínimos de 38.0 grados.

En la observación del periodo de recuperación para las hembras se encontró, para la D1 un promedio de 38.4 grados, con valores máximos de 38.9 grados y mínimos de 37.8 grados, para la D2 se obtuvo como promedio de 38.1 grados, con valores máximos de 38.8 grados y mínimos de 37.6 grados.

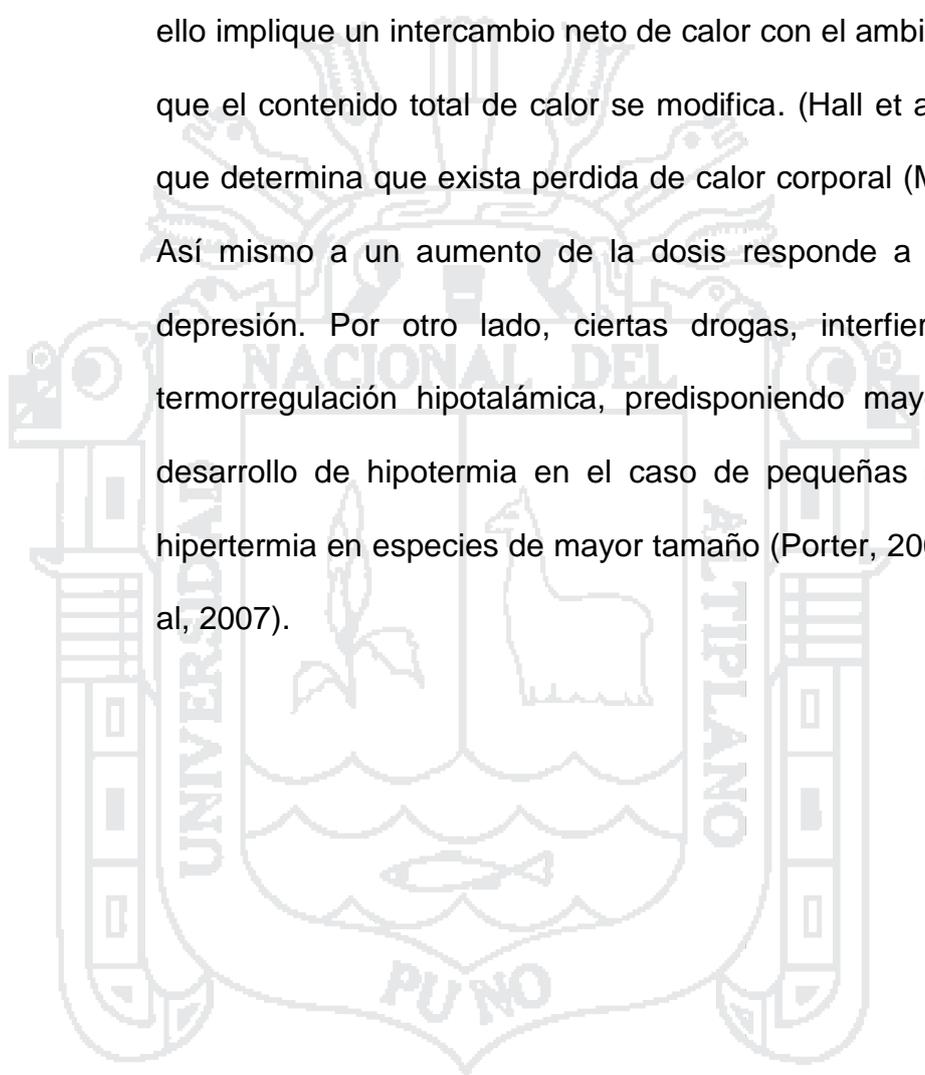
De igual forma en el periodo de recuperación para los machos se encontró un promedio de 38.7 grados, con valores máximos de 39.5 grados y mínimos de 38.3 grados, para la D1 así mismo para la D2 se obtuvo un promedio de 37.8 grados, con valores máximos de 37.9 grados y mínimos de 37.6 grados.

