



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“IMPORTANCIA DE USO DE DIFERENTES ANESTESICOS CON
AMPLIO MARGEN DE SEGURIDAD EN ANIMALES DE
LABORATORIO (RATA, RATÓN Y CONEJO)”

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MARICRUZ TORRES BOCANEGRA



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PROFESORES

Presidente

Prof. Ana María Vázquez Álvarez

Vocal

Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez

Secretario

M.V.Z. Atonatiu Edmundo Gómez
Martínez

1°. Suplente

María Elena Sánchez Mendoza

2°. Suplente

Jesús Arrieta Valencia

Sitio donde se desarrollo el tema:

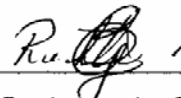
Bioterio 5°. Piso Edificio "A". Facultad de Química. UNAM.

Asesor del tema



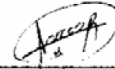
M.V.Z. Atonatiu Edmundo Gómez Martínez

Supervisor Técnico



M. en C. Ruth Bustamante García

Sustentante



Maricruz Torres Bocanegra

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a ti mi amor y a mis hijos, a quien agradezco con todo el corazón por su amor cariño y comprensión. En todo momento los llevo conmigo.

A mis padres por darme la oportunidad de vivir dentro de la hermosa familia que con tanto amor formaron y el gran apoyo con el que conté durante toda la carrera.

A mis hermanos por la compañía y el apoyo que me brindan. Sé que cuento con ellos siempre.

A Dios por llenar mi vida de dicha y bendiciones siempre.

Agradezco a mis amigos por su confianza y lealtad.

Agradezco a mis asesores y amigos Ruth y el Doctor Atonatiu por su disposición y ayuda brindadas para la realización de este trabajo.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Lista de Abreviaturas	10
Estructura química de los anestésicos	13
Lista de tablas	23
Capítulo 1	
INTRODUCCIÓN	25
Capítulo 2	
OBJETIVOS	
2.1 Objetivo General	27
3.2 Objetivo Particular	27
Capítulo 3	
HIPÓTESIS	28
Capítulo 4	
GENERALIDADES	

4.1 Anestesia	29
4.1.1 Breve historia de la Anestesia	29
4.1.2 Definición	35
4.1.3 Clasificación de la Anestesia	35
4.1.3.1 Anestésicos Locales	36
4.1.3.2 Anestésicos Generales	38
4.1.3.3 Etapas de la Anestesia	40
4.1.4 Métodos de administración de la anestesia general	41
4.1.4.1 Anestésicos disociativos	43
4.1.4.2 Anestésicos por inhalación	48
4.1.4.3 Relajantes musculares	52
4.1.4.4 Agentes bloqueadores neuromusculares	53
4.1.5 Usos principales	54
4.2 Animales de Laboratorio	55

Capítulo 5

DESARROLLO DEL TEMA

5.1 Características del sujeto de experimentación	58
5.1.1 El sujeto de experimentación	58
5.1.2 Cuidado y uso de los animales de laboratorio	58
5.1.3 Aclimatación	59
5.1.4 Exploración clínica	59
5.1.5 Ayuno preoperatorio	59
5.2 Medicación Pre-anestésica	60
5.3 Analgesia y Anestesia	63
5.4 Efectos adversos de los fármacos anestésicos, tranquilizantes y analgésicos anestésicos, tranquilizantes y analgésicos	70
5.4.1 Anestésicos	70
5.4.1.1 Ketamina	70
5.4.1.2 Sevofluorano	71
5.4.1.3 Pentobarbital Sódico	72
5.4.2 Sedantes/Tranquilizantes	73
5.4.2.1 Diazepam	73

5.4.2.2 Hidrocloruro de Xilazina	73
5.4.2.3 Acepromazina	74
5.4.3 Analgésicos	75
5.4.3.1 Ácido Acetil Salicílico	75
5.4.3.2 Meglumina de Flumixin	76
5.4.3.3 Tartrato de Butorfanol	77
5.4.3.4 Diclorofenaco	77
5.4.3.5 Ketoprofeno	78
5.4.3.6 Fenilbutazona	78
5.4.3.7 Dipirona o Dipirona Sódica	79
5.5 Eutanasia	79
5.6 Cirugía	81
5.7 Animales de Experimentación	
5.7.1 RATA	83
5.7.1.1 Comportamiento	84
5.7.1.2 Anatomía	85
5.7.1.3 Anatomía reproductiva y fisiológica	86

5.7.1.4 Anestesia	88
5.7.2 RATÓN	89
5.7.2.1 Comportamiento	90
5.7.2.2 Anatomía	90
5.7.2.6 Anestesia	92
5.7.1 CONEJO	93
5.7.3.1 Comportamiento	94

Capítulo 6

CONCLUSIONES	97
---------------------	----

Capítulo 7

BIBLIOGRAFÍA	98
---------------------	----

Lista de abreviatura

° C	Grados centígrados
g	Gramos
mg/Kg	Miligramos por Kilogramo
mL	Mililitro
SNC	Sistema Nervioso Central
DE	Dosis Efectiva
DT	Dosis Toxica
DL	Dosis Letal

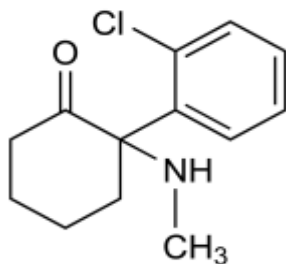
MS	Margen de Seguridad
IT	Índice Terapéutico
IV	Intravenosa
IP	Intraperitoneal
SC	Subcutánea
IM	Intramuscular
ICLA	Internacional Comitee on Laboratory Animals
SPF	Libres de Patógenos Específicos
mg/mL	Miligramos por mililitro
CAM	Concentración alveolar minima
puls/min	Pulsaciones por minuto
resp/min	Respuesta por minuto
g/día	Gramos por día
ARBA	American Rabbit Beeders Association
mm	Milímetros
cm	Centímetros

CO_2	Bióxido de carbono
NO	Monóxido de nitrógeno
N_2O	Oxido nitroso
NO_2	Dioxido de nitrógeno
O_2	Oxígeno
Ca^{++}	Ión calcio
Na^+	Ión sodio

ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LOS ANESTESICOS

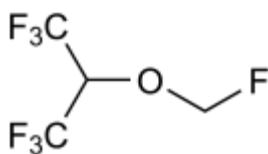
Ketamina

2-(2-Clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona
 $C_{13}H_{16}ClNO$



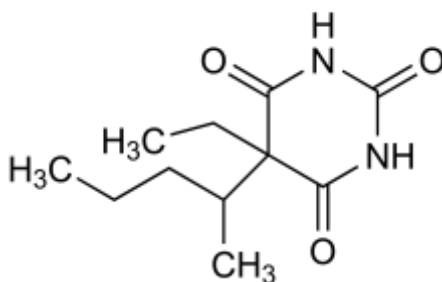
Sevoflurano

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(fluorometoxy)propano
 $C_4H_3F_7O$



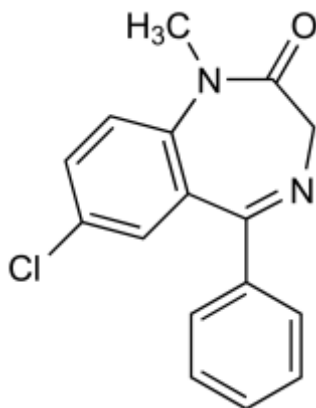
Pentobarbital

5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione
 $C_{11}H_{18}N_2O_3$



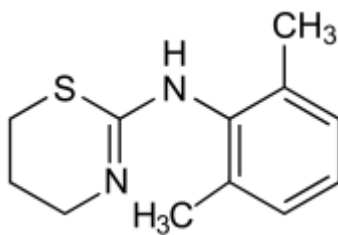
Diazepam

7-Cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepina-2-ona
 $C_{16}H_{13}ClN_2O$



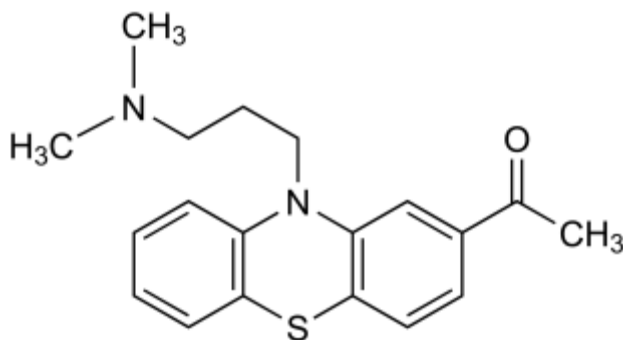
Xilazina

N-(2,6-Dimetilfenil)-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amino
 $C_{12}H_{16}N_2S$



