



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

ACCION ANTAGONICA DE LA NALOXONA SOBRE LOS  
EFECTOS ANESTESICOS DE LA KETAMINA EN PERROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

LUIS ENRIQUE GONZALEZ TOBON

ASESOR:

DR. JOSE GABRIEL RUIZ CERVANTES

COASESOR:

MVZ. ISMAEL HERNANDEZ AVALOS

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

2005



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:  
Acción Antagónica de la Naloxona sobre los efectos anestésicos  
de la Ketamina en perros.

que presenta el pasante: Luis Enrique González Tobón  
con número de cuenta: 09960245-3 para obtener el título de :  
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de agosto de 2005.

PRESIDENTE	Dr. José Gabriel Ruiz Cervantes	
LOCAL	MVZ. Concepción Oswelja Serna Huesca	
SECRETARIO	MVZ. Javier Froylán Lazcano Reyes	
PRIMER SUPLENTE	M.C. Enrique Flores Gasca	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Román Javier Martínez Ramírez	

## AGRADESIMIENTOS

A mi hija que es el motivo más grande para salir adelante y salir triunfante en la vida.

A mi amada esposa, compañera tanto en tiempos difíciles como en alegrías, porque sin ella mi vida no sería la misma.

A mis padres y a mi hermana que han sido un pilar insustituible para poder alcanzar mis metas.

A mi Papi Raúl Tobón que gracias a sus enseñanzas y fortaleza e logrado llegar a vivir y disfrutar de este día para compartirlo con mis seres amados.

A Dios que es el inicio de todo y guía de mis pensamientos y actos, amigo de todas mis jornadas y respuesta pronta de todas mis dudas.

## ÍNDICE

RESUMEN	2
1.0 INTRODUCCIÓN	3
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ANESTESIOLOGÍA	3
1.2 CARACTERÍSTICAS DEL ANESTÉSICO IDEAL	5
1.3 FASES Y PLANOS DE LA ANESTESIA	6
1.4 COMPONENTES FISIOLÓGICOS DE LA ANESTESIA	9
1.5 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS	10
1.6 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES	10
1.7 EFECTOS BIOQUÍMICOS DE LOS ANESTÉSICOS	12
1.8 NEUROFISIOLOGÍA DE LA ANESTESIA	13
2.0 ANESTESIA DISOCIATIVA	14
2.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS	14
2.2 EFECTOS GENERALES	15
2.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA KETAMINA	15
2.4 KETAMINA	15
2.5 NALOXONA	17
3.0 HIPÓTESIS	19
4.0 OBJETIVOS	19
5.0 MATERIAL Y MÉTODOS	20
6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
7.0 CONCLUSIÓN	28
8.0 BIBLIOGRAFÍA	29

## Resumen

Con la finalidad de valorar los efectos antagónicos de la naloxona sobre la acción anestésica de la Ketamina, se estudiaron 30 perros adultos (entre 2 a 7 años de edad), machos de diferentes razas y pesos (promedio de 15 Kg), para lo cual se formaron tres grupos completamente al azar de 10 sujetos cada uno; los cuales se obtuvieron por donación. A cada individuo de todos los grupos se le aplicó como tratamiento inicial 15 mg/kg. de Ketamina por vía endovenosa (IV); el grupo 1 se utilizó como testigo o grupo control, en tanto que los grupos 2 y 3 después de la aplicación de la Ketamina y el establecimiento de estado de anestesia disociativa (recumbencia del sujeto y ausencia del dolor al estímulo interdigital por pinzamiento), se les aplicaron bolos únicos de 0.4 y 0.8 mg. respectivamente de Naloxona por vía IV. Las variables estudiadas a la aplicación de los fármacos fueron la temperatura corporal (TC), en grados centígrados (°C), la frecuencia respiratoria (FR) por minuto; la frecuencia cardíaca (FC) por minuto, y el tiempo de recuperación (TR) hasta obtener la cuadripedestación en minutos. Las variables estadísticamente fueron evaluadas a través de un análisis de varianza (ANDEVA) por diseño de bloques al azar y bloques con muestreo en las unidades experimentales, comparación de medias por la prueba de Tukey. Los resultados de TC fueron 38.51°C, 38.63°C y 38.83 °C; para la FR 25.46 respiraciones por minuto (resp/min); 31.24 resp/min y 31.04 resp/min; los de FC 114.64 latidos por minuto (lat/min); 159.18 lat/min y 149.94 lat/min y el TR 24.56 minutos (min);13.00 min y 17.00 min. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $P<0.05$ ) de los dos grupos tratados en relación al testigo y sólo en el caso de TR las diferencias fueron significativas ( $P<0.05$ ) para todos los tratamientos. Se destaca la importancia del efecto antagónico mostrado por la Naloxona sobre los efectos anestésicos en relación a TC, FR, FC y TR de la ketamina. En el presente estudio, el hecho de que la menor dosis de Naloxona sea la más eficaz puede corresponder a que el bolo de 0.8 mg llega a la saturación de los receptores celulares de este fármaco en los sitios de acción de la Ketamina.

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Antes de 1846, la anestesia era un concepto primitivo y los procedimientos quirúrgicos eran limitados. El campo de la medicina se revolucionó con la demostración pública de Morton en (1846) cuando utilizó la anestesia con éter. A pesar de los adelantos técnicos y científicos no ha podido dilucidarse el mecanismo de acción de los anestésicos generales y se sigue recurriendo a las diversas hipótesis existentes para tratar de entender como actúan. En el campo de la medicina veterinaria la anestesiología apareció a fines del siglo XVIII y a partir de entonces esta disciplina ha avanzado paulatinamente acompañada de nuevas sustancias, equipos, técnicas y filosofías que han permitido procedimientos quirúrgicos que eran prácticamente imposibles <sup>17</sup>

La anestesiología como ciencia se encarga de la administración de fármacos productores de anestesia y del control del paciente sometido a ella.<sup>11</sup> Etimológicamente anestesia procede de los términos griegos *an* y *aesthesia* palabras que literalmente significan “sin sensibilidad”, y se utiliza para definir la pérdida inducida de las sensaciones,<sup>10,11</sup> así un anestésico es una sustancia capaz de lograr de manera controlada y reversible la supresión de la conciencia y de la capacidad motora y sensorial de un individuo, para hacer posible la realización de intervenciones quirúrgicas cruentas o para la realización de otras terapéuticas así como maniobras diagnósticas capaces de originar dolor.<sup>10,16</sup>

## 1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ANESTESIOLOGÍA

La palabra “anestesia” fue mencionada por Platón en el año 400 a. de C. para designar la ausencia de emociones y por Dioscórides en el siglo I para denotar la ausencia de sensaciones físicas<sup>4</sup>. Otros autores coinciden que la anestesia se utiliza desde hace poco más de un siglo, puesto que el alivio del dolor ha sido una búsqueda constante de la humanidad. Este mismo autor hace un análisis histórico de agentes anestésicos reales o imaginarios, en la mayor parte de las civilizaciones, y hace mención de los restos humanos con trepanaciones que sugieren alguna forma de embotamiento de los sentidos (mazazos en la cabeza o golpes en la mandíbula), también la presión en las carótidas por los griegos, además del uso del alcohol y la narcosis por raíces amargas para suprimir el dolor mediante la administración de opio. También cita *La Eneida* de Virgilio, donde aparece la que tal vez sea la primera referencia a la anestesia veterinaria cuando a Cerbero, el perro de tres cabezas que guardaba la entrada al Hades, le dan una comida con algún

tipo de droga provocando su inconciencia. El término “anestesia” lo utilizó por primera vez Bailey en 1721, sin embargo J C Show la ubica en 1846. A partir de 1853, con la invención de la aguja hipodérmica por Wood, se inició el uso de la anestesia endovenosa, utilizando hidrato de cloral; anestesia que Humbert describió para el caballo tres años mas tarde. En 1847, Pirogoff descubrió la anestesia rectal con vapor de éter sin embargo, el método fue menospreciado durante muchos años a pesar de su difusión en la Gaceta Médica. Este método se introduce en 1884 en Francia, abandonado para ser nuevamente empleado en 1903, mezclando el aceite de éter y quinina. El uso masivo de los anestésicos endovenosos (fundamentalmente barbitúricos) se produjo a partir del primer tercio del siglo XX. Actualmente aún se emplean de forma generalizada junto a multitud de otros combinados químicos. En el último cuarto del mismo siglo se ha llegado al concepto de anestesia equilibrada, en la que se utilizan distintos componentes.<sup>3,19,21</sup>