Los datos de la tabla 7, llevados al análisis estadístico (Anexo), la frecuencia respiratoria para las variables dosis, sexo y periodos de anestesia mostro diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) para los factores dosis, periodo y dosis por periodo eso indica

que existe diferencias de la variancia en cuanto a la frecuencia respiratoria frente a la dosis, periodo y dosis por periodo, donde se observa que la temperatura disminuye en el periodo de latencia y recuperación a medida que incrementa la dosis, esto podría deberse la magnitud del efecto farmacológico de ciertos anestésicos que está en función de la cantidad de fármaco presente en el sitio de acción, de tal manera que si se incrementa la dosis aumentará el efecto. Las dosis más grandes, inyectadas en igual tiempo que las más bajas, tienen un comienzo de acción más rápido, ya que se alcanzan más pronto concentraciones activas en el sitio acción. También, al aumentar la dosis va a aumentar la duración de la acción del efecto porque se mantendrán concentraciones efectivas más tiempo (Barash et al, 2009).

Los anestésicos generales inducen una disminución de la temperatura corporal debido a que los animales se encuentran con una actividad muscular reducida y generalmente con una vasodilatación periférica. La redistribución interna del calor corporal está determinada por la vasodilatación inducida por la ketamina. Esta vasodilatación se produce por la reducción del umbral para la vasoconstricción por inhibición de la termorregulación a nivel central. (Xiong, 2014). Además, casi todos los agentes anestésicos inducen una vasodilatación periférica directa, que permite el flujo de calor desde el compartimiento central hacia los tejidos de la periferia (Weiskopf,

1995). La vasodilatación promueve el flujo de calor desde el compartimiento central siguiendo el gradiente de temperatura hacia el periférico, lo que lleva a la disminución de la temperatura central y el incremento de la temperatura de los tejidos periféricos, ello implique un intercambio neto de calor con el ambiente, por lo que el contenido total de calor se modifica. (Hall et al, 2001), lo que determina que exista pérdida de calor corporal (Muir, 1992). Así mismo a un aumento de la dosis responde a una mayor depresión. Por otro lado, ciertas drogas, interfieren con la termorregulación hipotalámica, predisponiendo mayormente al desarrollo de hipotermia en el caso de pequeñas especies e hipertermia en especies de mayor tamaño (Porter, 2005; West et al, 2007).



## V. CONCLUSIONES.

1. los tiempos para el periodo de inducción, se determinó que el mayor tiempo de inducción fue de 58.8 segundos en caso de las hembras para la D2 seguido de 51.4 segundos en el caso de machos para la D2 y las Valores inferiores a estos fueron de 50.8 segundos en cuanto a las hembras para la D1 seguida del menor tiempo de inducción con un valor de 47.8 segundo para los machos de la D1. En cuanto a los tiempos para el periodo de latencia, se determinó que el mayor tiempo de latencia fue de 57.4 minutos en caso de las hembras para la D2 seguido de 51.2 minutos en el caso de machos para la D2 y las Valores inferiores a estos fueron de 42.2 minutos en cuanto a las hembras para la D1 seguida del menor tiempo de latencia con un valor de 40.8 minutos para los machos de la D1. Así mismo los tiempos para el periodo de recuperación, se determinó que el mayor tiempo de recuperación fue de 24.0 minutos en caso de las hembras para la D2 seguido de 23.8 minutos en el caso de hembras para la D1 y las Valores inferiores a estos fueron de 23.6 minutos en cuanto a los machos para la D2 seguida del menor tiempo de recuperación con un valor de 21.6 minutos para los machos de la D1.
2. En cuanto a la monitorización de las constantes clínicas para los periodo de pre inducción, latencia y recuperación, la frecuencia respiratoria dependiente de la dosis y sexo, disminuyo significativamente en el periodo de latencia, en cuanto a la frecuencia cardiaca dependiente del sexo aumento significativamente en el

periodo de latencia y la temperatura dependiente de las variables dosis y sexo, disminuyo en todos en los periodos de latencia y recuperación.

3. La velocidad y el grado del efecto del protocolo anestésico midazolan, ketamina y fentanilo se ve afectada por la concentración del fármaco calculada en cada dosis y peso vivo del animal según sexo, volumen de distribución, redistribución y metabolismo de los fármacos utilizados.