Acepromacina

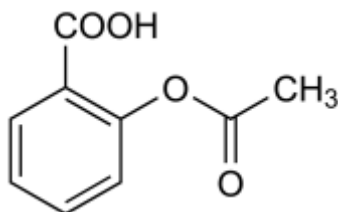
1-[10-[3-(Dimetilamino)propil]-10*H*-fenotiazina-2-il]etanona
 $C_{19}H_{22}N_2OS$



Ácido acetil salicílico

2-(Acetiloxi) ácido benzoico

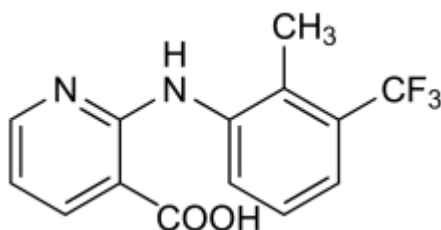
$C_9H_8O_4$



Flunixin

2-[[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridina ácido carboxílico

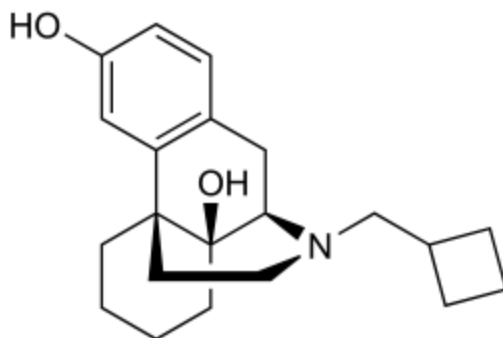
$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$



Butorfanol

17-(Ciclobutilmetil) morfinan-3,14-diol

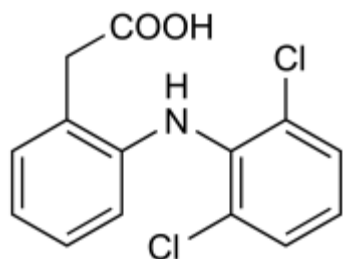
$C_{21}H_{29}NO_2$



Diclofenaco

2-[(2,6-Diclorofenil)amino]benzoico ácido

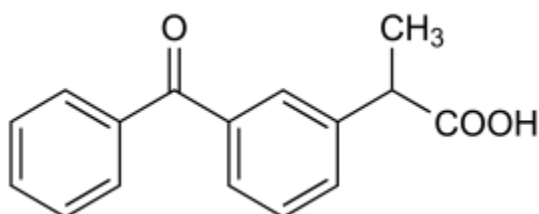
$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$



Ketoprofeno

3-Benzoil- α -metilbenzoico ácido

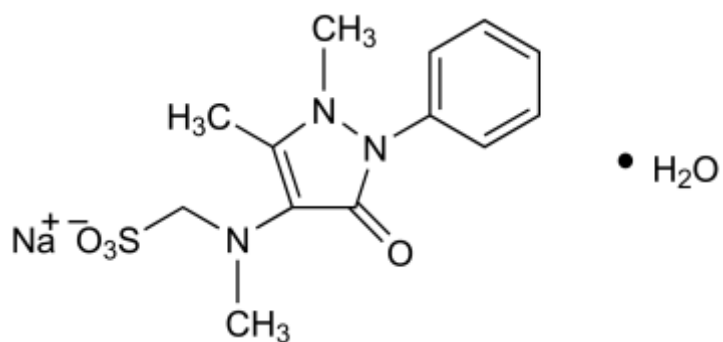
$C_{16}H_{14}O_3$



Dipirona

Sodio-[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino] metanosulfonato monohidrato

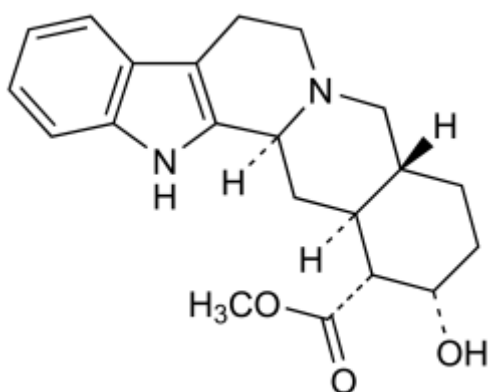
$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$



Yohimbina

(16*a*, 17*a*)-17-Hidroxiyohimban-16-ácido carboxílico metil ester

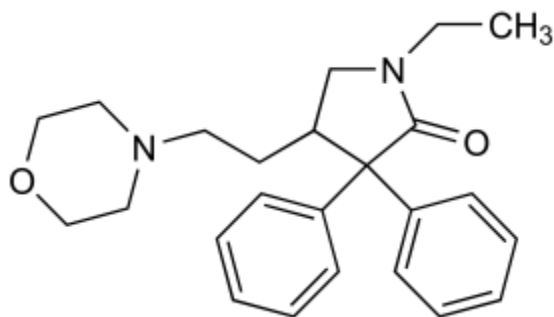
$C_{21}H_{26}N_2O_3$



Doxapram

1-Etil-4-[2-(4-morfolinil)etil]-3,3-difenil-2-pirrolidinona

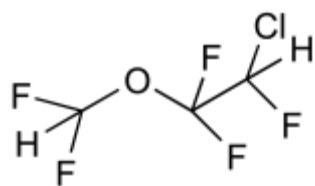
$C_{24}H_{30}N_2O_2$



Enflurano

2-Cloro-1-(difluorometoxi)-1,1,2-trifluoroetano

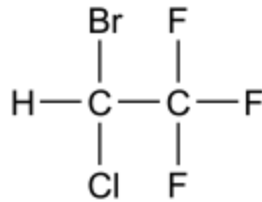
$C_3H_2ClF_5O$



Halotano

2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano

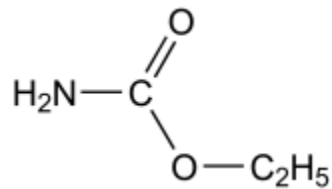
$C_2HBrClF_3$



Uretano

Ácido carbámico etil ester

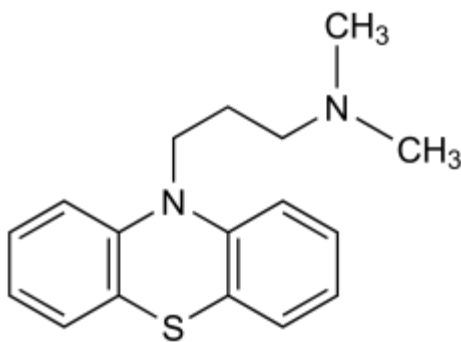
$C_3H_7NO_2$



Promazina

N,N-Dimetil-10*H*-fenotiazina-10-propanamina

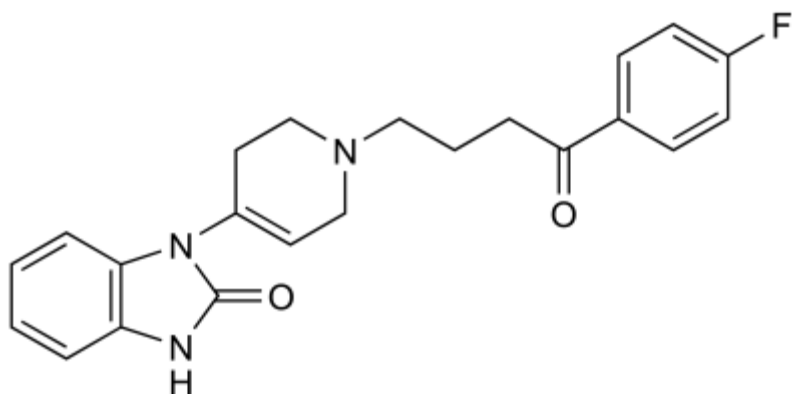
$C_{17}H_{20}N_2S$



Droperidol

1-[1-[4-(4-Fluorofenil)-4-oxobutil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-onea

