

71  
2 y



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES-CUAUTITLAN**



**SECCION DE EXAMENES  
PROFESIONALES**

**ACCION DEL DOXAPRAM EN EL USO  
PENTOBARBITAL EN CANIDEOS**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A  
**HERAS HERNANDEZ IRENE**

**ASESOR: M. V. Z. RAFAEL CARBAJAL AGUILERA**



**México, D. F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN.

En el presente trabajo se llevó a cabo una evaluación -- del tiempo de recuperación de los canideos anestesiados con Pentobarbital Sódico (Anestosal\* al 6.3%) así mismo de los efectos que causa el Doxapram (Dopram\* 10 mg/ml), que es un analéptico respiratorio en la frecuencia respiratoria, cardiaca, temperatura y si es capaz de evitar las consecuencias del post-operatorio, causadas -- por el anestésico usado.

Se manejaron 2 lotes:

Un lote de 19 perros de diferentes edades, razas, pesos y esta dos nutricionales, anestesiados con Pentobarbital Sódico y dosificados conforme a su peso (28 mg/Kg de peso) a los que se les inter vino quirúrgicamente.

Otro lote de 30 perros a los que después de anestesiados con Pentobarbital Sódico (28 mg/Kg) e intervenidos quirúrgicamente se les aplicó Doxapram a una dosis de 10 mg/Kg de peso.

A ambos lotes se les tomaron: tiempo de recuperación, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y se compararon los resultados.

Se observó que el tiempo de recuperación es de 6 a 8 horas después de la aplicación del anestésico y que no varía en el lote experimental, comparandolo con el lote testigo, pero si que la fre -

\* Nombre comercial.

cuencia respiratoria y la cardiaca se aumentan considerablemente. Y la temperatura se normaliza hasta la completa recuperación del animal.

Además que en un 98% del total de los casos se eliminó la fase de delirio tan desagradable en la regresión de la anestesia...

Algo muy importante es que debido a su acción, nos hace suponer que logra antagonizar la acción de los barbitúricos, por lo que resulta útil en casos de sobredosificaciones, además de ser económico.

Su efecto máximo se observa de 10 segundos a 15 minutos después de su aplicación parenteral.

## I N D I C E.

	PAG.
OBJETIVOS	1
INTRODUCCION	2
RESUMEN FARMACOLOGICO DEL PENTOBARBITAL S.	6
RESUMEN FARMACOLOGICO DEL C. DE DOXAPRAM	11
MATERIAL Y METODO	17
RESULTADOS Y DISCUSION	20
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	39

## OBJETIVOS.

1.- Abreviar el tiempo de recuperación en los canideos sometidos a intervenciones quirúrgicas con anestésicos del grupo de los barbitúricos, después de la aplicación del Doxapram.

2.- restablecer y mantener en continua actividad los reflejos y el movimiento espontáneo involuntario hasta que se haya eliminado el barbitúrico en cantidad suficiente para asegurar el éxito en la recuperación de la anestesia.

3.- Antagonizar la acción de los barbituricos (Pentobarbital) sobre el centro respiratorio y cardíaco en casos de sobredosificaciones.

4.- Evaluar el efecto que causa el Doxapram en los canideos en su frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura y comparar el tiempo de recuperación tanto en el lote testigo como en el lote experimental.

5.- Favorecer el post-operatorio, evitando de esta forma las consecuencias que provocan los barbitúricos, como son: náuseas, vómitos, quejidos, contracciones musculares, hipotermia y en algunos casos muerte. Tomando en cuenta que las siguientes características individuales pueden hacer variar los resultados: estado nutricional, edad, sexo, peso, raza, cardiopatías, problemas del funcionamiento pulmonar y hepático, tipo de intervención quirúrgica realizada, etc.

"ACCION DEL DOXAPRAM EN EL USO DE PENTOBARBITAL  
EN CANIDEOS"

INTRODUCCION.

En Medicina Veterinaria se han incrementado notablemente en las dos últimas décadas el uso de anestésicos y sedantes, por el gran avance de la práctica quirúrgica, permitiendo así descartar los métodos antiguos tan expuestos a la vida del animal (4).

Los Barbitúricos constituyen un grupo importante y valioso de depresores del Sistema Nervioso Central utilizados en las prácticas quirúrgicas.

El Barbital es el más antiguo de los barbitúricos, fué introducido en la Medicina en 1903, por Fischer y Von Mering, bajo el nombre de Veronal (4).

El segundo barbitúrico en orden de antigüedad es el Fenobarbital; fué introducido simultáneamente en la Terapéutica por Lowe, Julius burger e Impens, en 1912, con el nombre de Luminal.

Después se han sintetizado más de 2500 barbitúricos; muchos de ellos se han estudiado a fondo farmacológicamente, y alrededor de 50 se venden para uso clínico.

La principal ventaja de algunos de éstos es que su acción es más breve, por su mejor eliminación que la del Barbital y Fenobarbital. Un adelanto de bastante importancia fué la sustitución del Oxígeno por el Azufre en el carbono ureico de la molécula del ácido barbitúrico, lo que dió origen al grupo de Tiobarbitúricos de propiedad

des farmacológicas distintivas y usos especiales (4).

La elección correcta y el uso racional de los barbitúricos se basan en el conocimiento íntimo de su farmacología y su toxicología, así como en saber las importantes variaciones que en acción y toxicidad se manifiestan en ciertos individuos.

Como depresores del Sistema Nervioso Central (S.N.C.), los barbitúricos poseen ventajas, algunas de las cuales son específicas de estas sustancias.

Eligiendo con propiedad el medicamento, la dosis y la vía de administración, puede obtenerse cualquier grado del efecto depresor, desde el sedante ligero hasta la anestesia quirúrgica.

Administrados por vía endovenosa, los barbitúricos de acción corta son útiles para lograr anestesia quirúrgica. De ordinario las dosis hipnóticas no deprimen las funciones vitales (4,8).

El periodo de anestesia quirúrgica está caracterizado por los siguientes hechos: disminución o abolición de reflejos, tanto superficiales como profundos; pupila normal o contraída y globo del ojo inmóvil; relajación de las estructuras musculares faríngeas, con caída hacia atrás de la lengua; respiración superficial y descenso de la presión arterial, especialmente notable en los pacientes hipertensos .

La guía más segura para conocer la profundidad de la anestesia es el grado de depresión respiratoria. La relajación abdominal con frecuencia es incompleta, aún en la anestesia profunda. Los signos varían según la cantidad de barbitúrico que se administre y según



la naturaleza o el estado del paciente (1,3,7,8).

Cuando se aplica una dosis excesiva, la flacidez muscular se hace marcada, la respiración se deprime seriamente y la presión arterial cae con prontitud y rapidez hasta llegar a la muerte. La recuperación en ocasiones se caracteriza por un periodo inicial de intranquilidad, durante el cual el enfermo puede hallarse irracional e hiperactivo.

Algunos pacientes tienen un largo periodo de sueño e inmovilidad, que aumenta el peligro de neumonía hipostática; lo anterior ocurre cuando se administran dosis totales elevadas de barbitúricos.

Los analépticos respiratorios son útiles para provocar una estimulación muy marcada en la frecuencia respiratoria y cardíaca, por lo tanto, devolver rápidamente la conciencia y el movimiento (2,4,8).