## VI. RECOMENDACIONES.

1. Se recomienda la utilización de midazolán, ketamina y fentanilo en ovinos para la anestesia general sobre todo por brindar los periodos de anestesia requeridos, una inducción tranquila, buen periodo de latencia y el periodo de recuperación rápida, sin alteraciones y el uso adicional de anticolinérgicos como la atropina, para evitar la sialorrea presente en el periodo de latencia.
2. Aplicar esta técnica de anestesia general en el ovino, la dosis 2 (0.5 mg/kg Clorhidrato de Midazolán, 8 mg/kg Clorhidrato de Ketamina y 0.06 mg/kg de fentanilo) en cirugía mayor y la dosis 1 (0.45 mg/kg Clorhidrato de Midazolán, 7 mg/kg Clorhidrato de Ketamina y 0.04 mg/kg de fentanilo) en cirugía menor.
3. Para el uso de este protocolo se recomienda, que el midazolán sea de una concentración alta para animales de mayor peso vivo y su administración por vía endovenosa sea de forma lenta, por otro lado ajustar la dosis en caso de las hembras.

## VII. REFERENCIAS.

- Anthony, M. y Berg, M. (2002). *Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics. Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, 11(7):601–615.
- Arcusa, M.J. (2005). *Estudio de toxicidad aguda S(+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos, comparación con lidocaína. Tesis doctoral. Valencia: Univ. de Valencia, 98.*
- Badiola, J.J. (2005). *Anestesia veterinaria en animales de compañía. Revista oficial del consejo general de colegios veterinarios de España*, 22-26.
- Bakker, J.; Uilenreef, J.J.; Pelt, E.R.; Brok, H.P.; Remarque, E.J. y Langermans, J.A. (2013). *Comparison of three different sedative-anaesthetic protocols (ketamine, ketamineme-detomidine and alphaxalone in common marmosets (Callithrix jacchus). BMC Veterinary Research*, 9: 113-126.
- Barash, P.G.; Cullen, B.F. y Stoelting, R.K. (2013). *Fundamentos de anestesia clínica (septima Ed.). Editorial Lippincott Williams and Wilkins.*
- Belopavlovic, M. y Buchthal, A. (1982). *Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. Acta. Anaesthesiol Scand*, 26:458–462.
- Canonaco, M.; Carelli, A. y Maggi, A. (1993). *Steroid hormones and receptors of the GABA A supramolecular complex. II. Progesterone and estrogen inhibitory effects on the chloride ion channel receptor in different forebrain areas of the female rat. Neuroendocrinology*, 57:974-984.
- Carroll, G.L.; Hartsfield, S.M. y Hambleton, R. (1997). *Anesthetic effects of tiletamine-zolazepam, alone or in combination with butorphanol, in goats. Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211, 593–597.
- Castells, S. y Hernandez, M. (2012). *Farmacología en enfermería. Barcelona, España: Editorial Elsevier.*

- Castillo, S. (2014). *Anestesia general con la asociacion de ketamina-midazolam en perros de altura. Tesis Falcultad de Medicina Vetrinaria y Zootecnia. U.N.A. Puno-Perú.*
- Chang, T. y Glazko, A. (1974). *Biotransformation and disposition of ketamine. Int. Anesthesiol. Clin., 12:157–177.*
- Cheng , C.; Roemer-Becuwe, C. y Pereira, J. (2002). *When Midazolam Fails. Pain and Symptom Management, 23 (3): 256-265.*
- Chu Lee, A.; Cuenca, S. y López, M. (2015). *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Ecuador: Editorial utmach.*
- Collins, V. (1996). *Anestesiología (Tercera Ed.). Mexico: Editorial Mcgrawhill.*
- Conn, V.S.; Isaramalai, S.; Rath, S.; Jantarakup, P.; Wadhawan, R. y Dash, Y. (2003). *Comparing Various Short-Form Geriatric Depression Scales Leads to the GDS-5/15. Journal of Nursing Scholarship, 133–137.*
- Cruz , J.M.; Giraldo , C.E.; Fernández, E.F. y Tovar, O.E. (2009). *Farmacología y uso clínico de la ketamina. Revista CES, 4 (1): 68-79.*
- Díaz, R. (2011). *Sector ovinos en el Perú con perspectivas al 2015. Ministerio De Agricultura. Lima-Perú.*
- Dugdale, A. (2010). *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice. USA: Editorial Wiley - Blackwell.*
- Dundee, J. y Lilburn, J. (1978). *Ketamine-lorazepam. Attenuation of psychic sequelae of ketamine by lorazepam. Anaesthesia, 33:312–314.*
- Evers, A.S. y Maze, M. (2004). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Drug Action. Anesthetic Pharmacology, Churchill Livingstone.*
- Ezquerro, J.L.; Vives, M.A. y Uson, J. (1992). *Anestesia práctica de pequeños animales. España: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill.*
- Fahlman, A. (2008). *Advances in Wildlife Immobilisation and Anaesthesia: Clinical and physiological evaluation in selected species. Tesis de doctorado. Swedish University of Agricultural Sciences-Suecia.*