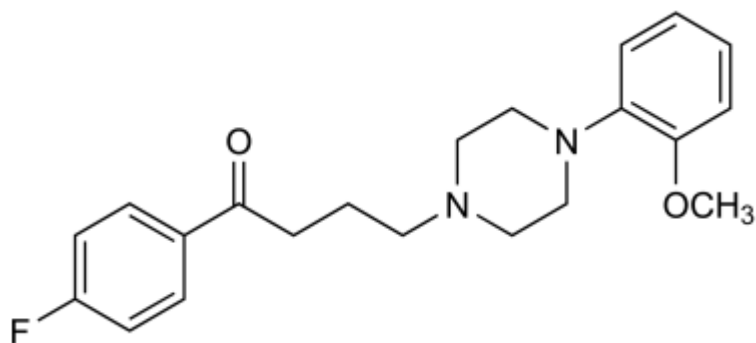
$C_{22}H_{22}FN_3O_2$



Fluanisona

1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-butanona

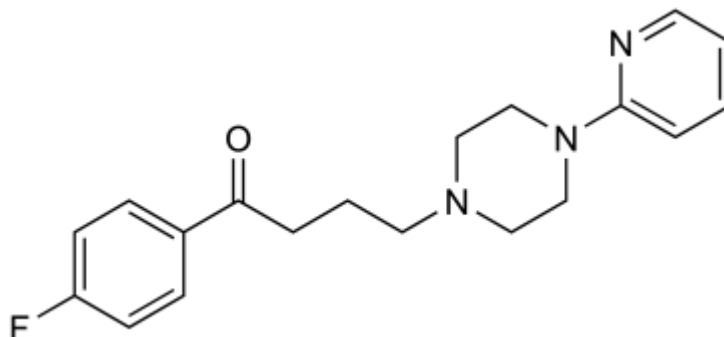
$C_{21}H_{25}FN_2O_2$



Azaperona

1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]-1-butanona

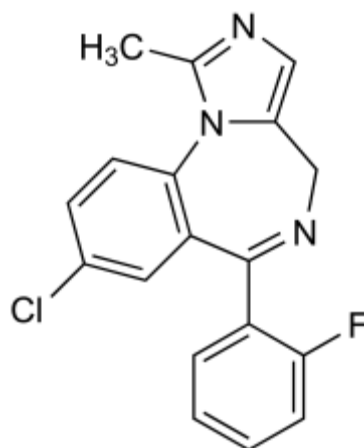
$C_{19}H_{22}FN_3O$



Midazolam

8-Cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina

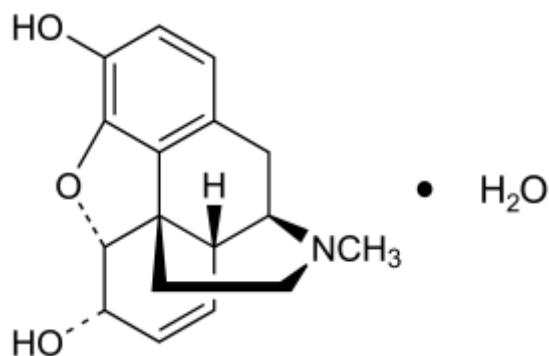
$C_{18}H_{13}ClFN_3$



Morfina

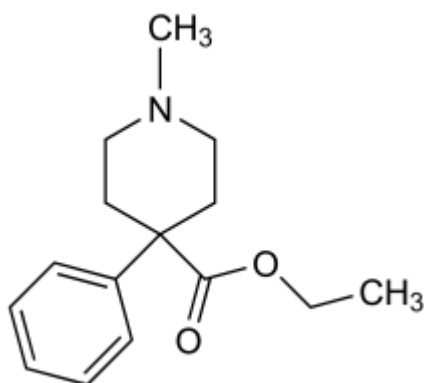
(5*a*,6*a*)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfina-3,6-diol monohidrato

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$

**Petidina**

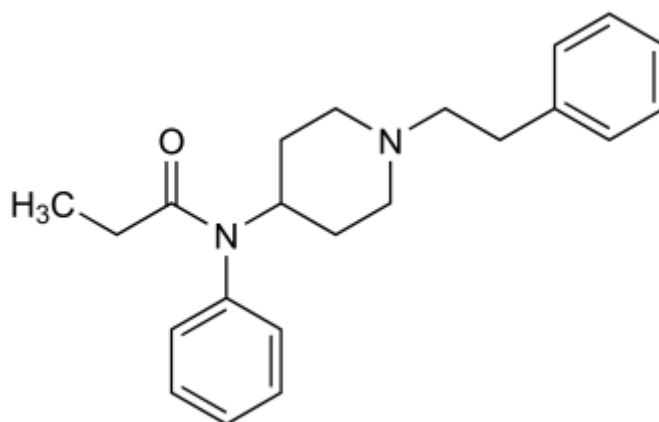
1-Metil-4-fenil-4-piperidina ácido carboxílico etil ester

$C_{15}H_{21}NO_2$

**Fentanilo**

N-fenyl-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida

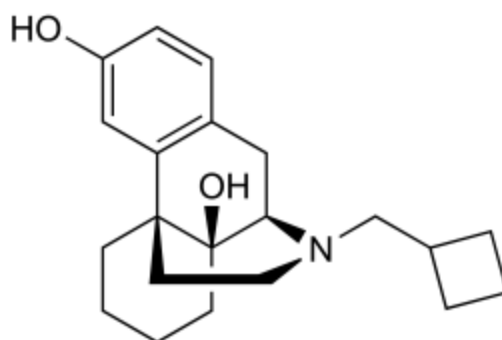
$C_{22}H_{28}N_2O$



Butorfanol

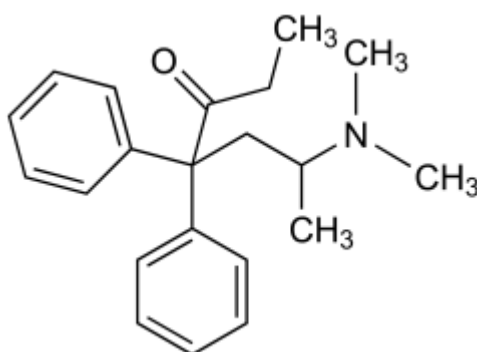
17-(Ciclobutilmetil)morfina-3,14-diol

$C_{21}H_{29}NO_2$

**Metadona**

6-Dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona

$C_{21}H_{27}NO$



(Clarke's Analysis of Drugs and Poisons; 2004).

Lista de Tablas	Pagina
Tabla 1. Cronología de la anestesia.	15
Tabla 2 Características de los principales grupos de fármacos utilizados en la medicación preanestésica.	41
Tabla 3 Fármacos tranquilizantes, sedantes, anestésicos y analgésicos para rata.	43
Tabla 4 Fármacos tranquilizantes, sedantes, anestésicos y analgésicos para ratón	44
Tabla 5 Fármacos tranquilizantes, sedantes, anestésicos y analgésicos para conejo.	45
Tabla 6 Recomendaciones simplificadas para la práctica de eutanasia en rata, ratón y conejo.	55
Tabla 7 Datos biológicos y reproductivos de la rata.	60
Tabla 8 Datos biológicos y reproductivos del ratón.	68
Tabla 9 Anestesia parenteral del ratón.	73
Tabla 10 Datos biológicos y reproductivos del conejo.	75
Tabla 11 Principales anestésicos inyectables utilizados en el conejo para cirugía menor.	82

Tabla 12 Principales anestésicos inyectables utilizados en el conejo para cirugía mayor. 82

Tabla 13 principales anestésicos en gas, utilizados en el conejo. 83

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

La investigación científica se acompaña de una amplia gama de actividades con la visión general de mejorar y acrecentar nuestros conocimientos en el sector salud para prevenir y proveer soluciones a enfermedades en el hombre y en los animales.

Los animales de laboratorio son usados principalmente en tres áreas: investigación biomédica, pruebas de seguridad de productos y educación. Los animales se usan en investigación biomédica para comprender el funcionamiento del cuerpo y los procesos de salud y enfermedad, así como para desarrollar vacunas y tratamientos nuevos para diversas enfermedades. Este tipo de investigación no es solamente para el beneficio de la salud humana está enfocado al desarrollo de nuevas técnicas veterinarias.

Es importante para todos los científicos que usan animales en la investigación, conocer sus responsabilidades éticas y legales para evitar dolor y estrés innecesario en el animal. Algunas manifestaciones conductuales se usan como indicativas de dolor por ejemplo, vocalización, depresión u otros cambios de la conducta, apariencia o postura anormal e inmovilidad.