Ciertas precauciones deben observarse con todo cuidado; la anestesia endovenosa sólo debe ser efectuada por una persona competente que conozca a fondo la fisiología de la respiración; los barbitúricos son poderosos depresores respiratorios, por lo que hay que prevenir que se llegue a la hipoxia; en todo momento las vías respiratorias deben mantenerse libres.

Al menor signo de cianosis es conveniente aplicar una máscara de Oxígeno o disponer de medicamentos analépticos que nos van a mejorar la respiración pulmonar (14).

El presente trabajo consiste en aprovechar los avances - de la farmacología con el fin de obtener resultados positivos al - uso del Clorhidrato de Doxapram como agente antagonizante de los barbitúricos (Pentobarbital Sódico) en el proceso de recuperación de la anestesia en los canideos (5,14).

## RESUMEN FARMACOLOGICO DEL PENTOBARBITAL SODICO.

Los barbitúricos pertenecen al grupo de los sedantes hipnóticos, son diuréticos cíclicos. Su liposolubilidad nos indica si este barbitúrico tiene un comienzo lento de acción y persistencia de acción.

El Pentobarbital se encuentra dentro del grupo de los barbitúricos de acción corta, es un polvo blanco cristalino y muy soluble en -- agua o alcohol. Forma una solución limpia e incolora, la que es -- comercializada con los siguientes nombres en México: Anestesal, -- Pentobarbital inyectable, Nembutal, etc. La solución acuosa tiene un pH alcalino y puede precipitarse cuando esta almacenada.

Las soluciones comerciales contienen 0.063 gr/ml (3,8,9).

La duración de la anestesia quirúrgica producida por el Pentobarbital varia con cada individuo, pero el periodo es aproximadamente de 30 minutos. La recuperación total por lo general ocurre de 6 a 8 horas post-aplicación (1).

Debido al periodo excesivamente largo de recuperación no debe utilizarse en animales menores de un mes de edad. Los animales en recuperación de la anestesia tienden a exhibir los mismos signos que cuando fueron anestesiados; excepto en orden inverso. Estos incluyen gemidos, temblores, movimientos involuntarios, sacudidas, aumento de la respiración seguida de la recuperación correcta de los reflejos y por último la capacidad de ponerse de pie y caminar con paso bamboleante (1,7,8,9,15).

### Mecanismo de acción.

Los barbitúricos provocan una depresión no selectiva del S.N.C. en forma de parálisis descendente que afecta todos los niveles del mismo. El mecanismo de acción sobre el S.N.C. consiste en la alteración del metabolismo cerebral, así, dichas drogas se piensa que inhiben la oxidación de la glucosa en el cerebro, deprimiendo la actividad enzimática de las flavoproteínas (7,15).

a) Sistema cardiovascular: En animales de experimentación, las dosis anestésicas generales y mayores son tóxicas, abaten la función del corazón, con discreta disminución del volumen sanguíneo/minuto. A dosis muy elevadas se produce taquicardia por depresión vagal periférica, debidas a anoxia miocárdica por la disminución del volumen de aire/minuto que puede llegar a paro respiratorio y en forma secundaria a paro cardíaco.

b) Respiración: Con dosis hipnóticas los barbitúricos deprimen la respiración muy poco, retardándola. En cambio, las dosis altas, anestésicas generales y mayores provocan una clara depresión respiratoria, con disminución de la frecuencia y amplitud, existiendo desde luego un descenso del volumen de aire/min. Los riesgos que implica el uso de los barbitúricos son una clara depresión respiratoria, hipoxia, apnea y en ocasiones la muerte que se debe a parálisis del centro respiratorio bulbar.

c) Tracto gastrointestinal: En los animales los barbitúricos disminuyen el tono y las contracciones del estómago e intestino lo que demuestra una depresión de la musculatura lisa.

d) Hígado y Riñón: Los barbitúricos afectan muy poco la función hepática y la renal. Las dosis tóxicas provocan una intensa oliguria y aún anuria debida a la extrema hipotensión arterial producida.

e) Metabolismo: Las dosis sedantes e hipnóticas provocan una ligera disminución del metabolismo basal por sedación y sueño. Durante la anestesia general, el metabolismo desciende alrededor de un 20%, acompañándose de un pequeño descenso de la temperatura corporal, alrededor de 0.5°C.

#### Absorción.

Los barbitúricos se absorben fácilmente por el epitelio intestinal, tejido celular subcutáneo y muscular. Una vez absorbidos pasan a la sangre combinándose en parte con las proteínas, -- especialmente con la fracción albúmina. Desde la sangre, dichas - drogas pasan a los tejidos , en los que se distribuyen más o menos uniformemente. La velocidad de pasaje al S.N.C. depende de su lipo solubilidad, de manera que los Tiobarbitúricos lo hacen más rápida mente que los barbitúricos de acción intermedia, y éstos más que - los de acción prolongada, lo que explica en parte la velocidad del comienzo de su acción.

Se ha visto que la velocidad de captación por cada tejido depende principalmente de su irrigación sanguínea, por lo que la droga se acumula primero en los órganos vitales, luego el músculo y despues el tejido adiposo y esta redistribución hace que la concentración

sanguínea caiga rápidamente. Esta droga atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se distribuye por los tejidos del feto de manera que administrada antes o durante el parto pueden provocar la depresión del centro respiratorio del recién nacido. Pequeñas cantidades son excretadas por la leche materna (7,15).

#### Destino y Excreción.

Los barbitúricos de acción corta o sea los de mayor liposolubilidad y poca estabilidad se metabolizan casi exclusivamente en el hígado. El grado de biotransformación hepática es muy intenso, y esta rápida metabolización por el hígado es la causa de la acción poco duradera de estos barbitúricos, siendo su velocidad de biotransformación de 0.5 a 20% por hora.

Estos barbitúricos se filtran por el glomérulo, debido a su liposolubilidad se reabsorben extensamente por los túbulos renales. Sus metabolitos inactivos, por ser polares y poco liposolubles se reabsorben poco y se excretan fácilmente por el riñón (4,7,9).

En casos de sobredosificaciones los trastornos son los siguientes:

a) Trastornos nerviosos: hiporreflexia, pudiendo llegar a la abolición de los reflejos cutáneos y corneal, falta de respuesta a los estímulos dolorosos y acústicos. Existe muchas veces nistagmo y estrabismo, y las pupilas, presentan miosis, más tarde midriasis por anoxia. Es frecuente la hipotermia.

b) Trastornos respiratorios: consisten en un ritmo len-

to y superficial, con disminución del volumen de aire/minuto: esta depresión respiratoria lleva a la anoxia, con cianosis y en casos severos al paro bulbar respiratorio.

c) Transtornos cardiovasculares: consisten en hipotensión arterial, que puede llegar al cuadro de shock, con pulso rápido y débil, disminución de la temperatura, palidez de mucosas y sudoración. La muerte se produce primariamente por la parálisis respiratoria seguida de shock (7,8,13,15).

## RESUMEN FARMACOLOGICO DEL CLORHIDRATO DE DOXAPRAM (DOPRAM\*)

Fórmula:

Clorhidrato de Doxapram ----- 20 mg.

Clorobutanol (conservador) ----- 0.5%

Agua inyectable c.b.p. ----- 1 ml.

Clorhidrato de Doxapram.- Producto resultado de la investigación - de los Laboratorios A.H. Robins, es un potente estimulante respira - torio. Es el único con esta habilidad a dosis considerablemente -- bajas que provoca estimulación del centro respiratorio.