- Fish, R.; Brown, M.; Danneman, P. y Karas, A. (2008). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. España: Editorial Elsevier.
- Flecknell, P. (2009). *Laboratory Animal Anaesthesia (Tercera Ed.)*. Reino Unido: Editorial Elsevier.
- Flecknell, P. (1987). *An introduction for research workers and technicians. Laboratory animal anaesthesia*: Academic Press.
- Flecknell, P.A.; John, M.; Mitchell, M. y Shurey, C. (1983). *Injectable anesthetic techniques in two species of gerbils (Meriones libycus and Meriones unguiculatus)*. *Lab. Anim*, 17: 118-122.
- Florez, J. (1997). *Farmacología Humana*. Barcelona: Editorial Masson S.A.
- Fowler, M.E. (1986). *Zoo and Wild animal medicine*. Philadelphia: Editorial W.B. Saunders.
- Galatos, A.D. (2011). *Anesthesia and analgesia in sheep and goats*. *Veterinary Clinics of North America: Food Animals*, 27, 47–59.
- Gamble, K.C. y Backues, K.A. (2003). *Common chimpanzee (Pan troglodytes) preventive veterinary program for zoos*. USA: American Associations of Zoo Veterinarians. Obtenido de internet (8 de Setiembre de 2014), [http://www.aazv.org/?page=chimp\\_prev\\_health\\_pr](http://www.aazv.org/?page=chimp_prev_health_pr).
- Ghurashi, M.A.; Seri, H.I.; Bakheit, A.H.; Ashwag, E.A. y Abakar, J.A. (2009). *Evaluation of ketamine/diazepam anaesthesia for performing surgery in desert goats under field conditions*. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 455–459.
- Giamberardino, M.A.; Berkley, K.J.; Iezzi, S. y Vecchiet, L. (1997). *Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men*. *Pain*, 71:187–97.
- GM, H. (1978). *Body temperature and anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 50:39-44.
- Green, C. (1982). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. *Laboratory Animals Ltd*.

- Guyton, A.C. (1996). *Body temperature, temperature regulation and fever, (Novena Ed.)*. Philadelphia: Editorial Textbook of Medical Physiology, 911-22.
- Hall, L.W.; Clarke, K.W. y Trim, C.M. (2001). *Veterinary anesthesia (Décima Ed.)*. London: Editorial Harcourt Publishers.
- Harrison, N.L. y Simmonds, M.A. (1984). *Modulation of the gaba receptor complex by an steroid anaesthetic*. *Brain RES*, 323:287-292.
- Hirota, K. y Lambert , D.G. (1996). *Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses*. *Br. J. Anaesth*, 77(4):441-444.
- Hirshman, C.A.; Downes, H.; Farbood, A. y Bergman, N.A. (1979). *Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma*. *Br. J. Anaesth.*, 51:713–718.
- INEI, (2012). *Instituto Nacional de Estadística e Informática III Censo Nacional Agropecuario (III CENAGRO)*, Lima (Perú).
- Kanto, J.H. (1985). *Midazolam: The first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia*. *Pharmacotherapy*, 5: 5, 138–155.
- Lambert , J.J.; Belelli , D.; Hillvenning, C. y Peters , J.A. (1995). *Neurosteroids and GABA A receptor function*. *TIPS*, 16:295-305.
- Larenza, M.P.; Bergadano, A.; Iff, I.; Doherr, M.G. y Schatzmann, U. (2005). *Comparison of the cardiopulmonary effects of anaesthesia maintained by continuous infusion of ketamine and propofol with anaesthesia maintained by inhalation of sevoflurane in goats undergoing magnetic resonance imaging*. *America Journal of Veterinary Research*, 66(12), 2135–2141.
- Lemke, K. A. (2007). *Anticholinergics and sedatives*. in *W.J. Tranquilli*.
- Ley, C.J.; Lees, B. y Stevenson, J.C. (1999). *Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5):950–954.