La selección de un anestésico depende de factores como especie y edad del animal, el tipo y grado de dolor, la probabilidad de efectos de un agente particular sobre órganos específicos, la duración del procedimiento quirúrgico y la seguridad de un agente para el animal.

Las recomendaciones y dosis dadas en los libros de texto y en algunos artículos deben ser tomadas como puntos de referencia, los animales de laboratorio en México generalmente son anestesiados con barbitúricos y a la fecha en los marbetes de los fármacos que los contienen solo indican la dosis para animales mayores no para

especies pequeñas como son rata, ratón y conejo que son las especies más utilizadas durante los experimentos científicos.

Hay muchas variables que afectan la respuesta del animal a la anestesia. Debido a que la absorción y la biotransformación de los medicamentos difieren entre las especies, también es importante tomar en cuenta la farmacocinética, farmacodinamia, reacciones adversas, así mismo es necesario contemplar otros parámetros como son:

Dosis Efectiva (DE)

Dosis Letal (DL)

Dosis Tóxica (DT)

Margen de seguridad

Índice terapéutico

Dosificación margen de seguridad, etc.,

Por lo que es casi imposible desarrollar un solo protocolo anestésico que se aplique a todos los animales de laboratorio. La raza de los animales usados también es una variable que hay que considerar. El tamaño, hasta el sexo del animal hace diferencia en la respuesta a los anestésicos. Por dar un ejemplo en las ratas las hembras son más sensibles a los barbitúricos, pero en los ratones, la narcosis dura más en los machos.

Por lo que es necesario mejorar las técnicas anestésicas para la pronta recuperación de la especie animal trabajada así como disminuir el índice de mortalidad por el mal uso de estos anestésicos. Ya que es importante tener en cuenta que un mal empleo de un anestésico puede ocasionar que los resultados obtenidos durante el experimento o al final del mismo no sean de la calidad esperada o simplemente no se pueda determinar si el resultado es el correcto o no por la muerte de la especie utilizada.

CAPÍTULO 2.

OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GENERAL

Revisión de la importancia del uso de diferentes anestésicos con amplio margen de seguridad en animales de laboratorio (rata, ratón y conejo).

2.2 OBJETIVO PARTICULAR.

2.2.1 Conocer las ventajas del uso de anestésicos parenterales e inhalados en pequeños mamíferos (rata, ratón y conejo)

2.2.2 Determinar los factores que deben ser tomados en cuenta para la selección de un anestésico.

2.2.3 Conocer el efecto de un protocolo anestésico bien elaborado en un experimento considerando las variables que pueden afectar los resultados.

CAPÍTULO 3.

HIPOTESIS

Si se controla el tipo de variables que pueden afectar la respuesta del animal al agente anestésico, se obtendrán mejores resultados en un experimento científico.

CAPÍTULO 2.

CAPÍTULO 4

GENERALIDADES

4.1 ANESTESIA

4.1.1 BREVE HISTORIA DE LA ANESTESIA

Las prácticas anestésicas proceden de tiempos remotos, pero la evolución de la especialidad se inicio solo a mediados del siglo XIX y se estableció en la década de los 50 ´s del siglo XX, como ahora se conoce (**Morgan, 1995**).

En la Tabla 1, se hace referencia a la cronología de la anestesia, indicando sus principales exponentes y los avances que se han tenido hasta la actualidad.

TABLA 1 CRONOLOGÍA DE LA ANESTESIA

? - 3000 A.C.	Los Asirios conocían un método eficaz para causar "anestesia", aunque no exento de peligro, comprimiendo la carótida a nivel del cuello con la consiguiente isquemia cerebral y la aparición de un estado comatoso lo cual era aprovechado para la cirugía. En las civilizaciones ribereñas del Tigris y del Eúfrates comenzaron a usarse los narcóticos vegetales, como la adormidera, la mandrágora y el cannabis indica (el hachís), que se cultivaban en Persia o en la india.
460-377 A.C.	Hipócrates usa la "esponja soporífera", impregnada con una preparación de opio, beleño y mandrágora. Hipócrates decía que, una vez reconocida la lesión, el cirujano debía "preparar adecuadamente el campo, colocarse en un lugar bien iluminado, tener las uñas cortas y ser hábil en el manejo de los dedos.
1507	Américo Vespucio menciona el hábito de los nativos por masticar hojas de coca adicionadas a polvo de cal para "fortalecerse".
1540	Valerius Cordus descubre el éter sulfúrico en <i>Artificiosis extractionibus</i> , llamado vitriolo dulce.

1564	Ambrosio Paré aplica enfriamiento o congelación en la zona operatoria como "anestésico"
1665	Segismund Elsholtz inyecta solución de opio para producir insensibilidad al dolor.
1721	La palabra "anaesthesia" aparece en el diccionario inglés de Bailey. Oliver Wendell Holmes sugirió a Thomas Green Morton el término.
1794	Joseph Hipólito Unanue escribe en Lima: "Sobre el cultivo, comercio y virtudes de la famosa planta del Perú nombrada coca". Primer estudio médico de la coca y fuente de inspiración de Niemann. Fue el primero que ensayó el estudio químico de la hoja de coca". Cortez, R., España). Thomas Beddoes funda el Instituto Pneumático en Inglaterra y describe algunas de sus propiedades terapéuticas.
Siglo XIX	A principios del siglo XIX existía un ambiente propicio para el desarrollo de la anestesia. Por un lado, la química, la biología y la fisiología ofrecían cada día nuevos hallazgos. Por otro, los médicos y los cirujanos de las nuevas generaciones eran más sensibles ante los sufrimientos de los enfermos.
1800	Humpry Davy produce óxido nitroso y sugiere sus efectos analgésicos para cirugía, pero mezclado con oxígeno. Se liberó a sí mismo de los dolores de un diente enfermo aspirando "N ₂ O" o gas hilarante.
1818	Michael Faraday, el gran químico y físico inglés del electromagnetismo, alumno de Humphry Davy, publicó que "si se inhala la mezcla de vapores de éter con aire común se producían efectos similares a los observados por el óxido nitroso". Davy y Faraday estaban abriendo las puertas al futuro de la anestesia, aunque, como ya le ocurriera a Paracelso, no supieron darse cuenta de la transcendencia del descubrimiento.
1823	El joven médico inglés Henry Hill Hickmann, llevó a la práctica ciertos ensayos consistentes en anestesiarse animales y operarles en estado de inconsciencia, inhalando bióxido de carbono
1828	Henry Hill Hickman usa CO ₂ para anestesiarse animales, pero no se aplicó a humanos.
1842	Crawford W. Long utiliza el dietiléter para producir anestesia quirúrgica, en

	Jefferson, Georgia, USA. Administró éter a James Venable para extirparle dos lesiones quísticas de la cabeza. Anteriormente ya había administrado este químico con éxito para hacer indoloras las cirugías, más no dio a conocer su experiencia hasta después de la presentación de Morton.
1844	Horacio Wells, durante una demostración de los efectos del gas de la risa u N₂O de Gardner Quincy Colton en Hartford, Connecticut, observó como uno de los que inhalaban este gas se golpeó y lastimo una pierna sin haber sentido dolor. Hasta enero de 1845, es decir, en el curso de muy pocas semanas, lo emplea de catorce a quince veces. Obtiene resultados satisfactorios en todos los casos menos en dos, en que no llegó a conseguir un estado de anestesia total.
1846	William T. G. Morton utiliza el dietiléter en una demostración pública para producir anestesia quirúrgica. Esta fue la primera demostración pública y premeditada con "letheon" (éter sulfúrico). El paciente fue Gilbert Abbot a quien se le extirpó sin dolor un tumor en cuello. Cerca de la silla de operaciones estaban los colegas de John Collins Warren: Hayward, doctor Gould, Townsend y Henry J. Bigelow. También se hallaron presentes Mason, Hijo de Warren, y los doctores de Salem, Parkmann y Pierson.
1847	Se populariza en Inglaterra el uso del cloroformo para anestesia quirúrgica. En enero se lleva a cabo la primera anestesia con éter en Alemania por J. F. Heyfelder. El 7 de febrero se realiza la primera cirugía bajo anestesia con "letheon" por F. I. Inozemtsev (Universidad de Moscú). F. Schub administra la primera anestesia con éter. Ludwik Bierkowski administra la primera anestesia general con éter en Polonia. Primera demostración del éter como anestésico inhalado en Holanda por A.C. van Woerden en Utrecht con un aparato especialmente construido por J. R. Seilberger. En marzo de ese año se llevó la primera cirugía bajo anestesia con éter. Se realiza la primera administración de anestesia en un conflicto bélico durante la guerra México-americana en Veracruz, México, por el cirujano militar Edward H. Barton, quien administró éter a un cargador alemán que