La anestesia inhalada comenzó a emplearse en la segunda mitad del siglo XX, y se incorporó a la práctica clínica a partir de los años 70', actualmente es insustituible. La anestesia tal y como hoy se conoce y práctica ha experimentado un avance espectacular en los últimos 30 años, con el empleo de productos de síntesis usados en la actualidad y con el diseño de aparatos más eficientes. Todavía en los años 40 - 50 se explicaba a los estudiantes de veterinaria que operaciones como la resección intestinal en un perro conduciría casi irremediamente a la muerte del animal, lo mismo que la toracotomía, y que era imposible realizar una laparotomía a un caballo sin peligro. En 1915 Dennis Jackson marcó el inicio de una nueva era al comenzar sus experimentos con un aparato capaz de hacer posible la respiración de los gases espirados; este aparato es el precursor del canister desarrollado entre 1920 y 1936 por Ralph Waters, quien describió la absorción del CO<sub>2</sub> por la cal sodada. La intubación endotraqueal se debe a los trabajos desarrollados por Sir Ivan Witheside Hagill y Rowbotham durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918). La ventilación artificial comienza a utilizarse en veterinaria a partir de los años 40, con una máquina diseñada para experimentos fisiológicos que se aplica en las intervenciones torácicas. En esa década se inicia también el empleo de los relajantes musculares en medicina, a cargo de Griffith y Johnson (1942), y el desarrollo de los relajantes despolarizantes, llevado a cabo por Brown y Peters en 1949.<sup>3,14,18</sup>

En los años 50 comenzaron a aplicarse técnicas anestésicas en animales, introduciéndose el concepto de anestesia equilibrada a partir del empleo de varios agentes con efectos distintos. A fines de 1959 Mundlear y De Castro introducen el concepto de neuroleptoanalgesia; también en los años 50' se desarrollaron los anestésicos inhalados halogenados, como el halotano, que



aparece en 1956 desplazando rápidamente al éter y ciclopropano. Sin embargo, hasta la década de los años 60' no se empezaron a poner en marcha los aparatos de anestesia para grandes especies, pero ha sido en los dos últimos decenios cuando se han desarrollado, especialmente en veterinaria, conceptos como el de cuidados intensivos y monitorización. Sin duda el futuro conduce hacia la especialización, de modo que se obtenga la mejor anestesia posible a partir del concepto de intoxicación reversible, siempre y cuando el habituarse a unas técnicas bien aprendidas y de resultados conocidos no se traduzca en falta de interés por la búsqueda de nuevos horizontes.<sup>2,3,19,22</sup>

En el área de la analgesia y anestesia en el perro se ha experimentado un giro de 180° en tiempos recientes y la práctica quirúrgica veterinaria el papel de los fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) es importante y se requiere por parte del facultativo un pleno conocimiento de los productos que elija en cada caso.<sup>4,18</sup>

Con el fin de obtener mejores resultados en los métodos de anestesia ya establecidos, se han experimentado diversas combinaciones de sustancias que se aplican por las vías IM e IV, pero poco se ha trabajado sobre buscar los antagonistas de los anestésicos, ya que aún se desconocen con precisión los mecanismos de acción de los fármacos que actúan en el SNC. Siendo el objetivo de este trabajo, valorar el antagonismo de la Naloxona sobre los efectos anestésicos de la Ketamina.

## **1.2 CARACTERÍSTICAS DEL ANESTÉSICO IDEAL**

En los últimos diez años la anestesiología en la medicina veterinaria (MV) ha experimentado un giro importante y se busca afanosamente un fármaco o mezcla de ellos que satisfagan la necesidad del anestesiólogo y la mayor seguridad para el paciente.<sup>17</sup>

El anestésico ideal debe inducir anestesia suave y rápida, además de permitir la pronta recuperación del paciente, dicho anestésico también debe tener un amplio margen de seguridad y estar exento de efectos adversos. Ningún anestésico puede lograr todos estos efectos deseables sin tener ciertas desventajas cuando se administra solo. La práctica moderna de la anestesiología con mayor frecuencia implica el uso de combinaciones de sustancias intravenosas e inhaladas, aprovechando las ventajas de sus propiedades individuales favorables mientras se intenta minimizar su potencial de causar reacciones adversas,<sup>23</sup> además

de que la mayoría de los anestésicos carecen de un antídoto. Algunas de las características del anestésico ideal se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características del anestésico ideal

1.	Que no necesite biotransformarse.
2.	No sea tóxico o irritante.
3.	No deprima las funciones vitales como respiración y función cardíaca.
4.	Que induzca a la anestesia en corto tiempo y sin forcejeos para una rápida recuperación.
5.	Que tenga un antídoto.
6.	Sea económico, fácil de usar, no inflamable o explosivo.
7.	Sea útil para todas las especies.
8.	Propicie buena relajación, incontinencia, inhibición de reflejos y pérdida de la sensibilidad.
9.	Que reduzca o no fomente el sangrado capilar.

Rang (1995), Sumano y Ocampo (2000)

Como puede observarse en el cuadro 1, una de las características importantes de un anestésico es el que tenga un antagonista, situación que en la práctica es difícil, en este caso la Ketamina ha sido estudiada con base a la teoría de los receptores opioides en humanos donde, se demostró en 68 adultos premedicados con Naloxona no perdieron la conciencia después de la administración de Ketamina, lo cual refuerza la teoría de los receptores opioides.<sup>20</sup>

### 1.3 FASES Y PLANOS DE LA ANESTESIA

En la práctica quirúrgica veterinaria, el rol de los fármacos que deprimen el SNC es importante y requiere por parte del facultativo un pleno conocimiento de los productos que elija en cada caso; así mismo es indispensable que el o los fármacos utilizados para la anestesia sean seguros para el paciente y que permitan llevarlo a la fase y plano de anestesia deseado indispensable para el procedimiento a realizar.<sup>17</sup> El mecanismo mediante el cual los

fármacos producen anestesia general sigue siendo una incógnita, pero se han valorado las fases y planos de la anestesia quirúrgica, tomando como base los efectos del éter etílico, los que se describen a continuación <sup>4, 5, 22</sup>:

FASE I (de inducción, analgésica). Comprende desde la administración del fármaco, no son afectadas las funciones reflejas, no es apta para cirugías y termina hasta la pérdida de la conciencia. Se presenta respiración irregular o incrementada y de tipo toracoabdominal, color de mucosas normal, pupila normal, pulso aumentado, presión sanguínea aumentada, tiempo de retorno capilar  $\leq 1$  segundo, presencia de reflejo palpebral, laríngeo y podal.

FASE II (de excitación o delirio) Se pierde el control de las actividades voluntarias y se incrementan las actividades involuntarias tales como: micción, defecación, vómito, vocalización, hipertensión y taquicardia. Se presenta una depresión de la corteza cerebral originando inconciencia con una exagerada respuesta de los reflejos. También presenta depresión de los centros inhibitorios del Sistema Reticular Ascendente (SRA). Esta fase es considerada peligrosa para el paciente y para el médico, afortunadamente se puede evitar mediante el uso de tranquilizantes como preanestésicos.

FASE III (de anestesia quirúrgica) En esta fase se presenta la pérdida de los reflejos y la sensación. La respiración y la frecuencia cardiaca se vuelven rítmicas. Algunos fármacos provocan relajación muscular; esta fase se divide a su vez en cuatro planos.

