



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**EVALUACION DEL COMPORTAMIENTO DE  
LOS CONEJOS DE EXPERIMENTACION A  
LA ADMINISTRACION DE LA COMBINACION  
ANESTESICA XILACINA-PROPOFOL POR  
MEDIO DE INFUSION CONTINUA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A**

**ARACELI SALINAS RODRIGUEZ**

**ASESORES: M.V.Z. RAFAEL PEREZ GONZALEZ  
M.V.Z. SERGIO ROSAS MACEDO**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT: N<sup>o</sup> Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

De la influencia del agua en la nutrición de las aves  
de la especie Gallus domesticus  
en la zona de Ixcalli, Edo. de México  
del Mtro. Jaime Keller Torres

que presenta 10 páginas: teóricas y prácticas  
con número de cuenta: 122232-7 para obtener el TÍTULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 17 de septiembre de 1977

PRESIDENTE	<u>Dr. Jaime Keller Torres</u>	<u>[Firma]</u>
VOCAL	<u>Dr. Rafael Rodríguez Ceballos</u>	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	<u>[Nombre]</u>	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>[Nombre]</u>	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>[Nombre]</u>	<u>[Firma]</u>



## INDICE

	Página
Resumen .....	3
Introducción.....	5
Marco Teórico.....	9
Clorhidrato de Xilacina.....	9
Propofol.....	18
Objetivos.....	26
Material y métodos.....	27
Resultados.....	32
Discusión.....	42
Conclusión.....	48
Bibliografía.....	50
Apéndice.....	53

## RESUMEN

Se evaluó la combinación anestésica xilacina - propofol administrados por vía intravenosa por medio de infusión continua en un grupo de 12 conejos Nueva Zelanda machos. Utilizándose como preanestésicos sulfato de atropina (0.2 mg/kg) por vía subcutánea y clorhidrato de xilacina (6 mg/kg) por vía intramuscular. Practicándose una laparotomía exploradora en todos los conejos. La frecuencia cardíaca y respiratoria fueron registradas en intervalos de 15 minutos hasta finalizar la cirugía. La temperatura rectal se registró antes y después de la cirugía. Los registros de éstas constantes estuvieron dentro de los rangos obtenidos en otros regímenes anestésicos. No se observaron datos de apnea ni fallas cardíacas. El plano anestésico alcanzado y la relajación muscular fueron satisfactorios permitiendo una manipulación adecuada durante la cirugía. La pérdida del reflejo corneal, deglutorio y la pérdida de la sensibilidad al pinzar piel, fueron los indicadores más precisos del plano quirúrgico de anestesia. La duración de la cirugía fue de  $56 \pm 12$  minutos en promedio. La recuperación de los conejos después de suspenderse la infusión de propofol ocurrió en  $8 \pm 2$  minutos. Para la evaluación estadística de los resultados se

emplearon las pruebas de análisis de varianza y comparación de medidas con muestras pareadas. Esta combinación anestésica por infusión continua es recomendada como una técnica anestésica segura y efectiva para la realización de cirugías abdominales en conejos de experimentación.

## **INTRODUCCION**

El uso de animales de experimentación ha constituido un componente esencial para la gran mayoría de avances de orden biomédico. La anestesia es requerida para diversos tipos de experimentos y procedimientos quirúrgicos. El apropiados uso de anestésicos, analgésicos y tranquilizantes en los animales de laboratorio es necesario por razones científicas y humanas (20, 21, 25, 28). Hay que considerar el hecho, de que debido al conocimiento actual en el campo de la anestesia, éstos animales no tienen porque soportar dolor quirúrgico. La adaptación de la tecnología a las necesidades peculiares de anestesia de éstos animales es un verdadero desafío a los recursos de que se puede servir el Médico Veterinario (15, 29).

El conejo *Oryctolagus cuniculus* por su carácter dócil, su tamaño adecuado para procedimientos quirúrgicos, el costo relativamente bajo para su reproducción y

manejo y el fácil acceso a la vena marginal de la oreja, son algunas de las ventajas que tiene sobre otros animales de experimentación (2, 22).

Los conejos son ampliamente usados en investigaciones biomédicas, pero su uso en cirugía es limitado, debido a los problemas que se presentan a la anestesia. Los conejos son frecuentemente considerados como la especie de animal de laboratorio más difícil para llevar a cabo una técnica anestésica satisfactoria, ya que es un animal que fácilmente entra en estado de tensión, lo cual dificulta su manejo. Además de su susceptibilidad a sufrir paros respiratorios durante la anestesia quirúrgica. Otro factor que limita el uso de conejos en proyectos que requieren de anestesia, es la falta de datos objetivos en su respuesta a la anestesia (6, 9, 10, 28).

En el bioterio de Centro Médico Nacional Siglo XXI, lugar donde se desarrolló el presente trabajo, se realizan diversos tipos de investigación, que van desde pruebas de medicamentos hasta cirugías de tipo experimental. El conejo es la especie que se utiliza como modelo en los procedimientos quirúrgicos por las ventajas anteriormente mencionadas. Los conejos son sometidos a diversos tipos de cirugías, por lo tanto es importante contar con una anestesia segura que no comprometa la vida del animal. Además hay que considerar que una anestesia deficiente puede tener efectos adversos en la calidad de los resultados obtenidos de un experimento animal (9).

De manera común para la anestesia en conejos, se ha utilizado en el bioterio la combinación xilacina-pentobarbital, por su costo, manejo y fácil administración intramuscular e intravenosa respectivamente. Con ésta combinación no se obtenían los resultados deseados. Entre las desventajas observadas se comprobó que el tiempo de anestesia es muy corto (20 a 30 min.) y la analgesia deficiente, por lo tanto se tenía que redosificar a intervalos muy cortos de tiempo, en muchas ocasiones y debido a la pequeña diferencia entre la dosis terapéutica y la letal, los conejos entraban en paro respiratorio y en otras se llegó incluso al paro cardíaco irreversible, la recuperación era muy prolongada con un promedio de 2 a 3 horas para que el conejo se incorporará por completo (5, 6, 15).

Viendo ésta necesidad, surgió la inquietud de utilizar otro tipo de anestésico, que proporcionará un mejor y más amplio margen de seguridad para el manejo anestésico del conejo y contrarrestará las desventajas de la combinación xilacina-pentobarbital.

Cuando se selecciona un régimen anestésico para conejos, la vía intravenosa es considerada como una buena opción; la administración es más rápida y ofrece mejor control en la obtención de los efectos deseados (6, 18).

La reciente aparición de un agente anestésico intravenoso propofol, demostró muchas cualidades deseables en pacientes humanos, cuando se usó como agente inductor y para mantenimiento de la anestesia por dosis repetidas o por infusión continua (2, 19, 24). El propofol tiene un período de acción rápido. Su duración anestésica es corta y la recuperación subsecuente rápida y libre de efectos excitatorios. Todo lo anterior son características deseables para un agente anestésico intravenoso en conejos. Puede ser combinado con una amplia gama de preanestésicos, analgésicos y agentes inhalados. Induce una narcosis basal pero no proporciona una disminución significativa de la analgesia o relajación muscular. Esto es suficiente para asumir que la combinación de un hipnótico fuerte (propofol) con un potente sedante, analgésico y relajante muscular, proporciona una anestesia segura y satisfactoria (1, 2, 16, 19, 27). Farmacológicamente la xilacina es clasificada como un buen sedante, relajante del músculo esquelético y con una potente actividad analgésica (4, 5, 9, 12, 13, 21).