- Lichtenbelt, B.; Mertens, M. y Vuyk, J. (2004). *Strategies to optimize propofol-opioid. Clin Pharmacokinetic*, 43(9):577-93.
- Lumb, W.V. y Jones, E.W. (1984). *Veterinary anesthesia. Philadelphia: Editorial Lea and Febiger.*
- Maddison, J.E.; Page, S.W. y Church, D.B. (2008). *Small Animal Clinical (Segunda Ed.). Pharmacology. USA: Editorial Elsevier Inc.*
- Mahesh, V.B.; Brann, D.W. y Hendry, I.B. (1996). *Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. J Steroid Biochem Molec Biol*, 56:209-219.
- Majeswka, M.D. (1984). *Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA A receptor. Mechanism of action and physiological significance. Prog Neurobiol*, 38:379- 395.
- Majeswska, M.D.; Harrison, N.L.; Schwartz, R.D.; Barker, J.L. y Paul, S.M. (1986). *Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. Science*, 232:1004-1007.
- Mawhinney, L. (2013). *Gender – specific differences in the central nervous system´s. Transl Stroke Res*, 4(4): 462-75.
- Mayberg, T.; Lam, A.; Domino, K. y Winn, H. (1995). *Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial ure during isofl urane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. Anesth. Analg*, 81:84–89.
- Mcewen, B.S. (1991). *Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. TIPS Rev*, 12:141-147.
- McKelvey, D. y Wayne, K. (2003). *Manual de anestesia y analgesia veterinaria (Tercera Ed.). España: Editorial Gráfica: Multimedica Ediciones Veterinarias.*
- Mellon, S. (1994). *Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. J Clin Endocrinol Metab, J Clin Endocrinol Metab*, 78(2):1003-1008.

- Michel, L. y Ruiz, A. (2004). *Anatomía Humana*. Editorial Médica Panamericana.
- Miller, R.E. y Fowler, M.E. (2015). *Zoo and Wild Animal Medicine (Octava Ed.)*. Missouri: Editorial Elsevier Inc.
- Mirakhur, R. y Morgan, M. (1998). *Intravenous anesthesia: a step forward*. *Anesthesia*, 1:1-3.
- Miranda, M.M. (2012). *Anestesia de animais selvagens em cativeiro – Carnívoros e Ungulados*. Tesis de Maestría en Medicina Veterinaria. Universidad Técnica de Lisboa.
- Modica, P.A.; Tempelhoff, R. y White, P.F. (1990). *Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics*. *Anesth. Analg.*, 70:433–444.
- Modica, P. y Tempelhoff, R. (1992). *Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression*. *Can. J. Anaesth*, 49:233–236.
- Neal, M. (2007). *Farmacología Medica en esquemas*. Buenos Aires: Editorial servicios bibliograficos S.A.
- Netter, F.H. (1994). *Sistema nervioso: anatomía y fisiología*, Tomo I. Barcelona: Editorial Masson.
- Nieuwenhuys, R. (2009). *Analysis of the structure of the brain stem of mammals by means of a modified D'Arcy Thompson procedure*. *Brain Struct Funct*, 214:79–85.
- Ohtsuka, H. (2007). *Pharmacokinetics of fentanyl in Male and Female rats after intravenous*. *Arzneimittelforschung*, 57(5): 260-3.
- Olkola, K.T. y Ahonen, J. (2008). *Midazolam and Other Benzodiazepines*. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 182: 335-360.
- Pagel, P. (1992). *Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable*. *Anesthesiology*, 76:564–572.
- Perez, R. (2010). *Farmacología veterinaria*. Chile: Editorial Edmundo Irenas.