- Plano 1: La frecuencia cardiaca y respiratoria se encuentran normales. En el caso de lo equinos se presenta un nistagmo marcado, midriasis con reflejo peritoneal y abdominal marcados; en caninos se presenta respiración costoabdominal, hay una analgesia ligera. Este plano es útil para realizar curaciones como debridación de abscesos, atención de heridas, etc.
- Plano 2: No hay movimientos oculares, disminuyen los reflejos abdominales y la frecuencia cardiaca, la respiración es más lenta. Algunos reflejos están inhibidos (podal y rotuleano) y otros como el pupilar, palpebral, peritoneal y anal no ven afectados. A excepción de la cirugía abdominal es posible realizar cualquier intervención.
- Plano 3: Debido a la inhibición del centro termorregulador en el hipotálamo, se presenta hipotermia, hay buen llenado capilar en las mucosas y buena relajación muscular, también se presenta miosis, ligera bradicardia, respiración abdominal

profunda, ausencia del reflejo palpebral pero no del anal (excepto equinos). En este plano se pueden realizar cualquier tipo de cirugías.

- Plano 4: Existen alteraciones como respiración irregular, apnea y oxigenación inadecuada, taquicardia, hipertensión; el reflejo anal esta ausente, hay flacidez muscular, retorno capilar deficiente, hipotermia marcada. Este es el momento ideal para emplear estimulantes del SNC con el objetivo de evitar llegar a la siguiente fase.

FASE IV (paro bulbar) Se presenta paro respiratorio, midriasis, hipotensión marcada, hipotermia, pérdida de los reflejos con salida de heces y orina, hemoconcentración hasta llegar a la muerte. <sup>16,19,18,22</sup>

En los cuadros 2 y 3 se resumen las características fisiológicas de las fases y planos de la anestesia.

Cuadro 2. Características de la conciencia, respiración y dilatación pupilar en las diferentes fases de la anestesia.

Signos Fases	Consciencia	Frecuencia respiratoria	Profundidad respiratoria	Color mucosas	Tipo de respiración	Pupila
FASE I	Si	Irregular incrementada o	Irregular incrementada o	Normal	Torácoabdominal	Normal
FASE II	Si	Irregular incrementada o	Irregular incrementada o	Normal	Torácoabdominal	Dilatada
FASE III Plano I	No	Progresiva disminución	Progresiva disminución	Normal	Torácoabdominal	Normal
FASE III Plano II	No	Progresiva disminución	Progresiva disminución	Normal	Torácoabdominal	Normal o progresiva dilatación
FASE III Plano III	No	Progresiva disminución	Progresiva disminución	Normal	Torácoabdominal, mas abdominal	Normal o progresiva dilatación
FASE III Plano IV	No	Lenta e irregular	Irregular	Cianosis, pálidas, blancas	Abdominal	Progresiva dilatación
FASE IV	No	No respira	No respira	Cianosis, pálidas, blancas	No respira	Dilatada

(Adaptación de Ezquerro, L. 1997)

Cuadro 3. Características del pulso, presión sanguínea, tiempo de retorno capilar (T.R.C.), tono muscular y reflejos presentes en las diferentes fases de la anestesia.

Signos Fases	Pulso	Presión sanguínea	T.R.C.	R. palpebral	R. corneal	R. laríngeo	Tos	R. orofaríngeo	R. podal	Tono muscular
FASE I	Aumentado	Aumentada	≤ 1 seg	+	+	+++	++++	++++	++++	Sí
FASE II	Aumentado	Aumentada	≤ 1 seg	+++	+++	+++	+++	++++	++++	Sí
FASE III Plano I	Progresiva bradicardia	Normal	≤ 1 seg	+	+.	-	+	+	+.	Disminuido
FASE III Plano II	Progresiva bradicardia	Progresiva hipotensión	≤ 1 seg	+.	-	-	-	-	-	Disminuido
FASE III Plano III	Progresiva bradicardia	Progresiva hipotensión	Aumento progresivo	+.	-	-	-	-	-	Disminuido
FASE III Plano IV	Progresiva bradicardia	Progresiva hipotensión	Aumento progresivo	-	-	-	-	-	-	No
FASE IV	Débil	Shock	≥ 3 seg	-	-	-	-	-	-	No

(Adaptación de Ezquerro, L. 1997)

#### 1.4 COMPONENTES FISIOLÓGICOS DE LA ANESTESIA

Los signos principales que suceden en cada fase de la anestesia poseen cuatro componentes básicos obtenidos de la fisiología normal de los pacientes y son:

- a) El sensorial, que comprende a la analgesia ligera y a la profunda.
- b) El motor, el cual regula el músculo esquelético y se observa por medio de la relajación ligera, mediana y total flacidez muscular.
- c) El reflejo, el cual está controlado por el sistema nervioso autónomo (SNA) y que particularmente se ve afectado cuando el paciente entra en fase cuatro o de paro bulbar.
- d) El mental, que establece los niveles de conciencia con respecto al medio ambiente y se observa como sueño ligero, profundo y ocasionalmente en estado de delirio.<sup>5</sup>

## 1.5 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS

Dependiendo de la zona anatómica que se implique, la anestesia veterinaria permite esta clasificación general (cuadro 4) propuesta por Sumano y Ocampo (1997).

Cuadro 4. Clasificación de los anestésicos generales de uso frecuente en medicina veterinaria.

<b>ANESTESIA GENERAL</b>	<b>Por agentes inhalados</b> <b>Por agentes fijos:</b> a. Barbitúricos b. Disociativos c. Esteroides d. Propofol e. Neuroleptoanalgesia f. Anestesia balanceada (cocteles)
--------------------------	---

## 1.6 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

Muchos medicamentos actúan en el organismo a través de un sistema de receptores orgánicos que se han identificado bien, por lo que se dice que el efecto de esos fármacos es específico. Se sabe que el mecanismo de acción de los antibióticos, los antimetabólicos y las hormonas, por ejemplo, es específico. En el caso de los anestésicos, la tarea de identificar el modo de acción resulta más difícil, ya que no ejercen su efecto por interacción de un receptor específico; por tanto, su mecanismo de acción es inespecífico. De manera paradójica, aunque hace más de un siglo que se usan los anestésicos en la práctica con seres humanos y especies de todo tipo, aún no se esclarece su mecanismo de acción. Comprender este mecanismo resulta de interés académico pues permitirá la elaboración y el perfeccionamiento más ajustado a las necesidades clínicas.<sup>1,3,19,18,22</sup>

La mayor parte de los anestésicos comparten las siguientes características:

1. No tienen una estructura química específica. Por tanto, se puede encontrar entre ellos desde compuestos cíclicos hasta compuestos esteroideos.
2. A diferencia de los mecanismos de acción específica (sobre receptores), los anestésicos no presentan diferencias entre sus isómeros ópticos, en especial en el

caso de los anestésicos volátiles. Sin embargo, la excepción de esta característica se encuentra en la actividad alterada de los isómeros de la ketamina.

3. Los anestésicos no muestran especificidad de acción con respecto a un tejido blanco, sino que afectan a todas las células.
4. Los anestésicos no obedecen a las leyes de agonista-antagonista. A pesar de ello, sería más adecuado considerar a los anestésicos como agentes de mecanismo de acción no mediada por receptores, pero parcialmente selectivos, ya que pueden actuar con más eficacia sobre las células del SNC que sobre las del SNA.<sup>3,19,18,21</sup>

Por lo anterior se han propuesto teorías sobre el mecanismo de acción tales como la del coloides, de las correlaciones de los clatratos y del volumen crítico que tratan de demostrar como funcionan estas sustancias en el SNC, alteraciones neurofisiológicas, etc.<sup>21</sup>

Para comprender mejor el efecto de los anestésicos en el plano celular, es necesario considerar varios elementos que contribuyen al fenómeno e integrarlos en un concepto comprensible. Como sucede a menudo en los fenómenos biológicos, es preciso buscar la respuesta en varios factores y no en causas aisladas mutuamente excluyentes. La explicación radica en la acción conjunta de varios elementos. Además de la formación de clatratos en la membrana, ésta aumenta de volumen por la captación de anestésico. Dicha captación depende de su liposolubilidad y de su capacidad para concentrarse en los tejidos. Se sabe que los anestésicos aumentan la fluidez de la capa doble de fosfolípidos, con lo que se contribuye a una disminución del transporte iónico organizado. Además, se postula que la desnaturalización de las proteínas de la membrana depende también de la alteración de sitios de conexión entre proteínas, clasificados como gel – cristales líquidos. Todos estos efectos tienen un objetivo común: la membrana celular. Sin embargo, aún falta postular una explicación que permita entender por que los anestésicos son selectivos. Por conceptos neurofisiológicos, los pilares de la interacción cerebral de la conciencia son:

1. La corteza
2. El sistema límbico
3. La formación reticular
4. El lemnisco

Teniendo en cuenta que en términos burdos existen estímulos sensoriales leminiscales y de la formación reticular, y que los primeros se relacionan con la conciencia y los segundos con la sensibilidad al dolor (vía formación reticular y sistema límbico), se puede concluir que la inhibición de las funciones (inhibitorias y excitatorias) de la formación reticular (sistema reticular activante) disminuyen la percepción del dolor en la corteza y la integración de peligro en el sistema límbico y como resultado, la inhibición de las vías sensoriales leminiscales abatirá la conciencia. Estos dos sitios parecen tener mayor afinidad por los anestésicos.<sup>3, 19, 118, 21</sup>

Con base en lo anterior, parece lógico inferir que los anestésicos tienen poco efecto sobre la corteza en forma directa (excepto el éter), y que la disminución de la actividad de la corteza se debe al bloqueo del sistema de reiteración (activación) y mensaje, que consta de la formación reticular y el sistema límbico. Empero, las explicaciones actuales no son plenamente satisfactorias, pues a pesar de que las vías leminiscales y extraleminiscales en la formación reticular estén bloqueadas, ciertas dosis muy altas de ciclopropano en el ser humano pueden ser compatibles con la conciencia, lo cual contradice el resultado anterior y destaca la necesidad de realizar más investigaciones al respecto.<sup>6,13</sup>

Además de los efectos encefálicos, los anestésicos poseen acciones obvias sobre los reflejos mono y polisinápticos medulares, probablemente mediante un efecto dominante sobre las funciones excitadoras de las interneuronas. Sin embargo las vías sensitivas periféricas, las vías neuromusculares medulares y las neuronas eferentes motoras parecen funcionar normalmente durante la anestesia. No obstante, las concentraciones altas del anestésico pueden aumentar la relajación funcional, debido quizás a un efecto directo sobre la propia placa neuromuscular.<sup>3,19,18,21</sup>

## **1.7 EFECTOS BIOQUÍMICOS DE LOS ANESTÉSICOS**

Se sabe que los anestésicos alteran varias vías metabólicas en las células. Pueden interferir con la asimilación de oxígeno, bloqueando la transferencia de electrones dentro de la mitocondria. Pueden disociar la producción de trifosfato de adenosina (ATP) evitando la fosforilación de difosfato de adenosina (ADP). Así, se ha demostrado



una marcada reducción de la utilización de oxígeno en el SNC en dosis anestésicas, y en dosis diez veces mayores los tiobarbitúricos evitan irreversiblemente la fosforilación oxidativa. Experimentos similares han demostrado que otros anestésicos también reducen el consumo de oxígeno y bloquean la fosforilación oxidativa. Sin embargo, más que arrojar luz sobre la incógnita del mecanismo de acción de los anestésicos, estos estudios solo indican los efectos secundarios del abatimiento de las funciones de la membrana; es decir, son más efecto que causa. Resulta interesante, sin embargo, considerar que el desorden proteínico de la membrana celular induce cambios estructurales del citoesqueleto, cambiando de sitio las cadenas metabólicas y provocando así un efecto más radical en el metabolismo celular. Esta se hace más cercana si se considera que la movilización de las proteínas de la membrana por colchicina puede iniciar un efecto similar al de las hormonas peptídicas, cuyo receptor es una proteína de la membrana.<sup>3,6,19,18,21</sup>

### **1.8 NEUROFISIOLOGÍA DE LA ANESTESIA**

La mayor parte de los estudios al respecto puntualizan que existe preferencia o selectividad de los anestésicos por ciertas estructuras cerebrales, y aunque no se han presentado postulados serios a cerca de la razón de dicha selectividad, si se ha definido al SRA activamente y al lemnisco como piezas claves de la transmisión de sensaciones, por lo cual son sitios predilectos para la acción anestésica. Según el agua del SNC, la cual constituye 78% de los líquidos del sistema, frente a 12% de lípidos y 8% de proteínas, la relación no era tan simple como una proporción de solubilidad, y por ello se propuso que los anestésicos forman un “compuesto” con dicha fracción acuosa del SNC. Este compuesto se denomina clatrato y es una forma de atrapar las moléculas de anestésico dentro de una compleja red de uniones de hidrógeno de moléculas de agua. Esta agua es estructural y pertenece a las proteínas de la membrana. Los clatratos disminuyen la permeabilidad selectiva de las neuronas por obstrucción de los poros de la membrana y causan pérdida del dinamismo de los fosfolípidos de aquella.<sup>3,6,16,17,19,18,21</sup>

## 2.0 ANESTESIA DISOCIATIVA

El término “anestesia disociativa” se originó a partir del uso de la ketamina en humanos. Describe un estado en el que el paciente se siente disociado o indiferente respecto a su entorno; en algunos casos se puede comparar esa condición con un estado cataléptico.<sup>3,21</sup>

Los anestésicos disociativos son aquellos que inducen la anestesia interrumpiendo la información que llega desde las zonas inconcientes del cerebro a las concientes, en lugar de deprimir todos los centros cerebrales. Se emplean por lo común tres medicamentos para inducir anestesia disociativa: la fenciclidina y sus congéneres la ketamina y la tiletamina.<sup>1,3,10,19,18</sup>

## 2.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS

Los anestésicos disociativos logran su efecto interrumpiendo la transmisión ascendente desde la parte inconciente a la parte conciente del cerebro (sistemas talámico cortical y reticular activamente), más que por medio de una depresión generalizada de todos los centros cerebrales. La evidencia electroencefalográfica demuestra además una disociación entre el tálamo y el sistema límbico. Dichos bloqueos han sido relacionados con la inhibición del transporte neuronal de las monoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina). La inhibición de la recaptación sináptica del ácido gammaaminobutírico (GABA) está asociada a la rigidez muscular. Aunque muchos de los sitios receptores sobre los que actúan los anestésicos disociativos aún no están esclarecidos, se sabe por ejemplo, que éstos se pueden unir a receptores opioides y así derivar su efecto analgésico. También se relaciona el efecto analgésico con los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) a nivel talámico interfiriendo con éstos de manera no competitiva. Se ha demostrado que la respuesta presora positiva de los anestésicos disociativos es producida por el aumento de la actividad primaria de tipo adrenérgica más que por el bloqueo del nervio vago.<sup>1,3,10,19,18</sup>

## 2.2 EFECTOS GENERALES

Estos anestésicos producen diferentes efectos dependientes de la dosis que van desde la inmovilización hasta la anestesia fija, a medida que se incrementa la dosis. La anestesia con estas sustancias recuerda un estado cataléptico en el que los ojos permanecen abiertos y con un ligero nistagmo, por lo que se recomienda la utilización de lubricantes oftálmicos, existe hipertonicidad, rigidez muscular, hipertensión arterial en el 25% de los casos, sialorrea, taquipnea y los reflejos motores no son inhibidos. Persisten además los reflejos de deglución y el faríngeo. La analgesia es intensa aunque de corta duración.<sup>1,3,19,18</sup>

## 2.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA KETAMINA

En las figuras 1 y 2 se muestran la estructura química y el origen del clorhidrato de Ketamina respectivamente.

Figura 1. Fórmula estructural de la ketamina<sup>21</sup>

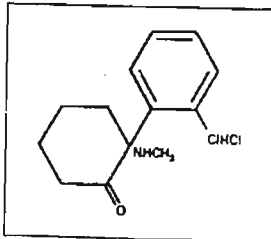
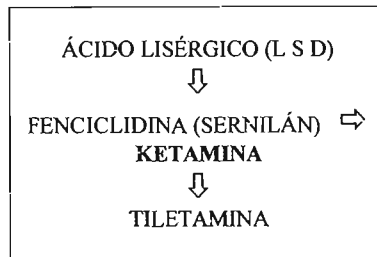


Figura 2. Origen farmacológico de la ketamina.



## 2.4 KETAMINA

**Nombre genérico:** Clorhidrato de ketamina.

**Origen y química:** Químicamente está relacionada con su congénere la fenciclidina; su nombre químico es clorhidrato de 2-(o-clorofenil)-2(metilamino) ciclohexanona. Es un polvo blanco, cristalino e hidrosoluble.