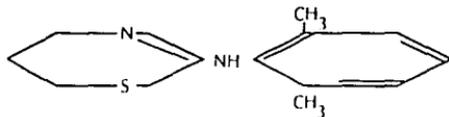
En el presente trabajo se evaluó la combinación anestésica xilacina-propofol, agentes que pueden ser una opción para su uso como anestesia intravenosa en conejos de experimentación.

## MARCO TEORICO

### *Hidrocloruro de Xilacina*

#### **Origen.**

Xilacina (Bay Va 1470 ó Rompün). Hidrocloruro de 2 (2, 6-dimetilfenilamino) - 4, 11 -5, 6 dihidro - 1, 3 tiazina, fue desarrollado en 1962 por Bayer AG; en la República Federal de Alemania, para su uso como un agente antihipertensivo. Es a fin a la clonidina una droga usada para control de hipertensión arterial en humanos. En estudios clínicos efectuados en personas, se encontró que la xilacina tenía efectos depresores excesivos en el sistema nervioso central, siendo subsecuentemente introducido para su uso veterinario como sedante, analgésico y relajante muscular. La importancia de su acción y uso en animales fue reportada a finales de los sesenta y principios de los setenta. Hoy la xilacina es comúnmente usada sola o en combinación con otras drogas en muchas especies. Su fórmula estructural es la siguiente (5, 11, 13):



En su forma químicamente pura, forma un cristal blanco altamente soluble en agua. Las soluciones a las que se encuentra comercialmente son al 2% y al 10%. En caso de obtenerse en forma químicamente pura, se puede preparar una solución casi saturada al 20%, por lo que resulta poco doloroso e irritante al inyectarlo (5).

### **Acción Farmacológica.**

La xilacina está clasificada como sedante, analgésico no narcótico, así como relajante muscular. La actividad sedante y analgésica se relaciona con una depresión del sistema nervioso central; el efecto de relajante muscular está basado en la inhibición de la transmisión intraneural de los impulsos en el sistema nervioso central (4, 5, 11, 17).

El mecanismo autorregulatorio de la sinapsis para controlar la liberación de la noradrenalina, un mediador de la excitación del sistema nervioso simpático, es bien conocido. Cuando la cantidad de noradrenalina en la hendidura sináptica excede el umbral, los receptores presinápticos alfa 2 ( $\alpha_2$ ) son estimulados, los cuales previenen la liberación adicional de noradrenalina. Este mecanismo es conocido

como retroalimentación negativa. La xilacina es un potente agonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. Actúa sobre los receptores pre y post sinápticos del sistema nervioso central y periférico. Por enlace con los receptores centrales presinápticos  $\alpha_2$ , la xilacina inhibe la liberación de noradrenalina. Se sabe de la importancia de las neuronas noradrenérgicas centrales para mantener la conciencia y la habilidad para percibir el dolor (4, 5, 11, 13).

La xilacina tiene una cantidad de características farmacológicas en común con la morfina, pero no puede sustituir a la morfina en ratas dependientes y sus efectos no son antagonizados con naloxona. No produce excitación del sistema nervioso central, usualmente inducido por analgésicos narcóticos en ratones, ratas y gatos. Sin embargo produce depresión y sedación en estas especies (5, 18).

La relajación del músculo esquelético se lleva a cabo por inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos en las porciones centrales del sistema nervioso central. La relajación muscular cesa antes que el efecto sedante, tanto que cuando el animal recupera la conciencia, este puede incorporarse disminuyendo el riesgo de accidentes. En caballos la sedación es caracterizada por caída de la cabeza, párpados y labios, además de falta de equilibrio en sus patas. Esta respuesta clínica es acompañada por transpiración en cerca del 4% de los caballos (4, 13).

Estimula la actividad vagal y barorreceptora a través de un mecanismo central, ocasionando emesis en forma común en el gato y ocasionalmente en el perro, cuando la droga es aplicada intramuscularmente. La emesis es de menor frecuencia cuando la xilacina es aplicada en forma intravenosa (13, 17). Agentes bloqueadores adrenérgicos y dopaminérgicos no previenen la inducción de emesis. La xilacina no produce emesis en bovinos, ovinos, caprinos, caballos y algunas otras especies (5, 13).

El sistema respiratorio no se ve afectado significativamente al sedar a ninguna especie con xilacina. Hay una ligera bradipnea y la respiración se vuelve abdominal o toracoabdominal en gatos, pero la disminución de la frecuencia no afecta el intercambio gaseoso al nivel alveolar en forma notable, ni se alcanza a percibir cianosis en mucosas. La xilacina causa vasoconstricción periférica, esta reduce el fluido de sangre a través de los capilares en la piel y músculos, lo cual es una ventaja importante en cuanto concierne a la cirugía (4, 5).

La xilacina tiene efectos variables sobre el sistema cardiovascular. En muchas especies, la inyección intramuscular e intravenosa, produce un efecto breve sobre la presión arterial, seguido de un periodo más largo de hipotensión y bradicardia. La hipotensión arterial se puede originar por un efecto depresor de la xilacina sobre la contractibilidad cardíaca. El sulfato de atropina o glicopirrolato administrados

previamente a la aplicación de la xilacina, previene el bloqueo cardíaco. Los anestésicos generales deben administrarse con precaución y monitorizar tras el uso con xilacina (5, 6, 13).

Desde su uso en Alemania, se le ha encontrado aplicación satisfactoria en perros, gatos, borregos, cerdos, monos y caballos en las prácticas de la medicina veterinaria en Europa. En Estados Unidos se aprueba su uso en perros, gatos y caballos. En anestesia con animales de laboratorio la combinación más frecuente es xilacina - ketamina (6, 9, 11, 17).

### **Farmacocinética.**

A pesar de los numerosos estudios clínicos, no hay trabajos extensos en la farmacocinética de la xilacina que hayan sido reportados en animales domésticos (12).

Después de la administración intravenosa, la absorción de la xilacina es rápida, su vida media sistémica tiene una duración de 22 minutos (borrego) y 50 minutos (caballo), mientras que la fase de distribución es transitoria con una vida media desde 1-2 minutos (bovino) a 5-9 minutos (caballo). El nivel más alto de concentración de la droga en el plasma es alcanzado después de 12-14 minutos en todas las especies estudiadas en la administración intramuscular. La

biodisponibilidad de la xilacina tiene un rango de 52 a 90% en el perro, 17 a 73% en borrego y 40 a 48% en caballo, la dosis utilizada en bovino no permite este cálculo (12). La medicación preanestésica con xilacina intramuscular ha mostrado que incrementa la vida media en el plasma de una dosis intramuscular de ketamina a 68 minutos, cuando se compara con el control no premedicado con una vida media en el plasma de 35 minutos. Esto es debido a que la xilacina induce una disminución del flujo sanguíneo al músculo causando reducción específica del volumen de distribución y por lo tanto, la tasa lenta de absorción de la droga en el sitio de inyección. En suma la reducción del flujo sanguíneo, puede causar una lenta redistribución, y esto disminuye la eliminación en el plasma (7).