	accidentalmente se había disparado a sí mismo con un mosquete. También, en el mes de septiembre, y junto con los médicos Harney, Porter y Laub como asistentes y bajo el efecto anestésico del "leteón" se realizó una amputación de miembro inferior sin que el enfermo "moviera un músculo". En la primera batalla en Cerro Gordo, cerca de Xalapa, se administró anestesia a una docena de soldados heridos de la armada americana. Sucesivamente, los soldados mexicanos heridos en las batallas ocurridas en los alrededores de la ciudad de México fueron anestesiados por José Pablo Martínez del Río y Miguel Jiménez. John Snow publica su libro "Sobre la Inhalación del Vapor de Eter", en Londres. Escribió otro libro con observaciones clínicas, llamado "Sobre Cloroformo y Otros Anestésicos". Se describen las propiedades anestésicas del cloruro de etilo por Fluorens. El Dr. Diego de Argumosa administra la primera anestesia con éter en Madrid, España el 28 de enero, para drenar un absceso parotídeo. En Mérida, Yucatán, México, el Dr. José Matilde Sansores administra la primera anestesia con éter en este país, a un hombre para poder realizarle amputación de un miembro superior.
1862	El Dr. Moreno y Maíz preparó el acetato de cocaína con el que desarrollaría su posterior investigación, además realiza por primera vez el bloqueo de un nervio periférico por la infiltración de cocaína mediante una jeringa hipodérmica. Moreno y Maíz demostró el bloqueo sensorial por infiltración de un nervio periférico en ranas bramadoras. Lo mismo que haría en humanos James Steward Halsted en 1885; dándose así una sucesión lógica de eventos en el estrictamente histórico desarrollo racional de la anestesia local. LA ANESTESIA LOCAL QUE ENGENDRA, no serían menos interesantes, aunque se debieran a la acción local de difusión.
1868	Edmund W. Andrews introduce la administración de N ₂ O con O ₂ para dar anestesia quirúrgica. Describió la "anestesia por intervalos".
1884	Carl Koller utiliza la cocaína para producir anestesia tópica conjuntival.
1885	Halsted introduce el bloqueo nervioso y la anestesia por infiltración mediante inyección.
1887	Paul Bert, alumno de Claude Bernard, investiga la relación que tienen el

	efecto de concentración y la profundidad de la anestesia. Así como también el uso de oxígeno siempre acompañando al N ₂ O.
1900	En México, el Dr. Ramón Pardo Galíndez, médico del estado de Oaxaca, fue el primero en realizar una raquianalgia en la República Mexicana. Este procedimiento lo hizo en el Hospital de la Caridad en el estado de Oaxaca.
1903.	Fischer y Von Mering descubren el ácido dietil barbitúrico. Heinrich Braun sugiere el uso de adrenalina añadido a la cocaína, para disminuir los efectos tóxicos de la absorción del anestésico.
1908	Crile desarrolla la primera anestesia regional más una anestesia general "suave", llamándola anasociación.
1911	Se sintetiza el hexobarbital, primer barbitúrico endovenoso, por Fischer y Von Mering.
1919	McMechan funda la Sociedad Nacional de Investigación en Anestesia.
1925.	El estudiante de medicina mexicano Miguel García Marín inició durante su curso de farmacología sus experimentos con alcohol endovenoso como anestésico. Primero con gatos y luego con perros, pollos, pavos y, eventualmente, monos, llegó a determinar las dosis necesarias para sedación, anestesia superficial y profunda. Por mediación de uno de sus maestros, se le permitió aplicar su método a un prisionero que estaba en espera de la pena capital en el penal de Lecumberri, donde demostró el efecto analgésico y anestésico del etanol. En un gesto de gratitud por su colaboración, el juez perdonó la vida al condenado. Posteriormente, se le permitió probar su método en el Hospital Juárez de la ciudad de México, donde cirujanos notables certificaron su utilidad. En su tesis de licenciatura describió 53 anestесias, haciendo mención del efecto diurético del alcohol y de su acción sobre la función hepática, e hizo hincapié en la necesidad de tener una vía venosa disponible durante las intervenciones quirúrgicas. El Congreso mexicano subvencionó su viaje a Londres y París, donde hizo demostraciones, y a su regreso en 1931 se le otorgó una medalla en una ceremonia especial. Un año después, la Academia de Cirugía condenó su técnica, supuestamente por su alta incidencia de tromboflebitis.
1930	Fitch, Waters y Tatum introducen el pentobarbital como anestésico endovenoso.

	Sword describe el ciclo respiratorio anestésico, y el sistema de absorción de bióxido de carbono.
1934	Jackson y Cincinnati describen las propiedades anestésicas del tricloroetileno.
1934	Se funda la Sociedad Mexicana de Anestelistas con la colaboración de los primeros especialistas en este ramo, los Doctores. Juan White Morquecho, Benjamín Bandera, Antonio Colina Barranco, y Vicente García Olivera.
1941	El Dr. Vicente García Olivera organizó la primera clínica preoperatoria de anestesiología en México.
1943	Lofgren y Lundquist sintetizan la lidocaína.
1949	Daniel C. Moore mejora e impulsa la anestesia regional.
1957	A. F. Ekenstam prepara la bupivacaína anestésico local que produce un bloqueo reversible de la conducción de los impulsos nerviosos impidiendo la propagación de los potenciales de acción en los axones de las fibras nerviosas autónomas, sensitivas y motoras. Se introduce al uso clínico la mepivacaína anestésico local por Dhuner. V. K. Stoelting administra por primera vez el metohexital a un paciente.
1967	La anestesia transcutánea de la laringe (inyectando anestésico local a través de la membrana cricotiroidea y bloqueando bilateralmente el nervio laríngeo superior) fue descrita por J. A. Aldrete.
1975	Estela Melman Sztein y colaboradores presentaron su extensa experiencia con la anestesia caudal en recién nacidos e infantes, una técnica que hoy en día es utilizada universalmente.
1985	Se establece la Fundación de Seguridad Anestésica para el Paciente

4.1.2 DEFINICIÓN DE ANESTESIA

La palabra *anestesia* deriva del griego αναισθησια; que significa av: privación, y αισθησια: sentido, sentimiento; privación de la sensibilidad, insensible o sin sensación; es cualquier procedimiento que elimina la sensibilidad, generalmente dolorosa de una parte o de de todo el cuerpo, mediante el empleo de sustancias anestésicas.

Anestesia es un conjunto de procedimientos y medios de los que nos servimos para eliminar el dolor en las intervenciones

quirúrgicas, en algunas maniobras diagnósticas o en diversas acciones terapéuticas e incluso, excepcionalmente en la eutanasia (**Orden, 1994**).

4.1.3 CLASIFICACIÓN DE LA ANESTESIA

Podemos agrupar los diferentes tipos de anestesia en dos grandes grupos. El primero incluye la anestesia local-regional, en la que el animal pertenecerá despierto y con sólo parte de su cuerpo protegido contra el dolor, y el segundo, la anestesia general, en la que el animal tendrá una pérdida general de la conciencia (**Gonzalo M, 1994**).

ANESTESIA LOCAL-REGIONAL

- Aplicación tópica
- Infiltración
- Bloqueos nerviosos (bloqueo espinal)

ANESTESIA GENERAL

- Por agentes fijos (Anestesia intravenosa)

- Disociativa

- Por agentes volátiles (anestesia inhalatoria)

Según la vía:

- Inhalatoria
- Subcutánea
- Intramuscular
- Intravenosa
- Intraperitoneal
- Oral
- Rectal

4.1.3.1 ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales bloquean reversiblemente la conducción del nervio cerca de su sitio de administración, produciendo la pérdida temporal de sensación en un área limitada. La conducción del impulso es bloqueada por una disminución de la permeabilidad de la membrana de la célula a los iones de sodio (Na^{++}), posiblemente compitiendo con los sitios de calcio (Ca^{++}) que controlan la permeabilidad del sodio. Este cambio en permeabilidad da lugar a la despolarización disminuida y a un umbral creciente de la excitabilidad que evita en última instancia que el potencial de acción se forme. **(Mary, 2007).**

En altas dosis, la mayor parte de los estos anestésicos bloquean la transmisión neuromuscular, en dosis más pequeñas, potencian el bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares tanto despolarizantes como no despolarizantes.