**Acción farmacológica:** Provoca un estado de anestesia disociativa de acción ultracorta, que se caracteriza por catatonia, amnesia y analgesia somática sin pérdida de la conciencia, con persistencia de los reflejos de la deglución y el faríngeo<sup>3,8,14,115,16</sup>

**Farmacocinética:** Se absorbe rápidamente y se distribuye en todo el organismo (cerebro, hígado, pulmón, bazo, riñón, corazón, músculo y tejido adiposo) <sup>10,14,16</sup> se biotransforma en el hígado por desmetilación e hidroxilación del anillo ciclohexanona, siendo los metabolitos resultantes eliminados por orina y en menor cantidad por las heces. El efecto de la Ketamina en caninos va de 20 a 60 minutos.

**Farmacodinamia:** Actúa como antagonista del glutamato (neurotransmisor excitador), bloqueando los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato que regulan el calcio en el SNC. <sup>6,8,11,13</sup> Otros sitios de acción de la Ketamina son los receptores del ácido gamaaminobutírico (GABA) asociado a la presencia de rigidez muscular y el bloqueo del transporte neural de serotonina, dopamina y noradrenalina. <sup>8,11</sup> También como su análogo la fenciclidina se piensa que actúa en los receptores  $\sigma$  y  $\mu$  descritos para varios opioides cuya función es la analgesia y la presentación de la disforia <sup>3,8,10,12,14,16</sup>

**Posología:** 10 – 33 mg/Kg IM y 5 – 20 mg/Kg IV.

**Usos terapéuticos:** Anestesia de corta duración, inmovilización para exámenes clínicos y radiológicos; para realizar cirugías menores y mayores con el uso de preanestésicos.



**Reacciones adversas:** Hipotensión, taquicardia, dolor en el sitio de inyección, laringoespasmos, aumento del tono muscular, nistagmos, alucinaciones, sialorrea e hipotermia. Rara vez en dosis altas provoca depresión respiratoria, hipotensión y arritmia.

**Contraindicaciones:** No se administre en hipertensión, como agente único para cirugía, animales con lesión hepática o renal severa, glaucoma y trauma craneoencefálico. <sup>1,3,8,14,115,16</sup>

**Interacciones:** el uso conjunto de barbitúricos, benzodiazepinas, narcóticos y cualquier otro fármaco depresor del SNC alarga el tiempo de recuperación. Los agentes disociativos potencializan el bloqueo neuromuscular de la tubocurarina. Por otra parte el cloranfenicol aumenta los efectos anestésicos de la Ketamina. <sup>21</sup>

**Presentación comercial:** Anestek, Dopalem, Imalgen, Ketamin, Ketavet y Ketaset.

## 2.5 NALOXONA

**Nombre genérico:** Clorhidrato de Naloxona

**Origen y química:** La Nx fue el primer antagonista opioide puro. Se deriva de la tabaina (alcaloide de la morfina) su fórmula química es 17-alin-4,5 alfa epoxi-3,4-dihidromorfina-beta-ona. Es un compuesto cuaternario de peso molecular 327.37. Se constituye de varios núcleos aromáticos y en la práctica se presenta bajo la forma Hcl. Nx. Muestra solubilidad en agua y alcohol e insoluble en éter. Es un polvo blanquecino con un coeficiente de disociación (pK) de 7.94. Debe mantenerse entre 15 y 30 °C y protegerse de la luz. Su punto de ebullición es de 117 a 180 °C y su pH es de 3 a 4.

**Acción farmacológica:** se le identifica como un antagonista de los derivados del opio y en la técnica anestésica (neuroleptoanalgesia) donde bloquea el efecto de un derivado de la morfina (fentanyl).

**Farmacocinética:** Tiene poca eficacia cuando se administra por vía oral, se destruye en el pH estomacal, por lo que se usa por vía inyectable (IM, IV, SC) absorbiéndose rápidamente. Se distribuye con rapidez en los tejidos y líquidos del organismo alcanzando sus máximas concentraciones en el encéfalo. Se metaboliza rápidamente en el hígado principalmente por conjugación y se elimina por orina en aproximadamente 30 minutos.

**Farmacodinamia:** Tiene elevada afinidad por los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . Estudios farmacológicos sugieren que también bloquea los efectos asociados con los receptores  $\sigma$ <sup>8,12</sup> además de poseer otras acciones como antagonismo del GABA y estimulación de la liberación de dopamina.<sup>8,11</sup> Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio, mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte de oxígeno, incrementando la sensibilidad de los varoreceptores. Incrementa los niveles de cortisol plasmático. Al unirse a los receptores  $\mu$  que se consideran como mediadores de la analgesia supraespinal y de la depresión respiratoria. Impide la acción de los péptidos opioides endógenos, en los procesos de liberación de los factores de liberación de gonadotropinas y gonadotropinas mismas. Deprime el transporte de Ca<sup>++</sup> y la actividad de la Ca<sup>+</sup> ATPasa en el retículo endoplásmico disminuyendo la capacidad contráctil del miocardio. Se une a los receptores  $\beta$  (beta) endofinérgicos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados. Compite con los receptores  $\kappa$  (kapa), que se consideran mediadores de la analgesia espinal y la sedación. También compite con los receptores  $\delta$  (delta), quien controla la

estimulación respiratoria y vasomotora. La Naloxona es más efectiva como antagonista de los efectos agonistas  $\mu$ .

**Posología:** La Nx se ha utilizado a dosis de 0.4 mg, 0.8 mg y 1.2 mg dosis total por vía endovenosa para la reversión de los efectos causados por agentes opioides como el fentanyl y fármacos que actúen sobre los receptores  $\mu$ .<sup>2,4,9</sup>

**Usos terapéuticos:** sobredosis de opiáceos, antídoto en la neuroleptoanalgesia, tratamiento de choque por hemorragias y endotoxinas; trastornos cerebro-vasculares como embolia, al parecer disminuye los efectos isquémicos regionales, experimentalmente se ha usado en casos de diarrea y vómito (disminuye el peristaltismo), se ha usado experimentalmente Meperidina + Naloxona como coadyuvante en la anestesia con pentobarbital sódico, en la inducción y sincronización del celo en cabras, liberador de LH en ovejas, vacas, conejas y cerdas; también para tratar quistes foliculares en vacas. En perros se ha empleado en el manejo de trastornos de la conducta, como persecución del rabo.

**Reacciones adversas:** En caso de sobre dosis se han reportado convulsiones, arritmias, hipertensión y muerte. La bibliografía médica humana cuenta con informes de edema pulmonar y muerte súbita a su aplicación.

**Contraindicaciones:** En pacientes con hipersensibilidad al fármaco o cardiopatías.

**Interacciones:** la naloxona revierte los efectos del butorfanol (agonista parcial opiáceo) y de la pentazocaina. 0.4 mg de naloxona revierten los efectos de la morfina, oximorfona, meperidina y fentanyl (agonistas opiáceos).<sup>21</sup>



**Presentación comercial:** Narcanti

Por todo esto se sugiere pueda tener efectos antagonistas con la Ketamina por actuar en los mismos sitios como son los receptores  $\sigma$ , los receptores del GABA y la estimulación de la liberación de dopamina.<sup>4, 8,11 10, 12, 14,19</sup>

### **3.0 HIPÓTESIS**

La administración de Naloxona aplicada por vía endovenosa puede revertir los efectos anestésicos de la Ketamina y afectar las constantes fisiológicas (temperatura corporal, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria), así como el tiempo de recuperación en perros machos adultos, favoreciendo la recuperación de la anestesia.

### **4.0 OBJETIVOS**

- Valorar los efectos antagónicos de la Naloxona sobre los efectos anestésicos en las constantes fisiológicas (temperatura corporal, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria)
- Evaluar el tiempo de recuperación producido por la Naloxona (IV) en perros machos adultos anestesiados con Ketamina administrada por la misma vía.

## 5.0 MATERIAL Y MÉTODOS

### MATERIAL BIOLÓGICO

30 perros adultos, machos de distintas raza y pesos.