Después de la administración intravenosa, las diferencias notadas entre las especies estudiadas son poco significativas. En caballos después de la administración intravenosa de la xilacina, la sedación máxima ocurre en 4 a 8 minutos después de la inyección, periodo que es comparable con la vida media de distribución (6 minutos). Del mismo modo la duración de la sedación profunda (15-20 minutos) y recuperación (30-60 minutos) desde el momento de la inyección, son comparables con la vida media en el plasma (50 minutos). Datos clínicos y farmacocinéticos sugieren que la xilacina por sí misma y no un metabolito es la droga activa (12).

El efecto sedante o de somnolencia es dosis-dependiente y generalmente dura 1-2 horas. El efecto analgésico dura únicamente 15 -30 minutos. La recuperación completa tras la xilacina varía con la dosis administrada, la recuperación generalmente sucede a las 2-4 horas en el perro y gato y a las 2-3 horas en el caballo tras las dosis recomendadas intramuscular o intravenosa (5). La eliminación de la xilacina es por vía renal y aparentemente la degradación primaria es dependiente de la función hepática (4). La xilacina es ampliamente metabolizada, su rápida eliminación esta probablemente relacionada a esta intensa tasa metabólica más que a una excreción renal rápida de la xilacina transformada. Esta hipótesis está basada por la falta de cantidades significativas de la droga intacta encontrada en la orina colectada cada 10 minutos en borregos. Por otra parte, resultados preliminares en tres conejos anestesiados, indicaron que no hubo modificaciones en la farmacocinética de la xilacina después de la oclusión de dos arterias renales. De acuerdo con Duhm et.al. (1969), esta droga sufre un rápido metabolismo, produciendo alrededor de veinte metabolitos inactivos (4,5,12).

### **Vías de Administración**

Dependiendo de la especie y tamaño la xilacina puede ser administrada vía parenteral: Subcutánea (S.C.), intramuscular (I.M.), intravenosa (I.V.) o intraperitoneal (I.P.)

- I.M. Excelente tolerancia gracias a la potente acción de la xilacina como un anestésico local.
- S.C. Uso frecuente en gatos.
- I.P. Especialmente en mamíferos pequeños y animales exóticos.
- I.V. Es la más rápida de todas las opciones y ofrece mejor control en la obtención de los efectos deseados.

Epidural. En bovinos y ocasionalmente en otras especies

La xilacina tiene un amplio margen de seguridad. Esto se muestra en la siguiente tabla, la cual está basada en un estudio realizado en gatos (4):

<u>VIA</u>	<u>DL50</u>	<u>DOSIS RECOMENDADA</u>	<u>INDICE TERAPEUTICO</u>
I.V.	25mg/kg	1.1 mg/kg	23 mg/kg
I.M.	40mg/kg	2.2 mg/kg	18 mg/kg

Las dosificaciones incrementadas no aumentan el grado de sedación, sino más bien la duración del efecto. Diez veces la dosis recomendada es tolerada por perros, gatos y caballos; sin embargo, estas cantidades causan temblores musculares,

bradicardia con bloqueo atrioventricular parcial y disminución de la frecuencia respiratoria (4,17).

En conejos la dosis de 3-6 mg/kg I.M. produce sedación y una ligera acción analgésica. La dosis va de acuerdo al grado de agitación del animal e influencia del medio ambiente. Después de la administración de xilacina, se debe colocar al conejo en un medio tranquilo y confortable. Cuando se usa xilacina en combinación con otras preparaciones es conveniente comenzar con la dosis mas baja de la escala, incrementando de acuerdo a los efectos deseados (4,9,29). La aplicación I.V. es factible en conejos, sin embargo, este método requiere de práctica para la administración individual. La aplicación debe ser lenta y precisa. Si la combinación xilacina -ketamina (5-25 mg/kg I.V. respectivamente) se administra muy rápido, puede desarrollarse una severa hipotensión y arritmias cardiacas que pueden ser letales para el conejo (6).

### **Antagonistas**

La actividad farmacológica de la xilacina es contrarrestada usando antagonistas alfa, adrenérgicos, como la yohimbina, tolazolina e idazoxan. El antagonismo de la sedación con xilacina a sido también reportado con 4 amino piridina (un estimulante del sistema nervioso central) en combinación con yohimbina y doxopran (13)

## **Precauciones y Contraindicaciones**

Los animales se deben manejar cuidadosamente tras la administración del fármaco. Un falso sentido de seguridad puede originar un accidente al personal, ya que los animales pueden responder con reacciones a la defensiva.

La xilacina no debe utilizarse en terapéutica conjunta con neurolépticos o tranquilizantes. El uso de xilacina y barbitúricos origina efectos depresores aditivos; la utilización de barbitúricos para inducir anestesia debe ser a un nivel reducido de dosis y administrado lentamente cuando se inyecta por vía I.V.

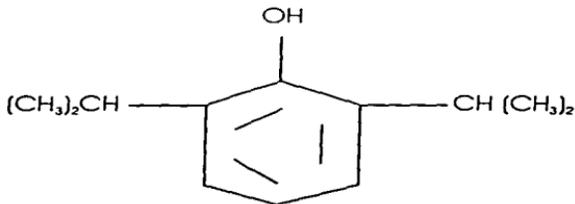
Siempre que se administre xilacina a animales débiles con depresión respiratoria, enfermedades cardíacas, alteraciones renales y hepáticas, shock u otras situaciones de estrés, se deben controlar o monitorear cuidadosamente éstos animales. El fármaco ésta contraindicado en animales durante el último mes de gestación excepto en el parto, ya que la xilacina puede provocar aborto y parto prematuro (5).

## ***Propofol***

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.

En el Reino Unido, lugar donde se desarrolló, el propofol, éste ha sustituido a los derivados del fenol y ha sido utilizado para anestesia general en pacientes humanos desde 1986. En Europa se ha difundido además, como un agente anestésico I.V. para perros y gatos, con preparación comercial específica para uso veterinario (Rapinovet, Coopers Animales Health Ltd; Crewe, Cheshire, U.K.). En Estados Unidos fue permitido en 1989 para su uso en pacientes humanos, pero no se cuenta con preparación veterinaria (1,14,19).

Originalmente fue formulado con cremophor El; sin embargo ocurrieron varias reacciones anafilácticas y el cremophor fue retirado. En 1983 fue reintroducido como una emulsión, el vehículo contiene glicerol, fosfátido de huevo purificado, aceite de soya y agua. Es una emulsión blanca acuosa e isotónica (8,14,24). Su estructura química es la siguiente:



## **Mecanismo de Acción**

El propofol es un derivado alquil fenólico con propiedades de anestésico general. La droga no es afín de los agentes anestésicos I.V. comúnmente usados. El propofol tiene una baja solubilidad en agua a temperatura ambiente y debe ser solubilizado en soluciones acuosas. El propofol es un agente altamente lipofílico lo cual explica el amplio volumen de distribución y su efecto sobre el sistema nervioso central. En ratas el propofol produce cambios electroencefalograficos similares a los producidos por la acción rápida de los barbitúricos. Su acción es semejante a la de estos, aunque para producir los mismos efectos con dosis hipnóticas medias los barbitúricos producen la misma supresión que el propofol pero a dosis dos veces mayores (14,24).