En ninguno de los canideos anestesiados la dosis requerida ha pro - ducido convulsiones, y en un 90-97% la dosis recomendada produce estimulación respiratoria; en sujetos medicados con Pentobarbital el Doxapram ejerce un marcado efecto exitante, promoviendo la res - tauración de la ventilación normal y produciendo un despertar -- temprano; además disminuye y previene los efectos de la post-anes - tesia como son: Depresión respiratoria, hipoventilación, contrac - ciones musculares, hipotermia, delirios, nauseas, vomitos y recu - peración tardia (14).

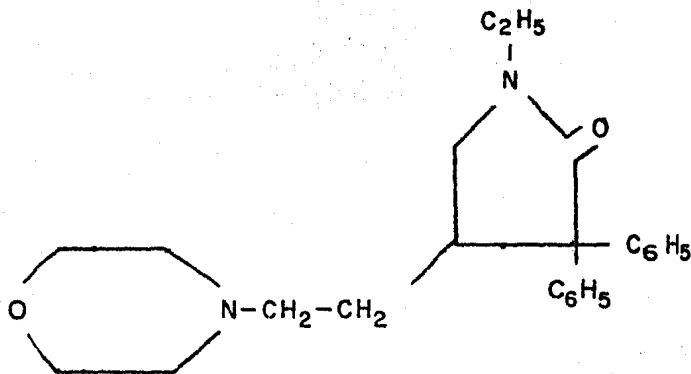
Principio activo.- La substancia activa del Clorhidrato de Doxapram es el 1-Etil-4(2-Morfolin-Etil)-3, 3 Difetil-2 Pirroli -- dona.

Fórmula empírica:  $C_{24} H_{30} N_2 O_2$

Peso molecular: 378.50



Fórmula estructural:



El Clorhidrato de Doxapram es un líquido incoloro en soluciones al 2% con un pH de 3.5-5.0, estable a temperatura ambiente; el conservador que se utiliza es el clorobutanol al 0.5%, el cual lo mantiene con una estabilidad de 24 meses, es decir una estabilidad excelente (6).

El Clorhidrato de Doxapram es compatible (mezclable) con sueros - dextrosados al 5-10%, o con solución salina fisiologica. Pero es físicamente incompatible con soluciones alcalinas como lo son los barbitúricos (5,10,14).

Susceptibilidad de especie:

El perro responde más favorablemente o dramáticamente al Doxapram que cualquier otra especie. La estimulación respiratoria es muy severa en esta especie (5).

### Mecanismo de acción:

Estudios actuales muestran que el Doxapram tiene selectividad por el centro respiratorio, demostrándose que con sobredosis se llega a estimular otras partes del Sistema Nervioso Central. La pared de la corteza cerebral es la parte más resistente del Sistema Nervioso Central (S.N.C.), en donde el fármaco ejerce su acción principal, aumentando la corriente sanguínea cerebral (5,7). El fármaco causa un incremento en el flujo sanguíneo con pulso arterial aumentado (6,7); el primero va disminuyendo conforme el fármaco se va eliminando de la sangre. El aumento del riego sanguíneo coincide con la estimulación respiratoria marcada. La administración endovenosa del Doxapram en canideos anestesiados con Pentobarbital da como resultado un incremento del volumen de aire por minuto en un 200% un minuto después de su aplicación, demostrándose que la máxima respuesta ocurre dentro de los 10 segundos a 15 minutos después de haber aplicado el Doxapram. En una palabra el Doxapram actúa por estimulación del S.N.C. en áreas vasomotoras, y es mediado por la intervención del S.N. Simpático Adrenal. La adrenalectomía inhibe la transmisión de esta droga a la cadena ganglionar y al sitioneuroefector simpático, donde es captable la reducción a la respuesta de Doxapram (5,6,7,8,12,15).

Doxapram responde en forma total a la recuperación de los animales anestesiados, por lo que se confirma que ejerce un incremento efectivo en la ventilación pulmonar y la recuperación temprana de éstos (14).

Métodos de espectrofotometría aplicados a la determinación de los niveles de Doxapram en perros a dosis de 10-20 mg/Kg/I.V; se encontró que la concentración más alta de Doxapram en la sangre -- aparece a los 2 minutos después de haber aplicado la inyección endovenosa y se presentó una rápida declinación después de los 60 -- minutos. En donde la concentración fué bajando lentamente y desapareciendo en forma total a las 24 horas (5,10,12,14).

A un perro se le administró Doxapram marcado con carbón radioactivo en la posición "2" de la pirrolidona, comprobándose -- que la eliminación por las heces fué de 30% y del 70% por la orina. La toxicidad del Doxapram fué estudiada en varios grupos de animales, administrándoles las siguientes sobredosis:

1) A un grupo de 9 perros y 60 ratas se les administró Doxapram tabletas por vía oral a dosis de 20, 50 y 125 mg/Kg/día durante 30 días.

2) A otro grupo de perros se les administró Doxapram por vía -- endovenosa a dosis de 20 mg/Kg/día, durante 15 días.

3) Finalmente a un grupo de 40 ratas recibieron la dosis de 40, 80 y 160 mg/Kg/día/oral, durante 10 días.

Murieron 3 perros que recibieron la dosis de 125 mg/Kg/día, y 1 que recibió la dosis de 50 mg/Kg/día. Los signos que se observaron fueron; angustia, lagrimeo, salivación, ocasionalmente vómito, -- diarrea, tetánia sostenida de miembros posteriores y anteriores y una estimulación respiratoria muy marcada en todos los perros.

Histológicamente, a nivel del S.N.C. se encontró congestión, hemorragias perivasculares y una marcada hemorragia generalizada. Estos cambios histológicos son muy parecidos a los cambios que -- existen en casos de hipoxia. A los perros se les administró Doxapram en dosis de 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg/día, muestran que éstos no sufrieron lesiones aparentes.

#### Margen de Seguridad y Dosis máxima tolerada (D.M.T.)

La DL<sub>50</sub> (Dosis letal 50) de Doxapram en ratones, ratas y perros (adultos y recién nacidos) es de 70 mg/Kg/I.V.

La DL<sub>50</sub> por vía intraperitoneal es de 150 mg/Kg.

La DL<sub>50</sub> oral y subcutánea es de 150 mg/Kg, aunque en el 30-40% de estos animales tratados por estas vías fue necesario aumentarlas a 225-300 mg/Kg (para provocar la muerte).

La D.M.T. de Doxapram en animales anestesiados se presentó con un rango de dosis para varias especies incluyendo, ratón, rata, -- perros y gatos. Por vía endovenosa la D.M.T. fue aproximadamente - de 40 mg/Kg. Para la vía intraperitoneal fue de 120-160 mg/Kg.

Todos los animales anestesiados responden con dosis terapéuticas a este fármaco sin que hasta la fecha se hayan reportado intoxicaciones (14,16).

#### Modo de empleo:

El Clorhidrato de Doxapram puede aplicarse por cualquier vía. Pero no debe mezclarse con soluciones alcalinas.

La sobredosis de éste muchas veces produce hiperventilación que -- causa alcalosis respiratoria, por lo que es necesario checar los reflejos y constantes fisiológicas de los animales tratados (6). Cuando no hay respuesta a la primera dosis de Doxapram, podemos -- aplicar una segunda dosis después de 15-20 minutos. La duración y la intensidad a la respuesta dependen de la dosis, estado general, edad y peso del animal (16).