En bajas dosis deprimen la potenciación postetánica y se cree que esto se debe a un efecto neuronal previo a la sinapsis. Con dosis más altas bloquean las contracciones musculares inducidas por la acetilcolina. Este efecto de estabilización es el resultado del bloqueo de los conductos iónicos ligados a los receptores nicotínicos. **(Katzung 2002).**

Estos anestésicos son utilizados por infiltración y bloqueo nervioso. Debido a la variación en la absorción sistémica, la toxicidad, la elección del anestésico local y la concentración depende del procedimiento pronosticado. La anestesia por infiltración se utiliza a menudo para los procedimientos quirúrgicos menores. La anestesia por bloqueo nervioso se utiliza para procedimientos quirúrgicos y para el manejo del dolor. **(Windle, 2007).**

Los agentes anestésicos locales pueden usarse para la infiltración regional de un sitio quirúrgico, para el bloqueo de un campo, el bloqueo nervioso y anestesia epidurales y medulares. La rapidez de penetración en los tejidos varía enormemente, esto afecta directamente a la velocidad del bloqueo nervioso, y a la rapidez de inicio y recuperación de la anestesia. Algunos, pueden estar unidos a ésteres, hidrolizándose rápidamente por la colinesterasa plasmática, por lo que su tiempo de vida media se acorta. **(Cox, 2003).**

Se pueden dividir en dos grupos de acuerdo a su estructura química; amidas y ésteres, lo cual depende del tipo de enlace químico que posea la molécula.

Estas moléculas, están formadas por una parte aromática unida por un éster o una amida a una cadena lateral básica. Son bases débiles, que se ionizan a pH fisiológico aunque no de forma completa, circunstancia fundamental para a la capacidad de penetrar la vaina nerviosa y la membrana del axón, por lo que los derivados cuaternarios que se ionizan de forma completa independientemente del pH son ineficaces como anestésicos locales **(Tisien, 1995).**

Los compuestos que tienen ésteres suelen activarse en el plasma y en los tejidos por esterasas no específicas. Las amidas son más estables y estos fármacos tienen en general, una semivida plasmática más larga. **(Matgie, 1998).**

Bloquean el inicio y la propagación de los potenciales de acción, bloqueando así mismo, los canales del Na^+ **(Ragsdale, 1994).**

Los medicamentos derivados del grupo amida son bupivacaína, dibucaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína y prilocaína. Los derivados de ésteres son cloroprocaina, piperocaína, procaina, y tetracaína.

El enlace amida o éster afecta a determinadas propiedades farmacológicas como la duración del efecto, la cual, con estos agentes puede considerarse como un determinante tóxico.

Algunos como la lidocaína, la procaína, la bupivacaína y la tetracaína, pueden usarse para bloquear el inervación de una región limitada para el desempeño de procedimientos menores o rápidos. La anestesia local es también frecuentemente utilizada como complemento a varios agentes sedativos e hipnóticos durante procedimientos prolongados e invasivos-, tal como una cesárea. **(Green, 1982; Elmore, 1981; Kero, Thomasson y Soppi, 1981; Gray y McDonell, 1986).**

4.1.3.2 ANESTÉSICOS GENERALES

Los sedativos, analgésicos y anestésicos generales deben utilizarse para el control del dolor y de la angustia. Estos agentes administrados por inhalación o de forma parenteral son depresores del SNC reprimen los SR y SCV, alteran los gases de la sangre, disminuyen el metabolismo así como la temperatura corporal y alteran la perfusión de los tejidos, también pueden producir cambios histopatológicos que producen diversos grados de analgesia, depresión de la conciencia, relajación del músculo esquelético o reducción de la actividad refleja. Son anestésicos potentes, que por lo general se administran por vía intravenosa, producen pérdida de la conciencia en términos de segundos y permiten una recuperación placentera. **(Bennelt, 1994)**

En este tipo de anestesia, las sustancias gaseosas o intravenosas alcanzan la depresión neurológica central. **(Rodgers, 2000)**

Estos anestésicos producen, de una manera controlable, la pérdida de sentido y una ausencia de la respuesta a los estímulos nocivos. Esta inconsciencia, analgesia y relajación del músculo deben ser suficientes para permitir el llevar a cabo procedimientos quirúrgicos. **(Anestesia y Analgesia, 2006).**

Los agentes anestésicos afectan frecuentemente los sistemas cardiovascular, respiratorio y termorregulador, además del (SNC). Por lo tanto, es conveniente mantener dentro de los límites fisiológicos normales la circulación, la función respiratoria y la temperatura de cuerpo del sujeto anestesiado **(Parker y Adams, 1978)**. La intubación endotraqueal asegura que las vías respiratorias queden libres y no obstruidas.

Puede ocurrir hipotermia durante la exposición a gases anestésicos y durante la cirugía intra-abdominal, particularmente en animales pequeños. Esta puede resultar en la muerte o en una recuperación mucho más prolongada de la anestesia. El grado de hipotermia puede ser reducido si se coloca el animal sobre un colchón calentado con agua u otro dispositivo que ayude a mantener el calor del cuerpo **(Muir y Hubbell, 1989; Lumb y Jones, 1984; Flecknell, 1987)**.

4.1.3.3 ETAPAS DE LA ANESTESIA GENERAL

La anestesia general está dividida en etapas y planos. **(Marilyn, 2003).**

ETAPA I: ETAPA DE ANALGESIA

Se caracteriza por la inducción de un estado de analgesia ligero no apto para la cirugía **(Sumano, 2006)**. Al principio, el paciente experimenta analgesia sin amnesia. Al final de la etapa I sobrevienen analgesia y amnesia. **(Katzung, 2005)**.

ETAPA II : ETAPA DE EXCITACIÓN

Se inicia al perderse la conciencia por acción del anestésico sobre la posición cortical **(Sumano, 2006)** Durante esta etapa, con frecuencia el individuo parece estar delirante y excitado, pero definitivamente se encuentra amnésico. La respiración es irregular tanto en volumen como en frecuencia, el paciente puede forcejear y algunas veces se vuelve incontinente. Por estas razones, se busca limitar la duración y severidad de esta etapa, la cual termina con el restablecimiento de la respiración regular. **.(Katzung, 2005).**

ETAPA III : ETAPA DE ANALGESIA QUIRÚRGICA.

Se caracteriza por inconciencia con pérdida progresiva de los reflejos. Se acentúa la relajación muscular por la acción sobre los centros espinales, y la respiración se torna más lenta y regular. Los reflejos deglutorio y emético se pierden **(Sumano, 2006)**.

Esta etapa comienza con la recurrencia de la respiración regular y se extiende hasta la interrupción completa de la respiración espontánea. **.(Katzung, 2005).**

Plano 1 - La respiración es regular y las pupilas son estrechas.

Plano 2 - La respiración es regular pero más baja. Los globos oculares son fijos (central) y la pupila está en dilatación media. Hay una pérdida de los reflejos córneos, viscerales, y laríngeos. Hay relajación muscular generalizada.

Plano 3 - Se incorpora a este plano cuando existe retraso progresivo del músculo intercostal, en el cual el movimiento diafragmático precede a la acción de los intercostales. Termina con la cesación del movimiento del intercostal. La pupila se dilata moderada y se pierde todo el tono del músculo (excepto el diafragmático).

Plano 4 – Se observa parálisis completa del intercostal y la respiración es diafragmática, la respiración es corta y de jadeo.