En terapia electroconvulsionante el propofol ha demostrado ser anticonvulsionante en animales y humanos (3,14). También se ha encontrado la misma efectividad en pacientes epilépticos. Pederson (1992) reporta un significativo descenso en el pico de la presión inspiratoria, seguido a la sedación continua con propofol en dos pacientes con obstrucción pulmonar crónica, quienes desarrollaron broncoespasmo postoperatorio. Esto sugiere que el propofol puede poseer propiedades broncodilatadoras (14,23).

La inducción de la anestesia es generalmente suave y no presenta excitación. Durante la inducción, se puede presentar hipotensión y apnea momentánea, según la dosis y la utilización de preanestésicos (19). El propofol ha sido usado concomitantemente con anestesia epidural en humanos y con otros medicamentos usados como preanestésicos, agentes bloqueadores neuromusculares, agentes inhalados y analgésicos. No se ha encontrado incompatibilidad farmacológica. El propofol proporciona una mínima analgesia. Las drogas que tienen buena analgesia y acción relajante, pueden complementar la acción hipnótica del propofol ( 2,19 ).

Con el propofol la recuperación subsecuente es rápida, libre de efectos excitatorios (1). La administración de dosis adicionales de la droga no prolongan el tiempo de recuperación. Aunque la experiencia con el propofol es limitada, se ha visto su aplicación para mantener y prolongar la anestesia en algunas especies: gatos, perros y roedores (9). Los estudios de Glen y Adam (1980) incluyeron conejos en la prueba de la preparación original del propofol.

### **Farmacocinética**

El propofol es un agente anestésico general de acción corta cuya acción comienza aproximadamente 20-30 segundos. El paciente se recupera rápidamente. El descenso de las concentraciones de propofol, después de la administración de una dosis en bolo o siguiendo hasta la terminación de una infusión, se puede describir

mediante un modelo abierto de tres compartimientos; la primera fase se caracteriza por una distribución muy rápida (vida media 2-4 minutos), eliminación rápida (vida media 30-60 minutos) y una fase final más lenta, que representa la redistribución de propofol en los tejidos poco perfundidos. (19,23).

El propofol se distribuye ampliamente y se elimina del organismo rápidamente (eliminación total del organismo 1.5-2 lts./min.). La eliminación se lleva a cabo mediante procesos metabólicos probablemente en el hígado, para formar conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se excreta en orina. Cuando se utiliza el propofol para el mantenimiento de la anestesia, las concentraciones en la sangre se aproximan de manera asintomática al valor estable para la velocidad de administración dada. La farmacocinética es lineal en el intervalo recomendado de las velocidades de infusión del propofol (14,16,23).

### **Administración y dosis**

El propofol es un agente anestésico de aplicación endovenosa que se puede diluir para lograr un volumen mayor de aplicación. La dilución del propofol con dextrosa al 5%, reporta una reducción significativa a la incidencia de dolor en el sitio de inyección en pacientes humanos (14). El dolor ala administración I.V. del propofol es menos notable en animales .Weaver y Raptopoulus (1990) reportaron sólo un caso de 86 administraciones en perros y Flecnell (1990) noto inquietar en 4

de 25 perros. El dolor a la administración del propofol en otras especies, incluido el conejo, no ha sido reportado por otros investigadores (1,2,16). Las razones para estas diferencias son difíciles de encontrar, porque en humanos el dolor es más común cuando la aplicación se efectúa en venas de pequeño calibre, pero la vena marginal del conejo es de tamaño similar (1,14,23).

La dilución no debe ser mayor de 1 en 5 (2 mg de propofol/mL). El vehículo del propofol es una emulsión que no contiene preservativos; se debe tener una estricta técnica aseptica durante el manejo del propofol, ya que el vehículo es susceptible a un rápido crecimiento de bacterias. La dilución es estable por 6 horas. Esta puede ser aplicada con una variedad de técnicas para controlar la dosis requerida: bolos a intervalos de tiempo, infusión continua o bomba de infusión programable (14,19,23).

La técnica de infusión continua es un método practico tanto en humanos como en animales para prolongar los efectos anestésicos del propofol. Las infusiones son preferibles a inyecciones intermitentes. Con las infusiones se minimizan las fluctuaciones de la concentración en sangre y cerebro mejorando la estabilidad de la anestesia (2,7,23).

Dosis. Hay datos que indican que el conejo tolera bien el propofol y puede requerir dosis más elevadas para la inducción que otras especies (2):

<u>Especie</u>	<u>Dosis (mg/kg/min)</u>	<u>Comentarios</u>
Humano	0.1a 0.2	Suplementando con óxido nitroso y oxígeno (60-70%).
Perro	0.4	Premedicación con acepromacina y suplementado con oxígeno
Perro	0.15	Premedicado con medetomidine.
Gato	0.51	Se calcula a partir de la dosis de mantenimiento y se incrementa a dosis respuesta
Conejo	0.87	Sin premedicación.

Inducción. La dosis de propofol de 5-15mg/kg en un solo bolo, produce una rápida pérdida de la conciencia que después de un periodo corto, es seguido por una rápida recuperación, sin efectos excitatorios. Aunque la supresión de los reflejos es leve, la depresión respiratoria es frecuente. El nivel de inconsciencia varía con la dosis usada (1). La administración I.V. de propofol como único medicamento no es recomendable para la anestesia de larga duración en el conejo (2).

La dosis de inducción con propofol en conejos premedicados con medetomidine es de 4 mg/kg. La duración de la analgesia (ausencia de dolor al pinzar la oreja) y el tiempo en posición recumbente es de  $25.0 \pm 7.1$  min. (16).

Infusión. 1 mg/kg/min. con dosis promedio de 0.876 mg/kg/min. en conejos sin preanestésicos proporciona planos ligeros de anestesia (2).

Sobredosis. Se observa depresión de la ventilación pulmonar con una dosis de 20 mg/kg. siendo letal para los conejos (2).

## **OBJETIVOS**

**Evaluar la seguridad de la combinación anestésica xilacina-propofol y determinar si proporciona un adecuado nivel de anestesia y relajación muscular que permitan la realización de los procedimientos quirúrgicos en forma eficiente.**

**Brindar una alternativa a los Médicos Veterinarios quienes incluyan entre sus actividades las prácticas médico quirúrgicas en conejos de experimentación y se vean en la necesidad de aplicar anestesia.**

## **MATERIAL Y METODOS.**

### ***Materiales***

#### **Biológico:**

1. Se utilizó un grupo de 12 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) machos, sexualmente maduros, de la raza Nueva Zelanda blanca. Con peso entre 2.3 kg a 3.5 Kg. Los conejos fueron proporcionados por el biotero de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se alojaron en jaulas individuales ( 35 x 45 x 30 cm ) de acero galvanizado. Con alimentación de tipo comercial para conejos ( Laboratorio rabbit diet, Lab. diet, PMI Feeds ) e ingesta de agua *ad libitum*.