### MATERIAL FARMACOLÓGICO

Ketamina al 10% de la marca Anesket laboratorio Cp Max

Naloxona 0.4 mg/ml de la marca Narcanti laboratorio Aventis

### MATERIAL DE AUSCULTACIÓN

Estetoscopio

Termómetro digital marca Citizen

### OTROS

Máquina de rasurar Óster con cuchilla No.40

Catéteres estériles de 24G X 19 mm

Catéteres estériles de 22 G X 25 mm

Jeringas desechables de 3 cc con aguja 23G X 25 mm.

Torundas de algodón

Alcohol al 70%

Liga de 40 cm de largo

Cinta adhesiva

### Metodología

El trabajo se desarrollo en el laboratorio de Farmacología L-403 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Localizada en el Km. 2.5 de la carretera Cuautitlán Teoloyucan, Municipio de Cuautitlán Izcalli. Estado de México.

Los resultados se analizaron estadísticamente a través de un análisis de varianza (ANDEVA) por diseño de bloques al azar y bloques con muestreo en las unidades experimentales, siguiendo la fórmula  $Y_{ijk} = M + t_i + b_j + E_k$ , donde  $Y_{ijk}$  es la variable dependiente o respuesta,  $M$  es la media general,  $t_i$  es el efecto por tratamiento,  $b_j$  es efecto por bloque y  $E_k$  es el error aleatorio; la comparación de medias se realizó por la prueba de Tukey.



Todos los animales utilizados en este estudio fueron tratados de acuerdo a las especificaciones técnicas para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM/062/ZOO/1999.

Se utilizaron 30 perros machos criollos, obtenidos por donación, de entre 2 a 7 años de edad y con un peso promedio de 15 kg, los cuales se mantuvieron en jaulas durante 48 horas previos al experimento, con alimentación a base de croquetas de la marca pedigree para adulto y agua fresca proporcionando un ambiente confortable.

Durante la selección de los animales se excluyeron los que:

- No cubrieron los requisitos de referencia y los que presentaban un comportamiento agresivo durante el manejo.
- Presentaron alguna signología de enfermedad tales como tos, estornudos, diarrea entre otras.

En primera instancia se realizó el estudio al grupo I (n=10) o control. A los animales de este grupo se procedió a pesarlos sobre una báscula por la misma persona para determinar la dosis de anestésico a utilizar; después ya sobre la mesa se rasuraron con maquina eléctrica y navaja del número 40 recomendada para cirugía, sobre la zona del tercio medio del antebrazo del miembro anterior derecho en su cara craneal. Después se tomaron las constantes fisiológicas a estudiar:

Figura 3. Medición de la FC.



segundos).

- La temperatura corporal por vía rectal con termómetro digital, teniendo particular cuidado en pegar la punta del termómetro a la pared del recto, por el tiempo que automáticamente marca el termómetro (aproximadamente 15 a 20 segundos).
- La frecuencia cardiaca con la ayuda de un estetoscopio con campana para adulto aproximadamente sobre el séptimo espacio intercostal del lado izquierdo. Esta

medición se realizó contabilizando los latidos por 15 segundos y luego multiplicándolos por 4 (figura 3).

- La frecuencia respiratoria se contabilizó por medio del mismo estetoscopio con campana para adulto posándolo sobre la zona pulmonar izquierda durante 15 segundos y multiplicando las respiraciones por 4.

Estas lecturas se realizaron en periodos de cada 5 minutos, tomando los primeros valores momentos antes a la administración de Ketamina y posteriormente cada 5 minutos hasta la recuperación del paciente (se tomó como referencia de recuperación cuando el paciente adopta la posición de cudripedestación).

Después de haber tomado los primeros valores de las constantes fisiológicas se llevó a cabo la asepsia de la zona rasurada (Isodine espuma) para realizar la venopunción (v. cefálica) del miembro anterior derecho con catéter del No. 22 y 24, fijándolo con cinta adhesiva.

Una vez calculada la dosis del anestésico se administró por vía endovenosa a cada uno de los pacientes.

Para la evaluación del tiempo de recuperación, se consideró este desde el momento de la aplicación del anestésico hasta la recuperación del paciente.

Figura 4. Aplicación de Nx a un perro anestesiado con Ketamina



Figura 5. Paciente en proceso de recuperación.



Para los grupos 2 (n=10) y 3 (n=10) se realizó la misma metodología, pero una vez observados los efectos anestésicos de la Ketamina; como la insensibilización al dolor profundo (pinzamiento interdigital), se administró vía endovenosa 0.4 mg y 0.8 mg dosis total de Naloxona <sup>21</sup> (figura 4), respectivamente. El periodo de recuperación se consideró de igual forma que el grupo control. La evaluación de constantes fisiológicas fueron registradas cada 5 minutos hasta alcanzar 25 minutos, tiempo promedio mostrado para recuperarse en los pacientes del grupo control (figura 5).

## 6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados se presentan en gráficas y cuadros. En la gráfica 1 y cuadro 1 se muestran los resultados de la variable temperatura corporal que se encontraron en los tres grupos de estudio. Dentro de los efectos colaterales que la ketamina provoca sobre la temperatura corporal la mayoría de los autores coinciden que esta no se ve afectada bajo el efecto del fármaco.<sup>5,12</sup> En este trabajo la temperatura corporal tampoco se vio afectada para el grupo 1, el cual contaba únicamente con la dosis de ketamina, sin embargo el grupo 2 (dosis de 0.4 mg de naloxona) mostró una intersección en los resultados estadísticos con el grupo control y con el grupo 3.

Por otro lado el grupo 3 (0.8 mg de naloxona) mostró diferencia estadísticamente significativa con el grupo 1. Al respecto no hay evidencia científica documentada que relacione la aplicación de naloxona con alteraciones de los valores de la temperatura corporal. No obstante ninguno de los tres grupos salió de los valores estándar reportados por autores como Nelly (1989), Ruiz (1987) y León (1989) entre otros, quienes reportan rangos normales para la temperatura corporal en perros de 37.5° a 39.0°C.

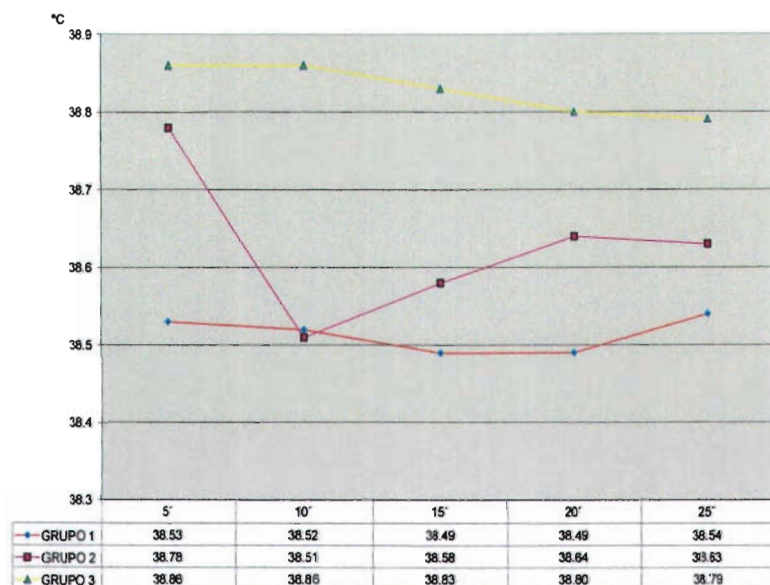
Para los grupos 2 (n=10) y 3 (n=10) se realizó la misma metodología, pero una vez observados los efectos anestésicos de la Ketamina; como la insensibilización al dolor profundo (pinzamiento interdigital), se administró vía endovenosa 0.4 mg y 0.8 mg dosis total de Naloxona <sup>21</sup> (figura 4), respectivamente. El periodo de recuperación se consideró de igual forma que el grupo control. La evaluación de constantes fisiológicas fueron registradas cada 5 minutos hasta alcanzar 25 minutos, tiempo promedio mostrado para recuperarse en los pacientes del grupo control (figura 5).