ETAPA IV : ETAPA DE DEPRESIÓN MODULAR

Esta etapa incluye la depresión grave del centro vasomotor en la médula espinal y del centro respiratorio **(Katzung, 2005)**. El corazón continúa latiendo sólo por un corto periodo. Las mucosas están pálidas y las pupilas muy dilatadas. Los esfínteres urinarios y anal se relajan. Sin apoyo circulatorio completo, rápidamente sobreviene la muerte. **(William, 1984)**

Comienza con parálisis respiratoria y progresa rápidamente a la falta de circulación. **(Anestesia y Analgesia 2006)**

4.1.4 METODOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

Según su vía de administración: **(Adams, 2001)**

- Tópica
 - a. Cutánea
 - b. Membrana mucosas
- Inyectable
 - c. Intravenosa
 - d. Subcutánea

- e. Intramuscular
- f. intraperitoneal
- g. Intraósea
- Sistema gastrointestinal
 - h. Oral
 - i. Rectal
- Sistema respiratorio (inhalación)
- Anestesia disociativa

La anestesia general se lleva a cabo por medio de dos métodos básicos: inyección e inhalación. Es generalmente preferible administrar los agentes inyectables por la vía intravenosa (I.V.); sin embargo, las técnicas intraperitoneal (I.P.), subcutánea (S.C.) o intramuscular (I.M) son algunas veces necesarias o hasta preferibles. Una de las ventajas de los agentes anestésicos inyectables es su fácil administración y no se requiere de un equipo sofisticado. La desventaja del uso por este método es que, el fármaco, una vez aplicado, se mantiene dentro del organismo hasta que sea metabolizado o excretado. **(Marilyn, 2003).**

Los agentes anestésicos inhalados son sustancias volátiles empleadas en procedimientos quirúrgicos para aumentar el umbral de sensibilidad al dolor y eliminar el estado de vigilia. En este caso la única vía relevante como modo de entrada al organismo es por inhalación, aunque existen otras como la digestiva, piel y mucosas. **(Protocolos de vigilancia sanitaria específica 2001)**

La relación logaritmo dosis- respuesta se puede linealizar haciendo una transformación de la respuesta. A la respuesta transformada se le llama en general metámero. Utilizando regresión lineal con estos metámeros, es posible determinar las dosis que

producen cualquier porcentaje de respuesta (%K) y a la dosis que lo produce, se le conoce como dosis efectiva K o DE_K . **(FEUM, 2000)**

4.1.4.1 ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS

Este tipo de anestésicos producen un estado de inmovilización física que se caracteriza por la rigidez muscular y por la disociación de la mente frente al ambiente externo. Los ojos quedan abiertos. Varios reflejos quedan intactos, incluyendo los reflejos laringeos, de parpadeo y la respiración se mantiene normal. A menudo, ocurre un aumento de la frecuencia cardíaca de la tensión arterial y de la presión intracraneal. Se recomienda su combinación con un tranquilizante, en la mayoría de las especies, para incrementar la analgesia y reducir el tono muscular **(Flecknell, 1987; Green, 1982)**.

A continuación se describen brevemente algunos de los anestésicos disociativos utilizados en forma de inyectable:

HIDROCLORURO DE KETAMINA

Este es el anestésico más ampliamente usado de este grupo. La profundidad de la anestesia depende de la dosis administrada. Los efectos secundarios incluyen una fuerte salivación, que puede controlarse con un preanestésico como la atropina **(Flecknell, 1987)**; también, hay una tendencia a presentarse convulsiones y una recuperación caracterizada por la excitación, desorientación y alucinaciones, que pueden ser controladas por tranquilizantes o barbitúricos **(Lumb y Jones, 1984)**. Se debe controlar estímulos sensoriales (ruido, intensidad de la luz, etc.)

En estudios realizados tras la administración repetida de Ketamina en ratas preñadas se observó que en las crías existe un aumento en la muerte neuronal en áreas múltiples del cerebro así mismo se ha visto una disminución significativa en el peso del animal. **(Hayashi, 2002)**

TILETAMINA

Este fármaco es muy parecido a la ketamina, su efecto es más durable y potente; por lo tanto, se debe administrar en dosis reducidas. Se vende usualmente en combinación con el tranquilizante zolazepam (Telazol^{md}), que mejora la relajación muscular, el efecto de depresión sobre el sistema nervioso central (SNC) y la recuperación de la anestesia, también previene las crisis provocadas por la tiletamina. La combinación tiletamina/zolazepam ha resultado útil en ratas, pero no en ratones **(Hrapkiewicz, 1989)**. La tiletamina es nefrotóxica en conejos **(Brammer, 1991; Doerning, 1992)**.

BARBITÚRICOS

Los barbitúricos difieren de los tranquilizantes y de los opiáceos en el sentido de que un incremento progresivo de la dosis aumenta la depresión, hasta alcanzar un estado de anestesia general. No tienen efectos analgésicos; su uso primario es la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia general. Los barbitúricos son potentes depresivos respiratorios, tienen efectos variables sobre el SCV. **(Green, 1982)**. Los barbitúricos se agrupan según su tiempo de acción como de larga duración (fenobarbital), de corta o media duración (pentobarbital) y de duración ultra-corta (tiopental, tiamilal, metohexital) **(McLaughlin, 1988)**. Los agentes que generalmente se usan para la anestesia son los de corta y de ultra-corta duración. La duración de la anestesia varía mucho con respecto a la especie animal a utilizar. Sin embargo, en general, los barbitúricos de duración media producen una anestesia de aproximadamente 2-3 horas y los de duración ultra-corta, de 10 a 20 minutos **(McLaughlin, 1988)**.

Sin embargo, hay variaciones extremas en la dosis/respuesta y la duración del efecto de barbitúricos dentro y entre especies (**Olson, 1986; Green, 1982; McLaughlin, 1988**). Por ejemplo en el caso de los ratones toman casi el doble del tiempo para recuperarse de la anestesia sobre una cama de madera dura que sobre una cama de madera blanda, y los ratones machos duermen más tiempo que las hembras (**McLaughlin, 1988**).

Los barbitúricos deberían ser administrados por vía intravenosa, lentamente, hasta llegar al efecto deseado. Las otras vías de administración son mucho menos satisfactorias, ya que es más difícil evaluar la dosis adecuada y que los efectos anestésicos son menos predecibles. Todos los barbitúricos pueden ocasionar necrosis de la piel si están accidentalmente inyectados perivascularmente (**McLaughlin, 1988**).

Aunque, los barbitúricos son ampliamente utilizados, generalmente no son una buena elección para la anestesia general, debido a su efecto analgésico débil, a sus efectos cardiovasculares profundos, a su alta mortalidad y a numerosos factores externos que pueden afectar la dosis/respuesta y el tiempo de sueño. Se puede obtener una anestesia adecuada por la combinación de un barbitúrico con un tranquilizante, un sedativo o un opiáceo. (**Olson, 1986; Lumb, 1984; McLaughlin, 1988**).

CLORALOSE

La cloralose puede usarse para **experimentaciones sin supervivencia**, que requieren una anestesia prolongada y una **interferencia quirúrgica mínima** (**Flecknell, 1987; Holzgrefe, 1987**). Existe un desacuerdo a saber si la cloralose es un verdadero anestésico o un hipnótico con poca acción analgésica. Se usa

principalmente para estudios fisiológicos, para conservar los reflejos vagales y centrales, o para preservar las funciones miocárdicas en estudios cardiovasculares agudos. Aunque se considera generalmente que la cloralose no tiene aplicaciones en experimentos con supervivencia o en medicina veterinaria clínica **(Lumb y Jones, 1984)**.

URETAN O URETANO

El uretano produce largo períodos de anestesia, tiene un amplio margen de seguridad así como poco efecto sobre la respiración y la presión arterial. Produce una analgesia suficiente para permitir manipulaciones quirúrgicas **(Flecknell, 1987)**. Sin embargo, este fármaco se debe manejar con extremo cuidado, ya que se considera como citotóxica, carcinógena e inmunosupresora. También, ocasiona cambios profundos en la función gastrointestinal, puede estimular al hipotálamo y a la pituitaria **(Olson, 1985)**.

SAFFAN^{md}

El Saffan^{md} es una combinación de dos esteroides, disueltos en un surfactante, para hacerlo soluble. Se administra por IV o IM, aunque los resultados obtenidos empleando esta última vía son más imprevisibles. La relajación muscular es buena y la recuperación es rápida. Se metaboliza rápidamente y es un excelente agente para el mantenimiento de una anestesia de larga duración **(Flecknell, 1987)**.

TRIBOMOETANOL (AVERTIN)

En roedores, se administra intraperitonealmente **(Green, 1982)**, teniendo como resultando una buena relajación muscular con depresión respiratoria y cardiovascular moderadas **(Flecknell, 1987; Green, 1982)**. Sin embargo, la mortalidad post-operatoria es alta, debido a adhesiones peritoneales; aún cuando se usa una solución recién preparada. **(Green, 1982; Norris y Turner, 1983)**.