#### **Farmacológico. Presentación farmacológica:**

1. Sulfato de atropina, 1mg/ml, Sector Salud
2. Clorhidrato de xilacina, 20mg/ml "Rompún", Bayer
3. Propofol, 200mg/20ml "Diprivan", Sector Salud

## **De laboratorio**

1. Jeringas de 1.5 y 10 ml.
2. Agujas hipodérmicas, calibre 25 x 16 y 21 x 32
3. Punzocat No. 19
4. Navaja de rasurar
5. Instrumental para cirugía general
6. Campos
7. Guantes
8. Suturas
9. Cronómetro
10. Termómetro
11. Estetoscopio
12. Báscula
13. Solución glucosa al 5% y Cloruro de sodio al 0.9%
14. Equipo de volumen medido con microgotero (60 gotas/ ml)
15. Material de curación: tela adhesiva, alcohol, merthiolate, jabón quirúrgico.
16. Taquetes

## **Método**

1. El efecto anestésico se evaluó practicando una laparotomía exploradora con manipulación visceral y restauración de planos anatómicos en todos los conejos.
2. A cada uno de los conejos del grupo se le registró peso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura rectal antes de iniciar la anestesia.
3. Se utilizaron como preanestésicos un anticolinérgico: sulfato de atropina a dosis de 0.2 mg/kg de peso por vía subcutánea (9) y un tranquilizante: clorhidrato de xilacina a dosis de 6 mg/kg de peso por vía intramuscular (9,13,29) La inducción y el mantenimiento de la anestesia se llevo a cabo por medio de dos infusiones, una con clorhidrato de xilacina y la otra con propofol, preparados en forma individual en equipos de solución de volumen medido; siendo administrado intravenosamente a la dosis y velocidad indicados en el cuadro No. 1
4. Una vez tranquilizado el conejo, se practicó tricotomía y asepsia en la zona marginal de ambas orejas. Se canalizó cada vena con un punzoac del No. 19, fijándose con tela adhesiva.
5. Para la inducción a la anestesia se administró un bolo de 5mg/kg de peso de propofol, aplicado en forma lenta y diluido con solución glucosada al 5% en una proporción de 1: 5. Al mismo tiempo se dió inicio en la otra vena la infusión de xilacina y fue suspendida al momento de observar sensibilidad negativa en piel.

Durante este lapso se llevó a cabo la preparación de la zona quirúrgica del conejo.

6. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con la infusión de propofol, la cual se mantuvo a una velocidad constante durante todo el acto quirúrgico (Cuadro No.1).
7. Antes de incidir planos anatómicos, la profundidad anestésica fue valorada mediante pinchazos con aguja hipodérmica y con una pinza hemostática en las orejas y otras áreas de la piel. El inicio de la cirugía se tomó como punto de partida para el conteo del tiempo de la anestesia.
8. Iniciada la cirugía la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria fueron registradas a intervalos de 15 minutos hasta terminar la cirugía. La temperatura rectal se registró al final de la cirugía.
9. Otros datos observados fueron los siguientes:
  - 9.1. Reflejos: Presente ( + ) o ausente ( - )
    - Palpebral
    - Corneal
    - Deglutorio
    - Pedal
  - 9.2. Tono muscular . Fue valorado mediante la extensión de las extremidades posteriores, así como por la palpación y manipulación durante la cirugía.
  - 9.3. Color de mucosas: rosadas (R) o cianóticas ( C ) .

9.4. Tamaño de la pupila: dilatada (d) o contraída (C).

9.5. Efectos colaterales: micción, defecación, nistagmos.

10. Al dar por terminada la laparotomía exploradora se suspendió la infusión de propofol e inició el conteo del tiempo de recuperación, considerandose hasta que el conejo se incorporó sobre sus cuatro miembros y sostuvo por sí mismo su cabeza.
11. Los registros de la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria fueron evaluados estadísticamente por la prueba de Análisis de Varianza, la temperatura rectal se evaluó por medio de la Comparación de medias con nuestras pareadas.

**Cuadro No. 1 Dosis y velocidad de las drogas administradas.**

Droga	Dosis	Dilución	Velocidad	Observaciones
Xilacina	Dosis-respuesta	1 mg/kg/ml	60gts./min	Diluir en solución de cloruro de sodio al 0.9%
Propofol	0.5 mg·kg/min	0.75mg/kg/ml	40 gts/min	Diluir en solución glucosada al 5%

## **RESULTADOS**

El efecto tranquilizante de la xilacina aplicada intramuscularmente como preanestésico, fue observado a los 14 ± 2 minutos después de su administración. La etapa de inducción con propofol en todos los conejos fue en un tiempo de 10 segundos en promedio, no se presentaron efectos excitatorios. Hubo una completa pérdida de la conciencia y del tono muscular.

Para la analgesia quirúrgica la dosis de infusión de xilacina dependió de la respuesta individual de cada conejo a la percepción del dolor (tabla No. 2). La dosis de infusión de propofol para el mantenimiento de la anestesia fue constante durante todo el lapso en que se requirió de anestesia. El registro de las respuestas a los estímulos de los reflejos palpebral, corneal, deglutorio y pedal, así como los datos de la coloración de las mucosas, tamaño de la pupila y relajación muscular durante la anestesia se incluyen en la tabla No. 1.

Las constantes fisiológicas cardíaca y respiratoria disminuyeron en forma gradual hasta estabilizarse en el período de anestesia quirúrgica (gráfica No. 1 y 2 ). La respiración fue abdominal en todos los conejos sin observarse periodos de apnea ni arritmias cardíacas durante el periodo anestésico. La duración de la anestesia dependió de la habilidad quirúrgica, el tiempo varió de 45 a 80 minutos.

La presentación de micción fue característica durante la anestesia en todos los conejos. Se observaron movimientos oculares esporádicos en algunos conejos (tabla No. 1)

La recuperación de la conciencia una vez suspendida la infusión de propofol fue rápida y tranquila. Todos los conejos estaban alertas y fueron capaces de incorporarse por si mismos (tabla No. 6).

**Tabla 1. Observaciones clínicas durante la anestesia con xilacina-propofol I.V.**

No. de Conejo	Peso (kg)	Relajación muscular	Color de mucosas	Tamaño Pupila	Reflejos				Pinchamiento de oreja	Sensibilidad en piel	Movimientos oculares
					palpebral	corneal	deglutorio	pedal			
1	3.020	+	R	D	+	-	-	+	-	-	nistagmos
2	3.100	+	R	D	+	-	-	+	-	-	nistagmos
3	3.500	-	R	D	+	-	-	+	-	-	-
4	3.000	+	R	D	-	-	-	+	-	-	-
5	3.450	-	R	D	-	-	-	+	-	-	nistagmos
6	2.425	-	R	D	-	-	-	+	-	-	nistagmos
7	2.625	+	R	D	-	-	-	+	-	-	-
8	3.010	-	R	D	+	-	-	+	-	-	nistagmos
9	2.950	-	R	D	-	-	-	+	-	-	nistagmos
10	2.500	-	R	D	-	-	-	+	-	-	-
11	3.150	+	R	D	-	-	-	+	-	-	nistagmos
12	2.325	+	R	D	+	-	-	+	-	-	nistagmos

R Rosado

D Dilatado

+ Presente

- Ausente

**Tabla 2. Dosis total de xilacina aplicada I.V. por medio de infusión  
continua**

<b>No. de conejo</b>	<b>Dosis total de xilacina (mg/kg)</b>
1	15
2	15
3	20
4	15
5	15
6	15
7	15
8	15
9	15
10	25
11	20.5
12	25.5