- Porter, S.L. (2000). *Proceedings of the North American Veterinary Conference (NAVC): Restraint and anesthesia of native wildlife*. Obtenido de Internet (1 de Setiembre de 2005): <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/tech/032.pdf?LA=1>.
- Posner, L.P. (2007). *Midazolam or diazepam – Which should I choose in my practice?*.
- Prassinis, N.N.; Galatos, A.D. y Raptopoulos, D. (2005). *A comparison of propofol, thiopental or ketamine as induction agents in goats*. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32: 289–296.
- RB, W. (1995). *Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers*. *Anaesthesia*, 50:S14-27.
- Reves, J.G.; Fragen, R.J.; Vinik, H.R. y Greenblatt, D.J. (1985). *Midazolam: Pharmacology*. *Anesthesiology*, 62 (3): 310-324.
- Reves, J.; Lell, W.; McCracken, L.; Kravetz, R. y Prough, D. (1978). *Comparison of morphine and ketamine anesthetic technics for coronary surgery: a randomized study*. *South. Med. J.*, 71:33–36.
- Rioja, E. (2004). *Efecto de la asociación de dexmedetomidina y midazolam sobre la concentración alveolar mínima de halotano e isoflurano en ratas*. Tesis de Doctor en Medicina Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
- Riviere, J. y Papich, M.G. (2009). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics (Novena Ed.)*. USA: Editorial Willey-Blackwell.
- Sawyer, D.C. (2007). *The Practice of Veterinary Anesthesia: Small Animals, Birds, Fish and Reptiles (Primera Ed.)*. USA: Editorial Teton NewMedia.
- Seymour, C. y Duke-Novakovski, T. (2007). *The BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia (Segunda Ed.)*. Cheltenham: Editorial British Small Animal Veterinary Association.
- SENAMHI, (2014). *Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología Perú*.
- Silverthorn, D. (2008). *Fisiología Humana*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

- Sinner, B. y Graf , B.M. (2008). *Ketamine*. In: Schüttler J, Schwilden H, eds. *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology*, 182: 313-333.
- Smith, Y.R.; Stohler, C.S.; Nichols, T.E.; Bueller, J.A.; Koeppe, R.A. y Zubieta, J.K. (2007). *Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women*. *J Neurosci*, 26:5777–85.
- Snell, R.S. (2008). *Neuroanatomía*. Buenos Aires: Editorial S. S. Richard.
- Sumano, H.; Ocampo L. (1.997). *Farmacología Veterinaria (Segunda Ed.)*. México: Editorial Mc. Graw Hill.
- Soler, E.M. (2000). *Anestesiología*. Obtenido de internet (25 de julio del 2015) [www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP02.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP02.pdf).
- Stegmann, G.F. (2015). *Sedative-hypnotic effects of midazolam in goats after intravenous and intramuscular administration*. *Association of Veterinary Anaesthetists and the American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 34-138.
- Stegmann, G.F. (1998). *Observations on the use of midazolam for sedation, and induction of anaesthesia with midazolam in combination with ketamine in the goat*. *Journal of the South African Veterinary Association*, 89-92.
- Stening, K.; Eriksson, O.; Wahren, L.; Hammar, M. y Blomqvist, A. (2007). *Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293:1711–6.
- Sussman, D. (1974). *A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults*. *Anesthesiology*, 40:459–464.
- Toro, J. (2010). *Neurología*. Bogota: Editorial El manual moderno.
- Tranquilli, W.J.; Thurmon, J.C. y Grimm, K.A. (2007). *Veterinary anesthesia and analgesia (Cuarta Ed.)*. Iowa: Editorial Blackwell Publishing.
- Unwi, S.; Ancrenaz, M.; Mahe, S. y Boardman, W. (2000). *African Primate Handling and Anaesthesia*. Obtenido de internet (21 de Agosto de 2014).

[http://wildpro.twycrosszoo.org/000ADOBES/Bonobos/D425\\_PASA\\_PrimateVetManual](http://wildpro.twycrosszoo.org/000ADOBES/Bonobos/D425_PASA_PrimateVetManual).

- Valverde, A. y Gunkel, C.I. (2008). *Pain management in horses and farm animals. Journal of Emergency and Critical Care*, 15, 295–307.
- Velasco, M.; Fernández, P.; Molina, J. et al., (1985). *Farmacología de Velázquez (16a Ed)*. Madrid: Editorial Interamericana Mc Graw Hill.
- Ventura, B. (2014). *Anestesia general con la asociacion ketamina-xilazina en ovinos. Tesis de la Facultad Medicina Veterinaria. U.N.A. Puno-Perú*.
- Weiskopf, R.B. (1995). *Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. Anaesthesia*, 50:S14-27.
- Welsh, L. (2009). *Anesthesia for Veterinary Nurses*. Oxford: Editorial Willey-Blackwell.
- West M. et al, (2007). *Novel interaction of the 60S ribosomal subunit export adapter Nmd3 at the nuclear pore complex. J Biol Chem*, 282(19):14028-37.
- White, P.F.; Way, W.L. y Trevor, A.J. (1982). *Ketamine its pharmacology and. Anesthesiology*, 56:119–136.
- Wolfe-Coote, S. (2005). *The handbook of experimental animals: The laboratory primate (Primera Ed.)*. España: Editorial Elsevier Inc.
- Xiong, J.; Kurz, A.; Sessler, D.; Plattner, O.; Christensen, R. y Dechert, M. (1996). *Isoflurane produces marked and non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology*, 1996; 85: 240-5.
- Young, P. (2010). *Neuroanatomia Clinica y Funsional*.