Dosis de Doxapram:

Canideos ----- 10 mg/Kg/I.V. = 0.5 ml/Kg/I.V.

Presentación:

En frascos ampula de 20 ml en el mercado veterinario de E.U.A. y en frascos de 10 ml en el comercio de México. Las dos presentaciones sólo varían en volumen ya que la concentración es la misma (5,10,12,14).

## MATERIAL Y METODO.

### MATERIAL.

#### Biológico

19 perros del grupo testigo.

30 perros del grupo experimental.

De diferentes razas, edades, sexos, pesos y tallas. En la rutina diaria se llevan a cabo infinidad de intervenciones quirúrgicas para la enseñanza, que se aprovecharan para realizar este -- trabajo.

#### Fármacos

Se usarán 20 frascos de Clorhidrato de Doxapram (Dopram\*) de 10 ml cada uno, a una concentración del 2%, de los Laboratorios A.H. Robins de México.

Y 5 frascos de 100 ml cada uno de Pentobarbital Sódico -- (Anestesal\*), a una concentración de 0.063 gr/ml de los Laborato -- rios "Norden de México".

#### Equipo

- Estetoscopio.
- Termometro clínico.
- Cronómetro.
- Jeringas hipodérmicas de 3, 5, 10 y 20 ml.

#### Material de Cirugía

El material de Cirugía no lo voy a describir pues como ya

mencione las intervenciones son extremadamente variadas y el trabajo no se enfoca a Cirugía, sino a la recuperación de los animales anestesiados con Pentobarbital Sódico a los que se les administró Doxapram.

Los animales serán proporcionados por el Departamento de - Clínica y Cirugía de pequeñas especies de la Facultad de Estudios Superiores "Cuautitlan".

#### METODO.

Se manejarán 2 lotes de animales:

a) Lote testigo: para la aplicación de Pentobarbital Sódico, a los que no se les aplicará Doxapram.

b) Lote experimental: a los que se les aplicará Doxapram después de terminadas las intervenciones quirúrgicas, para verificar las pruebas de este trabajo.

A ambos lotes se les tomarán las constantes fisiológicas (temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y reflejos):

- 1) Antes de la aplicación del anestésico.
- 2) Al encontrarse el animal en estado de anestesia quirúrgica.
- 3) Posterior al estado de anestesia quirúrgica.

A los animales del grupo experimental se les aplicará Doxapram a la dosificación recomendada según su peso, por vía endovenosa al

termino de la intervención quirúrgica. En estos animales se determinarán las constantes fisiológicas de la misma manera que a los del grupo testigo y los resultados se compararán y comprobarán de la siguiente forma:

- a) Variación de la temperatura.
- b) Variación de la frecuencia cardiaca.
- c) Variación de la frecuencia respiratoria.
- d) Sensibilidad de los reflejos.
- e) Periodo de recuperación a estado de conciencia.
- f) Alteraciones de tipo secundario durante la recuperación.

Los datos se anotarán en tablas, donde se identificarán los animales tanto del grupo testigo como del grupo experimental.



## RESULTADOS Y DISCUSION.

Solo como dato general menciono las constantes fisiológicas normales en los canideos:

	Temperatura	F. cardiaca	F. respiratoria
Jovenes	36.8-39.2°C	90-180/'	15-30 por min.
Adultos	37.5-38.6°C	65- 90/'	15-30 por min.

Los resultados de los tiempos de recuperación tanto del grupo testigo como del grupo experimental son representados en la grafica "t" (student), mediante la Técnica estadística:

"Comparación de 2 medios con muestras independientes"

### TIEMPOS DE RECUPERACION DEL GRUPO TESTIGO ( sin Doxapram ).

	$h_i$		$h_r$	t	$X_A$	$X_A^2$
1-	10:45	a	18:30	7:45	7.750	60.062
2-	10:40	a	18:00	7:20	7.333	53.573
3-	10:30	a	19:00	8:30	8.500	72.250
4-	10:00	a	18:00	8:00	8.000	64.000
5-	11:15	a	19:30	8:15	8.250	68.062
6-	11:15	a	18:30	7:15	7.250	52.562
7-	10:50	a	19:20	8:30	8.500	72.250
8-	11:00	a	16:00	5:00	5.000	25.000
9-	10:15	a	17:00	6:45	6.750	45.562
10-	10:30	a	17:00	6:30	6.500	42.250
11-	10:10	a	15:00	4:50	4.833	23.358
12-	10:50	a	15:00	3:10	3.167	10.030
13-	10:35	a	19:30	8:55	8.917	79.513
14-	10:35	a	16:00	5:25	5.417	29.344
15-	10:00	a	16:30	6:30	6.500	42.250
16-	10:15	a	14:00	3:45	3.750	14.062
17-	10:20	a	16:30	6:10	6.167	38.032
18-	10:35	a	16:30	5:55	5.917	35.011
19-	11:00	a	17:30	6:30	6.500	42.250
					125.001	869.621

TIEMPOS DE RECUPERACION DEL GRUPO EXPERIMENTAL (con Doxapram).

	$h_i$		$h_r$	$t$	$X_B$	$X_B^2$
1-	8:40	a	14:45	6:05	6.083	37.003
2-	9:15	a	14:50	5:35	5.583	31.170
3-	8:50	a	15:45	6:55	6.917	47.845
4-	8:25	a	12:40	4:15	4.250	18.062
5-	10:10	a	16:00	5:50	5.833	34.024
6-	10:35	a	17:00	6:25	6.417	41.178
7-	10:55	a	14:00	3:05	3.083	9.505
8-	11:15	a	15:00	3:45	3.750	14.062
9-	11:00	a	18:00	7:00	7.000	49.000
10-	11:00	a	18:00	7:00	7.000	49.000
11-	10:20	a	16:20	6:00	6.000	36.000
12-	10:20	a	16:00	5:40	5.667	32.115
13-	9:50	a	16:00	6:10	6.167	38.032
14-	11:00	a	18:00	7:00	7.000	49.000
15-	8:55	a	14:00	5:05	5.083	25.837
16-	11:50	a	16:00	4:10	4.167	17.364
17-	11:00	a	16:00	5:00	5.000	25.000
18-	11:25	a	16:00	4:35	4.583	21.004
19-	12:05	a	15:00	2:55	2.917	8.509
20-	10:00	a	18:20	8:20	8.353	69.439
21-	10:00	a	17:50	7:50	7.833	61.356
22-	9:50	a	16:00	6:10	6.167	38.032
23-	10:00	a	18:00	8:00	8.000	64.000
24-	10:50	a	18:30	7:40	7.667	58.783
25-	10:50	a	17:30	6:40	6.667	44.449
26-	10:45	a	17:30	6:45	6.750	45.562
27-	11:00	a	17:30	6:30	6.500	42.250
28-	11:30	a	18:30	7:00	7.000	49.000
29-	11:25	a	18:30	7:05	7.083	50.169
30-	10:25	a	16:00	5:35	5.583	31.170
					180.083	1137.920

$h_i$  - Hora de aplicación de la anestesia.

$h_r$  - Hora de recuperación.

$t$  - Duración de la anestesia (en horas).

$X_{A,B}$  - Conversion de horas a decimales.

$X_{A,B}^2$  - Decimales al cuadrado.

$X_A$  = Tiempo de recuperación de un perro anestesiado con Pentobarbital Sódico.