$\bar{X}$  17.58

S 4.06

**Tabla 3. Registro de la frecuencia respiratoria durante la anestesia en intervalos de 15 minutos.**

No. de conejo	0	15	30	45	60
<b>n</b>					
1	176	60	80	100	64
2	178	80	80	80	72
3	180	60	60	80	60
4	170	86	73	60	60
5	130	110	80	60	64
6	160	60	60	60	60
7	180	70	60	76	60
8	160	88	74	60	60
9	156	64	60	56	72
10	172	80	64	80	96
11	136	64	72	60	80
12	180	68	60	56	60

$\bar{X}$	164.83	74.17	68.58	69	67.33
S	17.15	15.22	8.74	13.87	11.16
C.V.	10.40	20.52	12.74	20.10	16.57

**Tabla 4. Registro de la frecuencia cardiaca durante la anestesia en intervalos de 15 minutos.**

No. de conejo	0	15	30	45	60
n					
1	190	120	160	160	140
2	186	140	120	90	100
3	190	160	176	130	152
4	180	220	240	180	160
5	200	120	140	156	184
6	180	220	160	160	140
7	200	216	180	162	160
8	150	160	160	128	120
9	160	216	220	176	168
10	180	180	168	220	136
11	220	240	224	212	192
12	220	192	168	160	152

X	188	182	176.33	161.17	150.33
S	20.82	41.66	35.26	35.40	25.67
C.V.	11.00	22.89	19.99	21.96	17.07

**Tabla 5. Registro de la temperatura rectal antes y después de la anestesia**

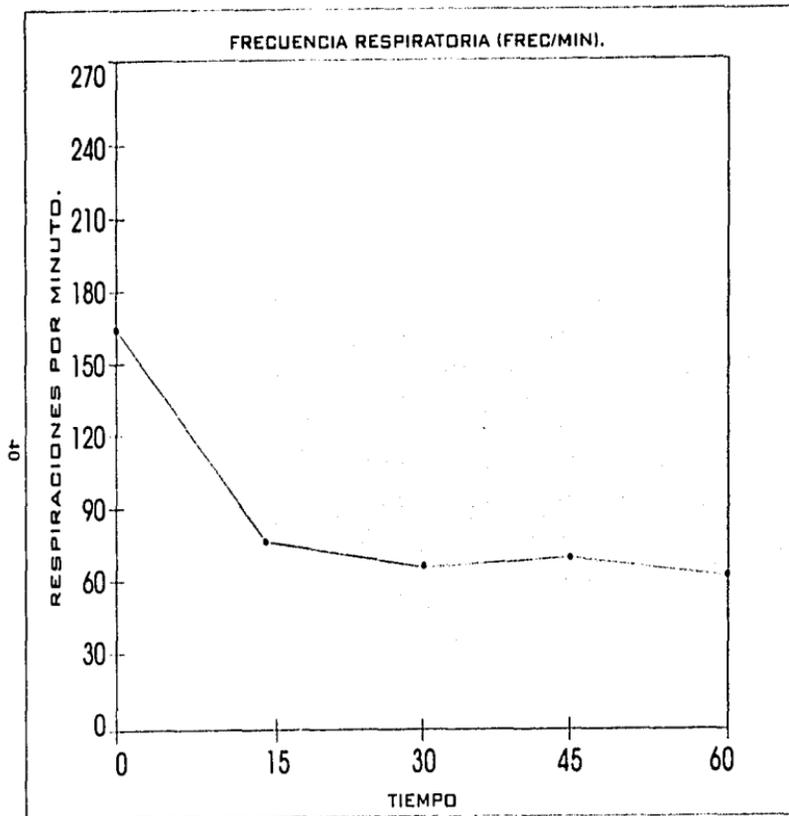
No. de conejo	Inicio	Término
n	(°C)	(°C)
1	38.7	36.8
2	39.3	36.6
3	38.8	36.5
4	39.3	36.2
5	39.2	36.4
6	38.6	36.6
7	39.5	36.3
8	38.5	36.5
9	39.7	36.3
10	39.0	36.3
11	38.7	36.6
12	38.9	36.4

X 39.02 36.46

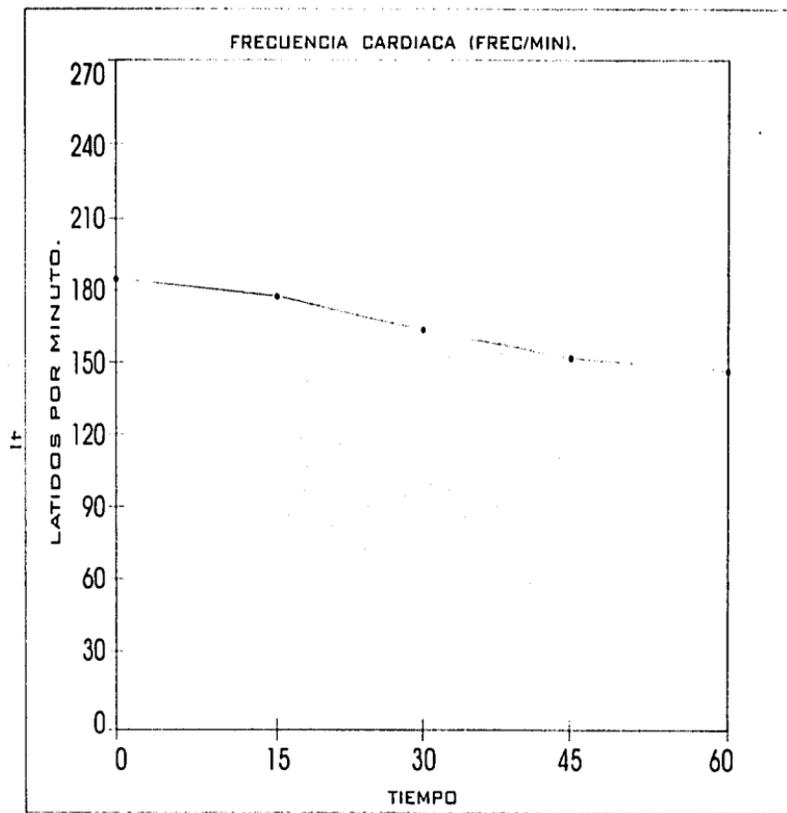
S 0.38 0.17

**Tabla 6. Tiempo de recuperación considerado desde el momento en que se suspende la infusión de propofol hasta que el conejo se incorpora**

No. de conejo	Minutos
n	
1	12
2	10
3	6
4	12
5	6
6	9
7	6
8	11
9	10
10	9
11	7
12	8
$\bar{X}$	8.83
S	2.25



GRÁFICA NO 1: FRECUENCIA RESPIRATORIA DURANTE LOS DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO (FREC/MIN.)