## 6.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados se presentan en gráficas y cuadros. En la gráfica 1 y cuadro 1 se muestran los resultados de la variable temperatura corporal que se encontraron en los tres grupos de estudio. Dentro de los efectos colaterales que la ketamina provoca sobre la temperatura corporal la mayoría de los autores coinciden que esta no se ve afectada bajo el efecto del fármaco.<sup>5,12</sup> En este trabajo la temperatura corporal tampoco se vio afectada para el grupo 1, el cual contaba únicamente con la dosis de ketamina, sin embargo el grupo 2 (dosis de 0.4 mg de naloxona) mostró una intersección en los resultados estadísticos con el grupo control y con el grupo 3.

Por otro lado el grupo 3 (0.8 mg de naloxona) mostró diferencia estadísticamente significativa con el grupo 1. Al respecto no hay evidencia científica documentada que relacione la aplicación de naloxona con alteraciones de los valores de la temperatura corporal. No obstante ninguno de los tres grupos salió de los valores estándar reportados por autores como Nelly (1989), Ruiz (1987) y León (1989) entre otros, quienes reportan rangos normales para la temperatura corporal en perros de 37.5° a 39.0°C.

Gráfica 1. Comparación de promedios por bloques de la variable temperatura corporal



Cuadro 1. Comparación de medias de la variable temperatura corporal en grados centígrados entre los grupos estudiados.

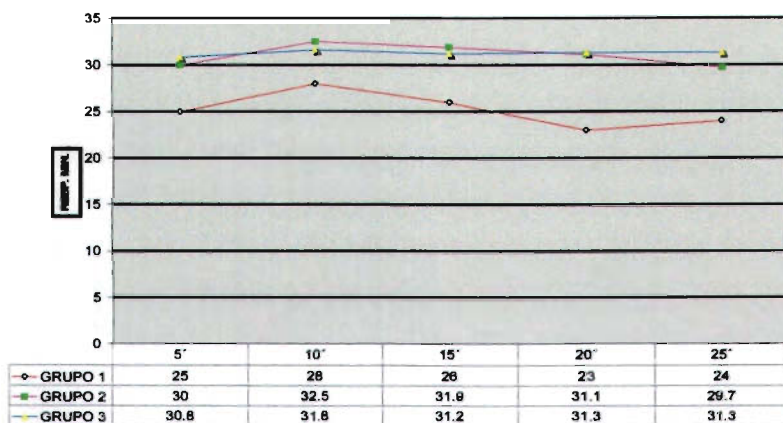
Grupo 1	38.51	B
Grupo 2	38.63	AB
Grupo 3	38.83	A

\* Letras diferentes en las filas indican diferencia significativa  $p < 0.05$ .

En la gráfica 2 se muestran los resultados de los promedios por bloques de la frecuencia respiratoria de los tres grupos estudiados y en el cuadro 2 la comparación de medias obtenidas por bloques; en ambos se observa diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control (1) y los grupos experimentales (2,3). Esta diferencia esta dada por la estimulación simpática secundaria que induce reversión de la analgesia y la sedación por parte de la naloxona y por la depresión respiratoria causada por la ketamina. Por este motivo en animales con depresión respiratoria a causa de un fármaco que actúe en los sitios de acción de la naloxona (como los opioides y la ketamina), Ezquerro (1997) recomienda administrarla de manera lenta para titular la dosis hasta

alcanzar el efecto deseado, ya que también antagoniza a los opioides endógenos y puede causar hiperalgesia.

Gráfica 2. Comparación de promedios por bloques de la frecuencia respiratoria entre los tres grupos.



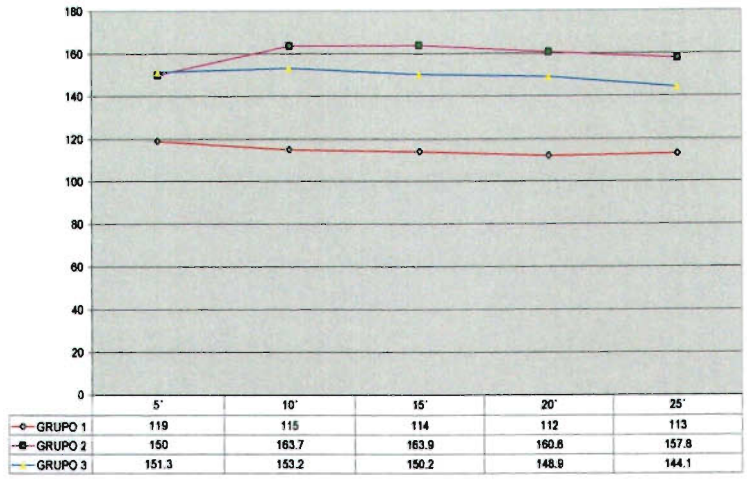
Cuadro 2. Comparación de medias de la variable frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto entre los grupos estudiados.

Grupo 1	25.46	<b>B</b>
Grupo 2	31.04	<b>A</b>
Grupo 3	31.24	<b>A</b>

\* Letras diferentes en las filas indican diferencia significativa  $p < 0.05$ .

Con respecto a la variable frecuencia cardiaca los resultados obtenidos se muestran en la gráfica 3 y cuadro 3, observando diferencia estadística significativa entre el grupo 1 y los grupos 2 y 3.

Gráfica 3. Comparación de promedios por bloques de la frecuencia cardiaca en latidos por minuto entre los tres grupos.



Cuadro 3. Comparación de medias de la variable frecuencia cardiaca en latidos por minuto entre los grupos estudiados.

Grupo 1	114.64	B
Grupo 2	159.18	A
Grupo 3	149.94	A

\* Letras diferentes en las filas indican diferencia significativa  $p < 0.05$ .

La diferencia encontrada entre los grupos 2 y 3 con respecto al uno es posible que se de por el efecto depresor de la función miocárdica de la ketamina, aunque parece producir depresión cardiovascular mínima, ya que también tiene un efecto estimulador indirecto al incrementar la actividad simpática. Así mismo la naloxona disminuye la liberación enzimática de lisosomas y péptidos depresores del miocardio, aumenta la sensibilidad de baroreceptores, los niveles de cortisol, catecolaminas plasmáticas y por consiguiente aumenta el funcionamiento cardíaco.<sup>4, 18</sup>

En cuanto a la variable tiempo de recuperación los tres grupos mostraron ser diferentes entre sí ( $p < 0.05$ ), siendo el grupo con dosis de 0.4 mg de naloxona (grupo 2) el más eficaz revirtiendo en más corto tiempo el efecto de la ketamina (recumbencia del paciente y sensibilización al dolor), ya que en promedio los pacientes de este grupo se recuperaron a los 13 minutos, a diferencia del grupo con dosis de 0.8 mg de naloxona

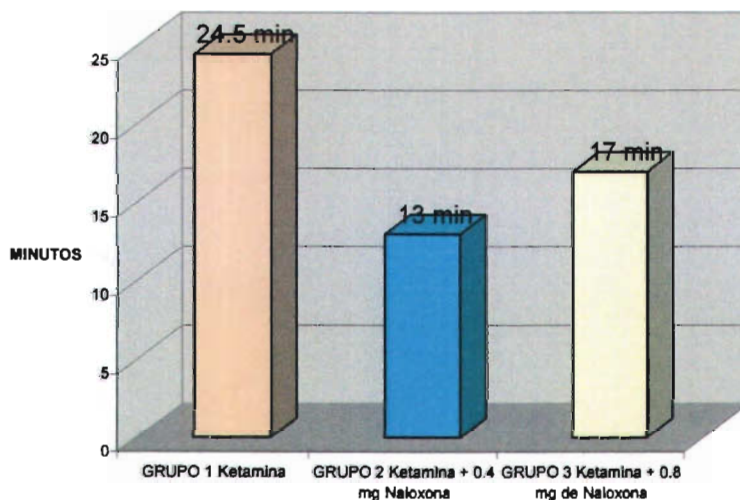


(grupo 3) con un promedio de 17 minutos y por último el grupo control (dosis única de ketamina) que en promedio se recuperaron a los 24.5 minutos.

Lo anterior no ha sido reportado ni demostrado en otros trabajos donde la naloxona haya sido utilizada como antagonista de la ketamina. En este contexto se considera que en relación al posible mecanismo que produce el bloqueo de la naloxona sobre los efectos anestésicos de la ketamina principalmente en el tiempo de recuperación de los pacientes sometidos a ella se deba a que la naloxona ha sido relacionada con la inhibición del transporte neural de las monoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina y dopamina), así también antagoniza al GABA y además afecta los mecanismos dopaminérgicos estimulando a la dopamina. Otro posible mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores  $\mu$  y  $\sigma$  donde la ketamina influye en la analgesia y la disforia, por lo que teóricamente la naloxona ocupa dichos receptores y propicia el efecto inverso.