$\bar{X}_A$  = Tiempo medio de recuperación de 19 perros anestesiados con Pentobarbital Sódico.

$$\bar{X}_A = \frac{\Sigma X_A}{n_A} = \frac{125.001}{19} = 6.579$$

$\mu_A$  = Tiempo medio de recuperación de todos los perros anestesiados con Pentobarbital Sódico.

$X_B$  = Tiempo de recuperación de un perro con aplicación de Doxapram.

$\bar{X}_B$  = Tiempo medio de recuperación de 30 perros con aplicación de Doxapram.

$$\bar{X}_B = \frac{\Sigma X_B}{n_B} = \frac{180.083}{30} = 6.003$$

$\mu_B$  = Tiempo medio de recuperación de todos los perros con aplicación de Doxapram.

Tiempo de recuperación de 19 perros anestesiados con Pentobarbital Sódico sin aplicación del analeptico respiratorio medido en horas.

$$\Sigma X_A = 125.001$$

$$\Sigma X_A^2 = 869.621$$

Tiempo de recuperación de 30 perros anestesiados con Pentobarbital Sódico con aplicación del analeptico respiratorio medido en horas.

$$\Sigma X_B = 180.083 \qquad \Sigma X_B^2 = 1137.920$$

$$\bar{X}_A = \frac{\Sigma X_A}{n_A} = \frac{125.001}{19} = 6.579$$

$$\bar{X}_B = \frac{\Sigma X_B}{n_B} = \frac{180.083}{30} = 6.003$$

$$S_A^2 = \frac{\Sigma X_A - 1/n_A (\Sigma X_A)^2}{n_A - 1} =$$

$$S_A^2 = \frac{869.621 - 1/19 (125.001)^2}{19 - 1} = 2.624$$

$$S_B^2 = \frac{\Sigma X_B - 1/n_B (\Sigma X_B)^2}{n_B - 1} =$$

$$S_B^2 = \frac{1137.920 - 1/30 (180.083)^2}{30 - 1} = 1.963$$

$n_A$  - Número de perros del grupo testigo (19).

$n_B$  - Número de perros del grupo experimental (30).

$S_A$  - Desviación estandar del grupo testigo.

$S_B$  - Desviación estandar del grupo experimental.

$$S^* = \sqrt{\left[ \frac{n_A + n_B}{(n_A)(n_B)} \right] \left[ \frac{(n_A - 1)S_A^2 + (n_B - 1)S_B^2}{gl} \right]}$$

$$gl = n_A + n_B - 2 = 19 + 30 - 2 = 47$$

$$S^* = \sqrt{\left[ \frac{9+30}{(19)(30)} \right] \left[ \frac{(19-1) 2.624 + (30-1) 1.963}{47} \right]}$$

$$S^* = \sqrt{\left[ \frac{49}{570} \right] \left[ \frac{104.162}{47} \right]}$$

$$S^* = \sqrt{.191} = 0.436$$

$$t_{\text{calculada}} = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{S^*} = \frac{6.579 - 6.003}{0.436} = 1.320$$

$$t_{\text{tablas}} = t_{47,0.05} = 1.678$$

$$(g1, \alpha = 0.05) = 1.678$$

$S^*$  - Desviación estandard.

g1 - Grados de libertad.

$\alpha$  - Nivel de significancia.

RESUMEN DE RESULTADOS.

SIN DOXAPRAM:

$$\begin{aligned}n_A &= 19 \\ \Sigma X_A &= 125.001 \\ \Sigma X_A^2 &= 869.620 \\ S_A^2 &= 2.624 \\ \bar{X}_A &= 6.579\end{aligned}$$

CON DOXAPRAM:

$$\begin{aligned}n_B &= 30 \\ \Sigma X_B &= 180.083 \\ \Sigma X_B^2 &= 1137.920 \\ S_B^2 &= 1.963 \\ \bar{X}_B &= 6.003\end{aligned}$$

$$g1 = 47$$

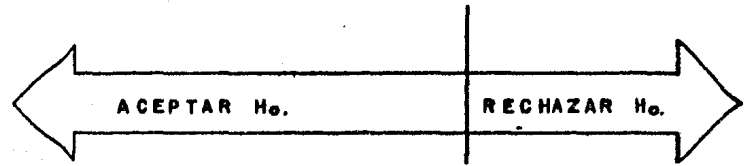
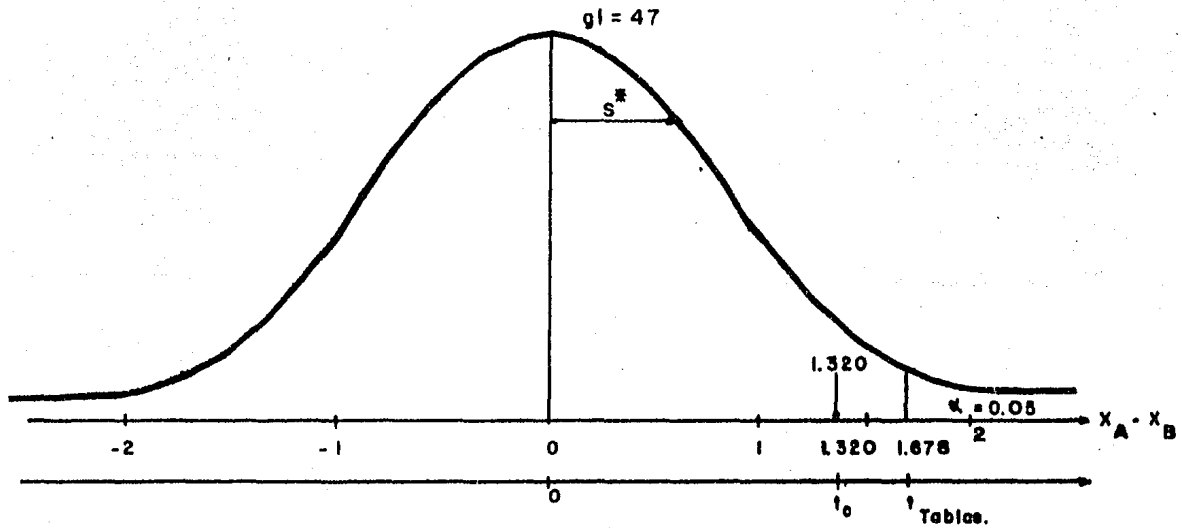
$$S^* = 0.436$$

$$t_{\text{tablas}} = 1.678$$

$$t_{\text{calculada}} = 1.320$$

GRAFICA "t" STUDENT.

— 27 —





CONSTANTES FISIOLÓGICAS.

Raza: Indefinida.

Dosis de Pentobarbital Sódico: 28 mg/Kg (1 ml/ 2.5 Kg de peso).

Dosis de Doxapram: 10 mg/Kg (0.5 ml/ Kg de peso).