**GRÁFICA N° 2 : FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LOS DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO ( FREC/MIN.)**

## **DISCUSION**

La aplicación intramuscular de xilacina como preanestésico permitió un manejo adecuado de los conejos, la canalización de ambas venas se llevó a cabo de forma satisfactoria, sin tener la necesidad de utilizar trampas de contención. Como lo recomiendan varios autores (4,5,7,9,11,13) los efectos colaterales que se observan después de la aplicación de xilacina como la bradicardia y arritmias cardiacas, son evitadas con la administración de sulfato de atropina. Ko (1992) menciona que en comparación con otras especies, los conejos necesitan dosis mucho mas elevadas de atropina, debido a que poseen una enzima "atropinaestereasa" , la cual hidroliza la atropina en el plasma mucho más rápido, éste autor recomienda una dosis de 0.5mg por kg. de peso. La dosis mencionada por Flecknell (9) de 0.2 mg por kg. de peso fué la utilizada para éste estudio dando buenos resultados.

A la aplicación del propofól no se presentó ningún tipo de reacción que hiciera suponer la presencia de dolor o irritación y aunque en medicina humana se ha

propuesto adicionar lidocaina para reducir el dolor inicial de su aplicación, el dolor es menos notable en animales. Weaver y Raptopoulos (1990) reportaron sólo un caso en 89 administraciones en perros, Flecknell (1990) notó inquietud en 4 de 25 perros. En estudios realizados en conejos Aeschbacher (1993) y Ko (1992) no reportaron la presencia de dolor.

En perros y gatos la depresión respiratoria y la apnea son la complicación más común encontrada después de la inducción de la anestesia con propofol (27). En conejos Glen (1980) encuentra depresión severa con una dosis de 20 mg/kg que resulta letal en los conejos. Ko (1992) no observó apnea con una dosis de 20 mg/kg en conejos preanestesiados. Aeschbacher (1993) recomienda una dosis de inducción de 5 a 14 mg/kg dependiendo del preanestésico aplicada lentamente, haciendo hincapié en la necesidad de utilizar soporte ventilatorio en algunos conejos con las dosis más elevadas. En este estudio con la dosis de inducción de 5m.kg de peso en conejos preanestesiados con xilacina no se presentó ningún caso de apnea.

El mantenimiento de la anestesia por medio de infusión continua, permitió obtener una anestesia dinámica similar a la lograda con agentes inhalados como lo menciona Sumano (1994). Además el administrar los anestésicos diluidos en volúmenes más grandes reduce el error potencial de una sobredosis. Borkowski (1990) menciona en su estudio realizado en conejos con agentes anestésicos intravenosos que la incidencia de apnea pudo haber sido menor si la velocidad de

administración hubiese sido más lenta. Brown (1991) y Aeschbacher (1993) utilizaron la técnica de infusión continua para el mantenimiento de la anestesia evitando variaciones en la profundidad anestésica y problemas de apnea así como un periodo de recuperación más corto.

Los registros de la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria efectuados antes de la anestesia (tiempo 0) concuerda con los obtenidos por otros autores (2,6,9,16,18). Estos autores mencionan que éstas frecuencias se elevan en conejos bajo contención.

La frecuencia cardíaca durante la anestesia se mantuvo también dentro de los rangos presentados por otros autores (6, 16, 18). El promedio de la frecuencia respiratoria durante la anestesia fue de 70 respiraciones por minuto. Ko (1992) con la combinación medetomidine-propofol obtiene una frecuencia respiratoria en promedio de 35 por minuto. Borkowski (1990) realiza un estudio con tres combinaciones diferentes, obteniendo los siguientes datos: con pentobarbital obtiene registros de 20 respiraciones por minuto y marcados periodos de apnea, con la combinación Ketamina-xilacina registra una frecuencia de 60 respiraciones por minuto y con la combinación midazolam-xilacina-alfentanil menciona frecuencias respiratorias de 20 por minuto presentándose también insuficiencia respiratoria.

Marini (1993) realiza estudios con dos combinaciones: con fentanyl - doperidol - detomidine obtiene frecuencias de 60 por minuto.

Tanto en la frecuencia cardíaca como en la respiratoria, el análisis estadístico no reveló variaciones significativas entre los diferentes intervalos de tiempo una vez iniciada la anestesia. Aunque la frecuencia respiratoria preanestésica desciende notablemente al iniciar la anestesia, Flecknell (9) menciona que solo una caída superior al 40% de la frecuencia respiratoria preanestésica indicará inminentemente falla respiratoria.

La temperatura rectal registrada antes y al finalizar la cirugía mostró un descenso de 2.23 a 2.88°C, estadísticamente es significativo. Pero según Flecknell (9) un animal sano bajo anestesia entra en hipotermia cuando la temperatura desciende más de 3°C de la temperatura inicial.

Existe variación en la respuesta de los reflejos mencionados por otros autores y los obtenidos en este estudio. La pérdida del reflejo palpebral durante la anestesia se sigue como signo de una peligrosa profundidad anestésica como lo manifiestan Murdock (1969) y White (1987). Por el contrario, Borkowski (1990) menciona que la presencia de este reflejo es un indicador de una anestesia inadecuada. En este estudio 5 conejos no presentaron pérdida de este reflejo, esto no influyó en la calidad

de la anestesia la cual fue satisfactoria. Varios autores (1, 2, 6, 16, 18) manifiestan que la respuesta negativa al pinzar las orejas de los conejos es el indicador más sensible de analgesia. Sin embargo en este estudio 4 conejos que presentaron respuesta negativa al pinzarle las orejas manifestaron dolor al momento de incidir piel, por lo cual fue necesario aumentar la dosis de analgésico. La respuesta al reflejo pedal fue positiva en todos los conejos, esto hace suponer que se debe a un reflejo espinal más que a la percepción de dolor como lo menciona Ko (1992). El reflejo pedal no debe ser usado para determinar la profundidad anestésica, cuando éste reflejo esta severamente deprimido o ausente los conejos pueden estar en estado terminal de la anestesia (5). Como lo menciona Peters (1982) los conejos muestran un alto grado de actividad refleja en forma normal. Estos reflejos son difíciles de suprimir totalmente durante la anestesia general, siendo su respuesta muy variable a los diferentes regímenes anestésicos. Resulta importante no poner demasiada confianza en determinado signo en específico durante la anestesia y si observar al animal en su totalidad ya que la respuesta individual de los conejos es muy variable.

En pacientes humanos una de las grandes ventajas en las que se hace hincapié la literatura es la brevedad del tiempo de recuperación cuando se utiliza propofol (14, 19, 23, 24) mencionando que los pacientes están despiertos y alertas al llegar a la sala de recuperación, incluso antes. En conejos el periodo de recuperación prolongado con otros anestésicos ha sido una desventaja, con pentobarbital la

recuperación ocurre por regla general en un lapso de 5 a 18 horas (21). En perros (Chambers, 1987), gatos (Brearley, 1987) y roedores (Glen, 1988) mencionan una recuperación total con propofol en 26 minutos. El tiempo de recuperación en los conejos de este estudio se mantuvo en un promedio de 8 minutos, en el cual los conejos ya eran capaces de incorporarse y de responder a estímulos externos.