En la gráfica 4 y cuadro 4 se muestran las comparaciones de los resultados obtenidos en la medición de esta variable.

Gráfica 4. Comparación de los promedios en minutos de los tres grupos estudiados en la variable tiempo de recuperación.





Cuadro 4. Comparación de medias de la variable tiempo de recuperación dado en minutos entre los grupos estudiados.

Grupo 1	24.5	A
Grupo 2	13	B
Grupo 3	17	C

\* Letras diferentes en las filas indican diferencia significativa  $p < 0.05$ .

## 7.0 CONCLUSIÓN

Después de haber finalizado este trabajo experimental, por los resultados obtenidos, se concluye que la Naloxona revirtió los efectos anestésicos en cuanto a la temperatura corporal (solo en el grupo 3), frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y sobre todo en el tiempo de recuperación (en los dos grupos experimentales) provocados por la administración por vía IV de Ketamina en perros machos adultos. Este antagonismo está dado por una teoría de la actividad analgésica en sitios centrales y espinales en el SN, donde existe una tolerancia cruzada entre opioides y Ketamina lo que indica que existe un receptor común. Álvarez (1998), demostró con base en esta teoría que ninguna de 68 personas adultas premedicadas con Naloxona entraron en estado de anestesia disociativa después de la administración a dosis terapéuticas de Ketamina, situación semejante no antes estudiada se presenta en este trabajo.

En cuanto a la presentación de efectos colaterales o adversos en el desarrollo de este trabajo sólo 7 de los 30 pacientes presentaron sialorrea, sin que esta interviniera en los resultados obtenidos. Por lo tanto, se puede decir que la utilización de naloxona en perros machos adultos como antídoto principalmente para la recuperación pronta de los efectos de la Ketamina se puede considerar segura y eficiente.

Sería de utilidad realizar trabajos experimentales posteriores, en los cuales se observen los efectos de los dos fármacos en relación a otras especies, sexos, edades y estados fisiológicos (p; hembras gestantes) ya que no hay material bibliográfico suficiente que demuestre la acción e interacción planteada en el presente trabajo, el cual permita transpolar los resultados obtenidos para su apropiada aplicación, favoreciendo la recuperación de los pacientes medicados con Ketamina en los consultorios enfocados a tratar pequeñas especies.

Cuadro 4. Comparación de medias de la variable tiempo de recuperación dado en minutos entre los grupos estudiados.

Grupo 1	24.5	A
Grupo 2	13	B
Grupo 3	17	C

\* Letras diferentes en las filas indican diferencia significativa  $p < 0.05$ .

## 7.0 CONCLUSIÓN

Después de haber finalizado este trabajo experimental, por los resultados obtenidos, se concluye que la Naloxona revirtió los efectos anestésicos en cuanto a la temperatura corporal (solo en el grupo 3), frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y sobre todo en el tiempo de recuperación (en los dos grupos experimentales) provocados por la administración por vía IV de Ketamina en perros machos adultos. Este antagonismo está dado por una teoría de la actividad analgésica en sitios centrales y espinales en el SN, donde existe una tolerancia cruzada entre opioides y Ketamina lo que indica que existe un receptor común. Álvarez (1998), demostró con base en esta teoría que ninguna de 68 personas adultas premedicadas con Naloxona entraron en estado de anestesia disociativa después de la administración a dosis terapéuticas de Ketamina, situación semejante no antes estudiada se presenta en este trabajo.

En cuanto a la presentación de efectos colaterales o adversos en el desarrollo de este trabajo sólo 7 de los 30 pacientes presentaron sialorrea, sin que esta interviniera en los resultados obtenidos. Por lo tanto, se puede decir que la utilización de naloxona en perros machos adultos como antídoto principalmente para la recuperación pronta de los efectos de la Ketamina se puede considerar segura y eficiente.

Sería de utilidad realizar trabajos experimentales posteriores, en los cuales se observen los efectos de los dos fármacos en relación a otras especies, sexos, edades y estados fisiológicos (p; hembras gestantes) ya que no hay material bibliográfico suficiente que demuestre la acción e interacción planteada en el presente trabajo, el cual permita transpolar los resultados obtenidos para su apropiada aplicación, favoreciendo la recuperación de los pacientes medicados con Ketamina en los consultorios enfocados a tratar pequeñas especies.

## 8.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez, J. 1998. Ketamina: Controversias y estado actual. *Anest. Mex.* 10(1). 74-82.
2. Chávez, A. 2002. Guía de Productos Farmacológicos Comúnmente Utilizados en la Clínica de Pequeñas Especies. Tesis Licenciatura. FES-C. UNAM.
3. Dyson, D. H., y Doherty, T. 1990. Reversal of Oxymorphone Sedation by Naloxone, Nalmefene, and Botorphanol. *Veterinary Surgery*. Vol. 5. pp. 38-41
4. Esquerro, L. J. 1997. Anestesia Práctica de Pequeños Animales. McGraw Hill-Interamericana. México.
5. Fuentes, H. V. 1992. Farmacología y Terapéutica Veterinarias. 2ª Ed. Ed. Interamericana McGraw – Hill. México.
6. González, C.A., y Pereira, E. J.L. 2002. SNC. Anestésicos Generales Inyectables. Capítulo 16. En: Farmacología y terapéutica Veterinaria. McGraw Hill-interamericana de España. Pp. 195-205
7. Hilbery, A.D. 1992. Manual de Anestesia de los Pequeños Animales. Ed. Acribia, S.A. México.
8. Hosgood, G. 1998. Medicina y Cirugía Pediátrica de los animales de Compañía. Ed. Acribia. México.
9. Katzung, B.G. 2002. Farmacología Básica Clínica. 8ª ed. Ed. Manual Moderno. México.
10. Kirk, R. 1995. Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. 12ª edición. McGraw Hill-interamericana. México.
11. Kohn, D.F. y Winxson, S.K. 1997 Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Ed. American College of Laboratory. USA.
12. Kraft, W. 1999. Dosificación de Medicamentos para Perros y Gatos. Ed. Acribia. México.
13. Maddison, J.E. 2004. Farmacología Clínica en Pequeños Animales. Inter-Médica.
14. Miller, R.D. 1994. Anesthesia. 4ª ed. Ed. Churchill Livingston. USA.
15. Nolan, A. 2002. SNC.Opioides. Capítulo 14. En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw Hill. México. Pp.169-182
16. Rang, H.P., y Dale, M.M. 1995. Farmacología. Ed. Churchill Livingston. México.
17. Ruiz, C.G., Hernández, A.I., Morales, T.J., Perea, U.R., Ruiz, G.A. 2004. Efecto de dos anestésicos disociativos y tres neurolepticos sobre el tiempo de anestesia y constantes fisiológicas en perros adultos (Ensayo Clínico). *Revista AMMVEPE*. 15 (6). 203 – 206

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

18. Ruiz, C.G., y Hernández, A.I. 2003. Bases de Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. 1ª ed. Ed. FES-C. UNAM. México.
19. Ruiz, C. G. y Hernández, A.I. 2004. Notifarma. Boletín biestral. Septiembre- octubre. Farmacología Veterinaria. FES-C. UNAM. México.
20. Smith, D. P. 1980. Ketamin interacts wiht oipate receptors as an agonist. *Anesthesiology*. 53(5). 59-74
21. Sumano, H. y Ocampo, L. 2000 Manual de Farmacología para Pequeñas Especies. Ediciones Cuellar. México.
22. Sumano, H. y Ocampo, L. 1997 Farmacología Veterinaria. McGraw Hill-interamericana. 2ª edición. México.
23. Trevor, A. J. y White, P. F. 2005. Anestésicos generales. Capítulo 25 En: Farmacología Básica y Clínica. 9ª ed. Ed. Manual Moderno. México.
24. Viniegra, F. 2002. Anestesia en ratas. Revista AMMVEPE. 13 (1) pp. 27-31