FRECUENCIA RESPIRATORIA.\*

Sin Doxapram.

	a de a	1 hrs - a	3 hrs - a	6 hrs - a
1-	16	33	32	32
2-	21	20	25	30
3-	32	19	20	40
4-	24	16	14	22
5-	16	13	20	20
6-	18	14	26	24
7-	18	14	16	25
8-	22	6	14	34
9-	16	13	14	32
10-	18	14	17	14
11-	22	13	14	26
12-	14	16	16	14
13-	20	16	12	10
14-	20	12	14	20
15-	28	16	24	22
16-	28	21	20	24
17-	22	15	28	24
18-	12	16	28	14
19-	20	14	16	18
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	387	301	370	445
$\bar{X}$	20.4	15.8	19.5	23.4

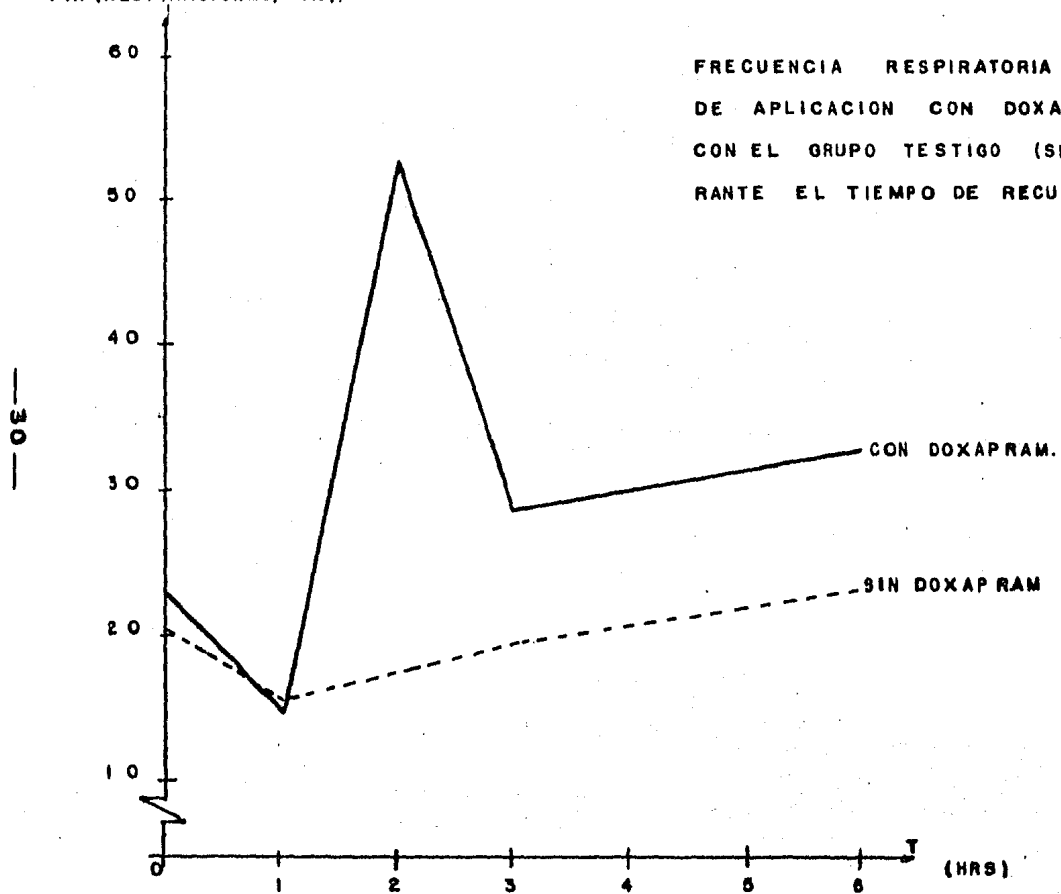
\* FR. (Respiraciones/min).

FRECUENCIA RESPIRATORIA.

Con Doxapram.

a	de a	1 hrs - a	c/Doxapram	3 hrs - a	6 hrs - a
1-	36	18	56	22	28
2-	30	12	80	74	30
3-	12	12	60	58	84
4-	18	8	60	26	15
5-	22	18	50	45	28
6-	20	6	60	28	14
7-	32	28	88	28	28
8-	20	6	34	22	24
9-	18	25	104	36	54
10-	10	27	36	21	32
11-	40	8	84	44	30
12-	37	28	62	56	56
13-	20	16	76	37	37
14-	10	6	36	34	26
15-	24	13	28	26	26
16-	20	8	32	18	20
17-	30	24	38	16	19
18-	24	14	33	14	22
19-	18	22	40	24	32
20-	22	13	68	32	36
21-	22	11	30	15	22
22-	32	23	60	28	32
23-	20	5	16	14	36
24-	16	10	60	15	17
25-	8	6	24	21	30
26-	20	16	52	22	36
27-	43	26	46	40	44
28-	10	7	28	28	32
29-	18	8	56	36	44
30-	30	24	88	36	48
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	680	448	1585	856	980
$\bar{X}$	22.7	14.9	52.8	28.5	32.7

FR. (RESPIRACIONES/MIN).



FRECUENCIA CARDIACA. \*

Sin Doxapram.

a de a	1 hrs - a	3 hrs - a	6 hrs - a
1- 98	145	140	180
2- 120	150	150	180
3- 80	180	180	180
4- 116	180	180	200
5- 140	156	160	120
6- 128	160	144	160
7- 88	84	136	160
8- 97	101	112	190
9- 89	115	140	200
10- 140	160	170	160
11- 120	150	160	170
12- 115	120	140	140
13- 90	132	136	110
14- 160	160	150	150
15- 72	80	112	90
16- 120	160	160	120
17- 108	140	140	120
18- 120	140	150	120
19- 148	145	120	130
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
2149	2658	2830	2880
$\bar{X}$ 113.1	139.9	148.9	151.6

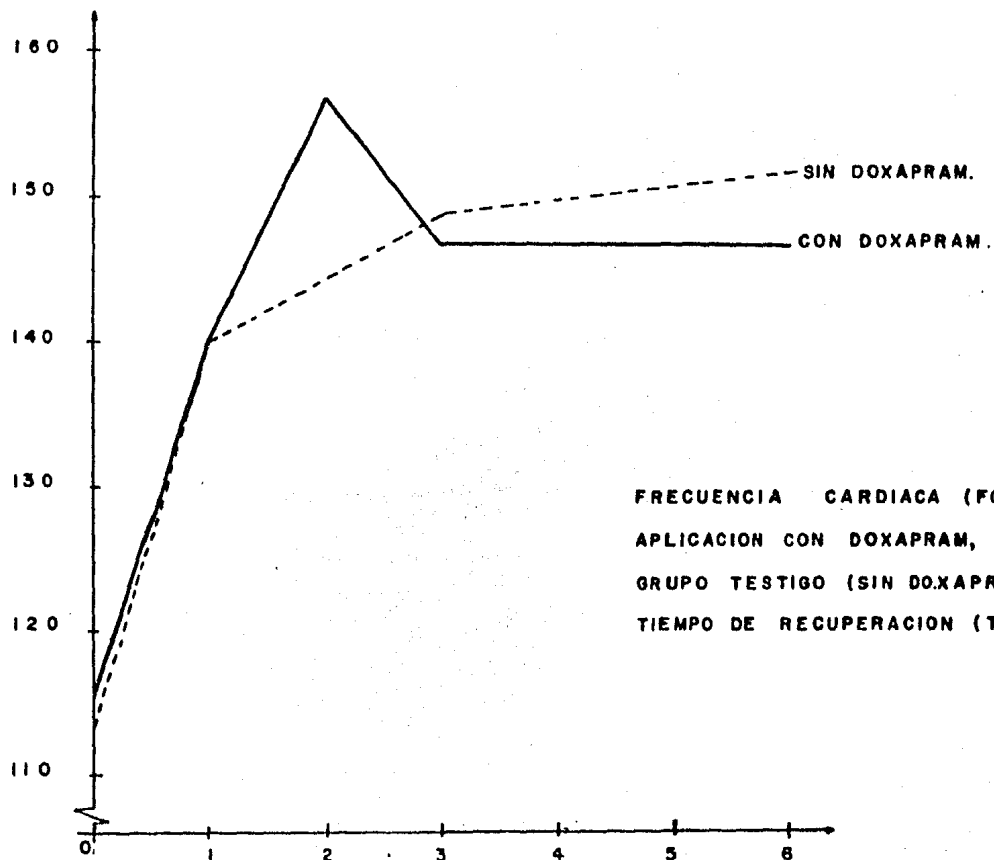
\* FC. (Pulsaciones/min.).