## **CONCLUSION**

**La combinación anestésica xilacina-propofol administrados intravenosamente por medio de infusión continua, permite la realización de una laparotomía exploradora, con el grado de analgesia y relajación muscular alcanzados se logra una manipulación visceral satisfactoria.**

**La frecuencia cardíaca y respiratoria se mantienen estables durante el período anestésico, La frecuencia respiratoria se registra por encima de los datos obtenidos con otras combinaciones anestésicas. La inducción con propofol es rápida, sin efectos excitatorios. El uso de sulfato de atropina como preanestésico es útil para prevenir arritmias cardíacas. La sensibilidad en piel, el reflejo deglutorio, el reflejo corneal y la dilatación de la pupila son los indicadores más precisos de la profundidad anestésica.**

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El periodo de recuperación es breve, no excede de 12 minutos. En este lapso los conejos son capaces de colocarse en posición erecta y de responder a estímulos externos. La dosis de xilacina no influye en el tiempo de recuperación. Esta combinación anestésica aplicada por infusión continua demostró ser segura para los conejos de experimentación, superándose la desventaja del paro respiratorio que ésta especie presenta en forma común con otras técnicas anestésicas.

Las dosis de infusión recomendadas para la realización de este estudio son: para la xilacina de 15-25.5 mg/kg, dosis respuesta a una velocidad de 1 mg/kg/min.; el propofol a dosis de 0.5 mg/kg/min; en una dilución de 0.75 mg/kg/ml a una velocidad constante de 40 gotas por minuto, permitiendo intervenciones quirúrgicas hasta de 80 minutos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aeschbacher, G., Webb, A.I. (1993) Propofol in rabbits 1. Determination of an induction dose. Laboratory animal Science, Aug.; 43 (4): 324-327
2. Aeschbacher, G., Webb A.I. (1993) Propofol in rabbits 2. Long-term anesthesia. Laboratory animal Science, Aug.; 43 (4): 328-335
3. Al-Hader, A., Hasen, M., Zuheir, H. (1992) The comparative effects of propofol, thiopental and diazepam administered intravenously, on pentylene tetrazol seizure threshold in the rabbit. Life Science, Jun.; 51 (10): 779-786
4. Bayer AG. (1994) General reference book for sedation and anesthesia. Bayer AG, BG Animal Health, Leverkusen Germany.
5. Booth, N.H., Mc. Donald, L.E. (1991) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press / AMES, 6th ed., U.S.A., p.p. 353-357
6. Borkowski, G.L., Danneman, P.J., et al. (1990) An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits. Laboratory animal Science, May; 40 (3): 270-276
7. Brown, M.J. Mc Carthy, I.J., Taylor, B.B (1991) Long term anesthesia using a continuous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in cats. Laboratory animal Science, Jun.; 41 (1): 46-50
8. Clark, W.G., Brater, D.C., Johnson, A.R. (1993) Farmacología Médica. Mosby, 13a ed., España, p.p. 393-394

9. Flecknell, P. (1987) Laboratory animal anesthesia. Academic Press Inc., San Diego, Cal., p.p 98-135
10. Fox, J. (1984) Laboratory animal medicine. Academic Press Inc., San Diego, Cal., 208
11. Fuentes, H.V. (1989) Farmacología y terapéutica veterinaria. Interamericana, México, p.p. 294-324
12. Garcia-Villar, R., Toutain, P.L., et al. (1981) The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. J. Vet. Pharmacol. Therap., (4): 87-92
13. Greene, S.A., Thurmon, J.C. (1988) Xylazine- a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. J. Vet. Pharmacol. Therap., (11): 295-313
14. Janssen Research Council, (1995) Drug evaluation monographs: Propofol. México.
16. Ko, J. C., Thurmon, J.C., et., al. (1992) A comparison of medetomidine-propofol and medetomidine-midazolam-propofol anesthesia in rabbits. Laboratory animal Science, Oct: 42 (5): 503-507
17. Lumb, W.V., Jones, E.W. (1981) Anestesia veterinaria. Ed. Continental S.A., México p.p. 466-467.
18. Marini, R.P., Hurley, R.J., et al. (1993) An evaluation of three neuroleptoanalgesic combination in rabbits. Laboratory animal Science, Aug.: 43 (4): 338-345
19. Medicine Group (Education) Ltd. (1994) "Diprivan" Diálogo. Zeneca Pharmaceuticals, 1 (3): 1-4
20. National Research Council (1985) Guide of the care and use of laboratory animals. NIH Publication, Public Health Service, Bethesda, MD., U.S.A.

21. Ocampo, C.L., Sumano, L.H. (1985) Anestesia veterinaria en pequeñas especies. Ed. Mc Graw-Hill, México, p.p. 3, 79
22. Ramírez, B.C. (1985). El bioterio como una de las infraestructuras de la investigación biomédica. Tesis M.V.Z. U.N.A.M.
23. Rosenstein, S.E. (1994). Diccionario de especialidades farmacéuticas. P.L.M. 40ª ed., México
24. Sebel, P.S., Lowdon, J.D. (1989) Propofol: a new intravenous anesthetic. Anesthesiology 71: 260
25. Tena, B. E., (1994) Guía de procedimientos adecuados de uso y cuidado de animales de laboratorio y bioterio. C.I.P.A.M., México, p.p. 42-45
26. Velázquez, R.: Un nuevo anestésico (1996) El propofol. Noti-Farma, U.N.A.M., F.E.S. Cuautitlán. Mar. (2): 4-5
27. Weaver, B.M., Raptopoulus, D. (1990) Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. Veterinary Record, 126:617-620
28. Weisbroth, S., Flatt, R. (1974) The biology of the laboratory rabbit. Academic Press Inc. San Diego, Cal., p.p. 74-89
29. Wolfensohn, S., Lloyd, M. (1994) Hand Book of laboratory animal management and welfare. Oxford University Press, U.S.A., p.p. 1-27.

## APENDICE

### *Características biológicas*

<b>Datos biológicos:</b>		<b>Datos reproductivos:</b>	
Peso adulto (gr)	900-6000	Pubertad (días)	90-120
Cromosomas	44	Edad para la reproducción (meses)	6-10 (machos) 4-9 (hembras)
Ingesta de alimento	5gr/100gr p.v.	Gestación (días)	30-32
Ingesta de agua	10ml/100gr p.v	Tamaño camada	4-10
Longevidad (años)	6-12	Peso del nacimiento	30-70 (gr)
Temperatura rectal	38.5-40°C	Edad destete (sem)	4-8
Frecuencia cardiaca	130-325	Ovulación inducida	
/minuto			
Presión sistólica (mm/Hg)	90-130		
Presión diastólica (mm/Hg)	60-90		
Volumen sanguíneo	57-65		
(ml/kg p.v.)			
Frecuencia respiratoria	30-60		
/ minuto			

**Datos hematológicos**

Hb (gr/ml)	10-15.5
Neutrófilos (%)	20-75
Linfocitos (%)	30-80
Eosinófilos (%)	0-4
Monocitos (%)	1-4
Basófilos (%)	2-7
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	250-270

**Datos bioquímicos**

Proteína sérica (gr/100ml)	5.4-7.5
Albumina (gr/100ml)	2.7-4.6
Globulina (gr/100ml)	1.5-2.8
Glucosa (mg/100ml)	75-150
Uréa sanguínea nitrógeno mg/100ml)	17-23.5
Creatinina (mg/100ml)	0.8-1.8
Bilirrubina total (mg/100ml)	0.25-0.74
Colesterol (mg/100ml)	35-53

Fuente: Handbook of laboratory animal management and welfare, 1994