**1. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERIODOS DE LA ANESTESIA GENERAL  
CON LA COMBINACIÓN DE MIDAZOLAM, KETAMINA Y FENTANILO SEGÚN  
SEXO Y DOSIS.**

TABLA 1: ANDEVA PARA EL PERIODO DE INDUCCIÓN.

Origen	Gl	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	Sig.
Sexo	1	135,200	135,200	18,713	0,001
Dosis	1	168,200	168,200	23,280	0,000
sexo * dosis	1	24,200	24,200	3,349	0,086
Error	16	115,600	7,225		
Total	19	443,200			

TABLA 2: ANDEVA PARA EL PERIODO DE LATENCIA.

Origen	Gl	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	Sig.
Sexo	1	72,200	72,200	1,883	0,189
Dosis	1	819,200	819,200	21,361	0,000
sexo * dosis	1	28,800	28,800	0,751	0,399
Error	16	613,600	38,350		
Total	19	1533,800			

TABLA 3: ANDEVA DEL PERIODO DE RECUPERACIÓN.

Origen	Gl	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	Sig.
Sexo	1	4,050	4,050	0,509	0,486
Dosis	1	6,050	6,050	0,761	0,396
sexo * dosis	1	8,450	8,450	1,063	0,318
Error	16	127,200	7,950		
Total	19	145,750			

**2. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LAS CONSTANTES CLÍNICAS DE LA ANESTESIA GENERAL CON LA COMBINACIÓN DE MIDAZOLAM, KETAMINA Y FENTANILO SEGÚN SEXO Y DOSIS.**

**TABLA 4: ANDEVA PARA LA FRECUENCIA RESPIRATORIA.**

Origen	Gl	suma de cuadrados	Cuadrático promedio	F	Sig.
Dosis	1	170,017	170,017	7,687	0,008
Sexo	1	58,017	58,017	2,623	0,112
periodo	2	922,233	461,117	20,849	0,000
dosis * sexo	1	8,817	8,817	0,399	0,531
dosis * periodo	2	35,233	17,617	0,797	0,457
sexo * periodo	2	10,233	5,117	0,231	0,794
dosis * sexo *	2	0,433	0,217	0,010	0,990
periodo					
error	48	1061,600	22,117		
total	59	2266,583			

**TABLA 5: ANDEVA PARA LA FRECUENCIA CARDIACA.**

Origen	Gl	suma de cuadrados	Cuadrático promedio	F	Sig.
dosis	1	0,817	0,817	0,011	0,918
sexo	1	968,017	968,017	12,626	0,001
periodo	2	6842,533	3421,267	44,625	0,000
dosis * sexo	1	104,017	104,017	1,357	0,250
dosis * periodo	2	224,133	112,067	1,462	0,242
sexo * periodo	2	16,133	8,067	0,105	0,900
dosis * sexo *	2	32,933	16,467	0,215	0,807
periodo					
error	48	3680,000	76,667		
total	59	11868,583			

TABLA 6: ANDEVA PARA LA TEMPERATURA CORPORAL.

Origen	Gl	Suma de cuadrados	Cuadrático promedio	F	Sig.
dosis	1	3,851	3,851	25,728	0,000
sexo	1	,033	0,033	0,218	0,642
periodo	2	5,889	2,944	19,674	0,000
dosis * sexo	1	1,067	1,067	7,127	0,010
dosis * periodo	2	0,120	0,060	0,402	0,671
sexo * periodo	2	0,066	0,033	0,222	0,802
dosis * sexo *					
periodo	2	0,124	0,062	0,415	0,662
error	48	7,184	0,150		
total	59	18,334			