FRECUENCIA CARDIACA.

Con Doxapram.

	a de a	1 hrs - a	c/Doxapram	3 hrs - a	6 hrs - a
1-	120	114	200	160	120
2-	88	130	150	110	120
3-	110	140	160	160	160
4-	120	126	160	150	150
5-	120	140	180	180	160
6-	100	160	150	160	160
7-	96	130	180	160	160
8-	114	110	120	140	120
9-	132	152	144	132	130
10-	100	172	180	128	130
11-	132	132	150	140	140
12-	120	120	140	130	140
13-	120	152	188	160	160
14-	100	110	160	140	140
15-	104	120	140	100	130
16-	100	150	140	140	140
17-	140	140	130	90	100
18-	100	140	120	100	100
19-	150	150	160	160	180
20-	90	120	140	160	160
21-	92	120	110	120	120
22-	116	160	200	160	180
23-	120	150	150	150	160
24-	90	100	120	120	120
25-	115	122	192	160	160
26-	112	140	160	160	160
27-	139	145	132	200	200
28-	78	180	200	180	160
29-	118	180	160	180	160
30-	120	200	190	170	180
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	3466	4205	4706	4400	4400
$\bar{X}$	115.5	140.2	156.9	146.7	146.7

FC. (PULSACIONES/MIN).



FRECUENCIA CARDIACA (FC.) EN CASOS DE APLICACION CON DOXAPRAM, COMPARADA CON EL GRUPO TESTIGO (SIN DOXAPRAM) DURANTE EL TIEMPO DE RECUPERACION (T).

TEMPERATURA. \*

Con Doxapram.

	a de a	1 hrs - a	c/Doxapram	3 hrs - a	6 hrs - a
1-	39.3	37.4	36.3	37.9	39.1
2-	39.0	35.7	34.0	35.8	38.0
3-	38.5	36.0	35.3	37.4	39.0
4-	38.9	36.0	36.0	39.3	39.0
5-	40.0	36.0	35.0	38.6	38.6
6-	38.7	36.7	35.5	39.2	40.0
7-	39.3	37.1	36.5	39.2	39.2
8-	38.4	36.9	35.0	40.2	40.2
9-	39.2	37.7	37.5	38.6	39.4
10-	39.2	35.2	35.0	37.5	40.0
11-	38.9	37.5	37.2	38.6	38.7
12-	38.7	35.6	36.0	39.3	39.5
13-	39.6	36.5	36.7	40.4	39.9
14-	38.5	38.0	38.2	41.2	40.5
15-	38.8	35.5	35.0	38.1	39.3
16-	38.0	35.0	34.0	36.5	37.5
17-	40.0	37.0	34.0	36.0	38.0
18-	39.0	36.0	34.5	36.5	38.5
19-	40.5	38.5	40.5	39.5	39.5
20-	38.7	36.7	39.1	40.1	39.7
21-	38.9	36.3	36.8	38.6	39.3
22-	40.1	36.3	36.9	39.5	41.0
23-	39.0	34.5	34.5	37.5	39.1
24-	39.2	37.3	36.9	38.8	39.2
25-	39.0	36.5	36.7	39.2	39.2
26-	39.0	37.3	37.5	40.0	40.0
27-	39.5	36.2	37.1	40.3	40.3
28-	39.0	37.5	36.4	35.6	38.5
29-	39.8	37.8	37.2	38.9	38.8
30-	38.9	37.5	37.5	39.0	39.5
	<hr/> 1173.6	<hr/> 1062.2	<hr/> 1088.8	<hr/> 1157.3	<hr/> 1178.5
X	39.1	35.4	36.3	38.6	39.3

\* En grados centigrados(°C).

TEMPERATURA.Sin Doxapram.

a de a	1 hrs - a	3 hrs - a	6 hrs - a	
1-	39.0	36.8	39.8	39.9
2-	39.4	35.6	37.8	40.1
3-	39.2	37.5	38.0	40.0
4-	38.7	36.8	40.0	39.3
5-	38.5	36.7	38.0	39.2
6-	38.8	37.0	38.0	39.7
7-	38.9	36.2	35.6	37.7
8-	37.7	36.5	36.6	39.6
9-	38.4	37.3	34.3	37.5
10-	38.5	35.0	35.7	38.9
11-	38.6	36.2	39.1	39.5
12-	38.7	37.0	37.8	38.1
13-	39.1	36.0	36.0	37.5
14-	39.1	36.4	37.5	38.9
15-	39.3	37.0	36.0	38.5
16-	39.8	37.3	38.3	39.0
17-	38.8	37.0	37.7	38.5
18-	38.2	36.6	37.0	38.3
19-	39.1	35.0	35.2	38.5
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	737.8	693.9	708.4	738.7
$\bar{X}$	38.8	36.5	37.3	38.9

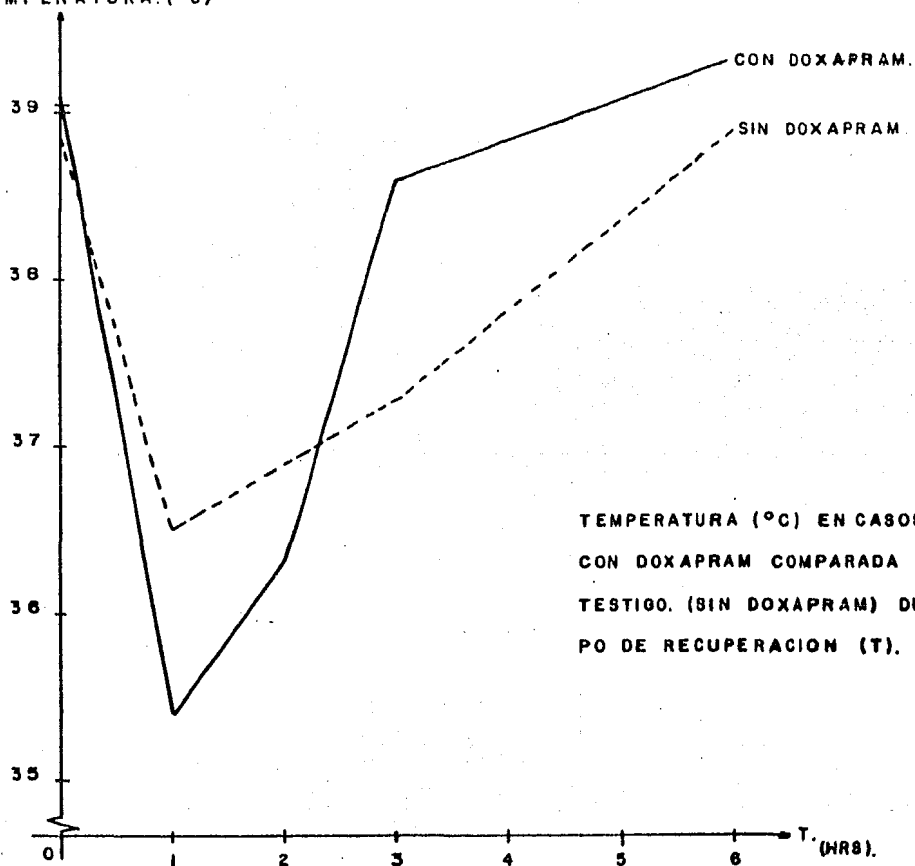
La literatura citada menciona un descenso de 0.5°C de la temperatura corporal durante la anestesia general(7,15), sin embargo, en el presente trabajo se observó un descenso mayor a 2°C (como promedio), de los animales en estudio, quizás debido a factores individuales y a las condiciones en las que son realizadas las intervenciones quirúrgicas.

Además en las gráficas se comprueba el incremento que causa el Doxapram en la frecuencia respiratoria y cardiaca, así mismo que la máxima respuesta ocurre 10 seg. a 15 min. post-aplicación.



TEMPERATURA. (°C)

— 36 —



TEMPERATURA (°C) EN CASOS DE APLICACION  
CON DOXAPRAM COMPARADA CON EL GRUPO  
TESTIGO. (SIN DOXAPRAM) DURANTE EL TIEM-  
PO DE RECUPERACION (T).

### CONCLUSIONES.

- 1 - El Pentobarbital produce una disminución de la frecuencia respiratoria (FR.), la frecuencia cardiaca (FC.) y la temperatura corporal (2°C como promedio), que se disminuyen aún más durante el periodo de anestesia quirúrgica, para normalizarse paulatinamente hasta la recuperación total del paciente.
- 2 - El Doxapram nos favorece la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria hasta un 200% post-aplicación y logra eliminar en un 98% de los casos los efectos indeseables en la recuperación de la anestesia, disminuyendo los riesgos causados por la posición del animal como son: neumonías hipostáticas, lesión por -- compresión de nervios, etc.
- 3 - Los efectos que causa el Doxapram como analéptico en la frecuencia respiratoria y cardiaca se normalizan durante los 60 minutos siguientes a su aplicación.
- 4 - Por la acción que ejerce el Doxapram sobre el centro respiratorio y cardiaco se muestra bastante eficaz en la aplicación de -- barbitúricos (Pentobarbital Sódico) por lo que es muy útil en -- casos de sobredosificación y además económico.
- 5 - Hay evidencia de la estimulación que causa el Doxapram en la frecuencia respiratoria y cardiaca y se observa, que el tiempo de recuperación es el mismo, tanto del grupo testigo como del -- grupo experimental; esto quizá se deba a las características -- individuales de los animales utilizados y a que no fue posible

manejar lotes uniformes para este trabajo.

- 6 - Regla de Decisión: Si  $t_{\text{calculada}}$  es menor que  $t$  de tablas entonces acepto  $H_0$ .

Como  $t_{\text{calculada}}$  es menor que  $t$  de tablas, es decir 1.320 es -- menor que 1.678, entonces acepto  $H_0$ , es decir que  $\mu_A$  es igual a  $\mu_B$  o sea que el tiempo de recuperación para todos los perros es igual con el analéptico respiratorio que sin el analéptico.

$$H_0: \mu_A = \mu_B \quad (\mu_A - \mu_B = 0)$$

No sirve la aplicación del Doxapram en la disminución del tiempo de recuperación de los canideos anestesiados con Pentobar -- bital Sódico.

$$H_1: \mu_A > \mu_B \quad (\mu_A - \mu_B > 0)$$

Si sirve la aplicación del Doxapram en la disminución del tiempo de recuperación de los canideos anestesiados con Pentobar -- bital Sódico (pag. 27).

- 7 - La acción antagonica del Doxapram en la aplicación de Barbitú -- ricos (Pentobarbital Sódico) no se comprobo plenamente en el -- presente trabajo debido a que no se tuvo un lote testigo de -- canideos con sobredosificación del barbiturico mencionado.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alexander Alfonso; (1981); Técnica quirúrgica en animales y temas de terapéutica quirúrgica; Cuarta edición; Editorial Interamericana; pag. 48-52.
- 2.- Diccionario de especialidades farmaceuticas (PLM); (1970); - 17a edición; Sexta parte; pag. 23 y 248.
- 3.- Flores Beltrán Armando; (1933); La anestesia general por el Nembutal y su empleo en Medicina Veterinaria; Tesis UNAM.
- 4.- Goodman Louis S. y Gilman Alfred; (1957); Bases farmacológicas de la terapéutica; Tomo 1; Editorial Hispanoamericana; pag. 139-172 y 364-365.
- 5.- Funderburk, W. H., K. L. Alphon, J. W. Oliver; (1962); -- Cerebral Blood flow Changes Due to Doxapram Hydrochloride -- (AHR-619). Fed. Proc. 22; (2); 482 (abstract).
- 6.- Jensen, E. C. and W. R. Klemm; (1967); Clinical Evaluation of an Analeptic Doxapram, in dogs and cats. J. Amer. Vet. Med. Assn. 150 (5); 516-525.
- 7.- Klemm, W. R.; (1966); Evaluation effectiveness of Doxapram and various analeptic combinations in dogs. J. Amer. Vet. Med. Assn. 148, 894-899.
- 8.- Kreyszig Erwing; (1976); Introducción a la estadística matemática principios y métodos; Editorial Limusa; Apéndice 4; - pag. 490.

- 9.- Litter Manuel; (1979); Farmacología experimental y clínica; Quinta edición; Editorial "El Ateneo"; Capítulo 9 Hipnóticos y Sedantes; pag. 267-281.
- 10.- Lumb V. William, Wynn Jones E.; (1981); Anestesia veterinaria; Editorial Continental; pag. 578-579.
- 11.- Meyers H. Frederik, Jawestz Ernest, Goldfiend Alan; (1980); Manual de farmacología clínica; Cuarta edición; Editorial "El Manual Moderno"; Capítulo 23; pag. 221-229, 254-272 y 342-344.
- 12.- Nicoletti, R. L., Pela y A. P. Corado; (1970); Analise neurofarmacológica dos efeitos respiratorios e convulsivantes do Cloreto de Doxapram; Revista brasileira de anesthesiologia; 20 (1); 17-26.
- 13.- Ostle Bernard; (1979); Técnicas de la estadística cuando y donde aplicarlas; Sexta reimpresión; Editorial Limusa; Apéndice 5; pag. 55-58-105-309-509-572; Tabla de "t" de student.
- 14.- Pitts J. E., Bruce, Pinchbeck F., and Newman J.; Excretion, distribution, and metabolismo of Doxapram Hidrochloride.
- 15.- Ricalde Velasco Raul; (1971); Uso de la 1-fenil-2-aminopropano (Anfetamina) como agente antagónico de los anestésicos fijos en la recuperación de caninos; Tesis UNAM.
- 16.- Robins, A. H.; Reports on File. Pharmacology Department, pag. 18-25.

- 17.- Rosete García Cesar Roberto; (1982); Acción analéptica del Doxapram en el bovino, ovino, caprino y el canino tratados con Rompún; Tesis UNAM.
- 18.- Vincent Dr., Collins J.; (1953); Anestesiología teórica y práctica; Editorial Interamericana; Capítulos 39 Barbitúricos, 40 Complicaciones de la anestesia en general; pag. 280-282, 283-293.