ANTAGONISTAS ANESTÉSICOS NO-ESPECÍFICOS

Varios agentes tienen la capacidad de neutralizar muchos de los efectos de los anestésicos no-opiáceos, mediante sus propiedades antagonistas específicas.

A continuación se describen algunos antagonistas de estos anestésicos:

YOHIMBINA

Este agente bloquea los receptores alfa-2-adrenérgicos y antagoniza parcialmente los barbitúricos, la xylazina, la ketamina, las benzodiazepinas y las fenotiazinas **(Fowler, 1986; Lumb y Jones, 1984)**.

4-AMINOPIRIDINA (4-AP)

El 4-AP, antagoniza parcialmente a la xylazina, a la ketamina y a los barbitúricos. La yohimbina y el 4-AP son frecuentemente combinados para neutralizar más eficientemente los efectos de los anéstesicos. **(Lumb y Jones, 1984)**.

DOXAPRAM

Este compuesto es un estimulante respiratorio y no un agente neutralizante *per se*. Sin embargo, se ha usado para neutralizar parcialmente la depresión respiratoria producida por la anestesia con barbitúricos en perros **(Hatch, 1986)**.

4.1.4.2 ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

Los anestésicos por inhalación tienen la ventaja de requerir una desintoxicación mínima por el organismo, ya que se encuentran dentro de los pulmones, en donde el nivel de anestesia puede ser fácil y rápidamente controlado. Sin embargo, su uso requiere un equipo especializado para su administración y un control constante del paciente **(Stimpfel y Gershey, 1991)**. Algunos de estos anestésicos son explosivos, inflamables o irritantes para los tejidos y las mucosas. La exposición crónica a algunos de estos anestésicos es peligrosa para la salud del personal de las salas de cirugía **(Lumb y Jones, 1984)**.

En este tipo de agentes la velocidad de inducción de la anestesia y la recuperación dependen de la solubilidad del anestésico en la sangre. Por ejemplo, en el caso de anestésicos altamente solubles como el metoxiflurano, alcanza lentamente el equilibrio en la sangre; por lo tanto, la inducción de la anestesia y la recuperación se prolongan. En cambio para los anestésicos insolubles como el halotano alcanzan rápidamente el equilibrio, facilitando el control de la profundidad de la anestesia, pero también incrementando los riesgos de una rápida sobredosis **(Flecknell, 1987)**.

Con respecto al equipo que se necesita para la aplicación de este tipo de anestesia se requiere de:

- 1.- Un vaporizador para anestésicos volátiles;
- 2.- Una fuente de un gas vector (generalmente oxígeno o aire);
- 3.- Un sistema respirador con el cual se respira la mezcla anestésica;
- 4.- Una máscara o un tubo endotraqueal conectado al sistema respirador **(Sedgwick y Jahn, 1980; Gilroy, 1981)**.

Existen algunas excepciones que serán discutidas más adelante.

En el caso de pequeñas especies de animales de laboratorio existen varios sistemas sencillos para poder administrar este tipo de anestésicos. **(Dudley, 1975; Skartvedt y Lyon, 1972; Rich, 1990; Olson, 1986b; Levy, 1980; Mulder y Hauser, 1984)**.

Así mismo, para la administración de estos agentes anestésicos se deben tomar precauciones, como un sistema de evacuación de gases, para evitar la exposición innecesaria del personal a gases anestésicos volátiles **(Muir y Hubbell, 1989)**. Ya que en diversas publicaciones especializadas sobre anestesia en animales de laboratorio informan sobre los riesgos para las personas expuestas por períodos largos y repetidos a bajas concentraciones de halotano (toxicidad hepatocelular), de metoxiflurano (toxicidad renal), de protóxido de nitrógeno (enfermedad neurológica y anemia perniciosa) y a la ingestión crónica de cloroformo (tumores renales y hepáticas en roedores) **(Rettig, 1987; Stimpfel y Gershey, 1991)**. Los gases de expiración deben ser evacuados al exterior o adsorbidos en carbón activado **(Mitchell, 1976)**.

AGENTES VOLÁTILES CON BASE DE ÉTER

ÉTER DIETÍLICO

Agente altamente volátil, de potencia relativamente baja y con un amplio margen de seguridad. El éter produce una buena analgesia y relajación muscular, pero es muy irritante para las mucosas. Como sus vapores son altamente explosivos, se debe tener un cuidado extremo en su uso y almacenaje. Debido al riesgo de explosión, no se recomienda el uso del éter, ya que actualmente, existen excelentes alternativas **(Flecknell, 1987; Stimpfel y Gershey, 1991)**.

METOXIFLURANO (METOFAN)

Es un anestésico con base de éter, altamente soluble y muy potente. A causa de su baja volatilidad, puede usarse sin riesgo para la inducción con cámaras anestésicas así como para el mantenimiento de la anestesia con un cono nasal. El metoxiflurano produce depresión respiratoria y cardiovascular, pero menos que el halotano a profundidades comparables de anestesia. También, ocurre una sensibilización en el miocardio, pero no tan severa como con halotano. La analgesia y relajación muscular son buenas, no es irritante ni explosivo en concentraciones anestésicas. **(Stimpfel y Gershey, 1991)**.

ENFLURANO

Este tipo de compuesto provoca una inducción y una recuperación rápida de la anestesia. Provee niveles moderados de analgesia así como de relajación muscular, la cual disminuye con el incremento de concentración del anestésico. El enflurano produce una depresión de las funciones respiratorias y del miocardio **(Short, 1987)**. Se elimina en su mayor parte por medio de los pulmones. Al

contrario del halotano, esta sustancia es escasamente metabolizada por el hígado, lo que puede ofrecer algunas ventajas experimentales; de otra manera, hay poca diferencia entre el enflurano y el halotano desde el punto de vista de la eficacia **(Flecknell, 1987)**. El enflurano es de costo elevado y requiere un vaporizador especial.

ISOFLURANO

El isoflurano es menos potente que el halotano o el metoxilurano. Es relativamente insoluble, lo que permite una inducción y una recuperación rápidas. Puede usarse en los vaporizadores del halotano, siempre y cuando hayan sido recalibrados. Produce una depresión respiratoria más importante que el halotano, pero una depresión cardiovascular intrascendente **(Flecknell, 1987)**. Hay muy poca sensibilización del miocardio a las catecolaminas. De hecho, el isoflurano tiene el mayor margen de seguridad para el sistema cardiovascular de todos los anestésicos por inhalación. El isoflurano produce una mejor relajación muscular que el halotano, pero tiene menos propiedades analgésicas. **(Flecknell, 1987)**. Este anestésico tiene un olor agrio que puede causar que el animal retenga su respiración durante la inducción. No se tiene información con respecto a toxicidad **(Raper, 1987)**.

Este anestésico inhalado desarrolla cambios neurodegenerativos en áreas múltiples del cerebro asociadas a una deficiencia en aprendizaje y memorización, en ratas recién nacidas.

(Jevtovic, 2003).

HIDROCARBUROS HALOGENADOS

HALOTANO

Es un hidrocarburo halogenado altamente potente y volátil. Se debe usar únicamente con un vaporizador de precisión finamente calibrado. Dependiendo de la dosis, produce hipotensión y depresión del sistema cardiopulmonar **(Flecknell, 1987)**. Ocasiona una depresión directa del miocardio y una sensibilización a las catecolaminas circulantes. El halotano produce una analgesia razonable y una relajación muscular adecuada. Los vapores no son explosivos e irritantes, pero pueden ser hepatotóxicos para el hombre **(Lumb y Jones, 1984)**.

OTROS AGENTES

PROTÓXIDO DE NITRÓGENO

Como anestésico es poco eficaz. En casi todas las especies animales, no permite inducir un estado de anestesia general ni de inconsciencia **(Flecknell, 1987; Mahmoudi, 1989)**. Como tiene efectos mínimos sobre el sistema cardiopulmonar, puede usarse para reducir la concentración requerida de otros agentes, reduciendo así el grado de depresión a una profundidad particular de la anestesia **(Flecknell, 1987)**. Tiene algunas propiedades analgésicas en los animales; sin embargo, su potencia es menos de la mitad que en los humanos **(Short, 1987)**. Inmediatamente siguiendo la administración del protóxido de nitrógeno, se debe administrar al animal oxígeno puro para impedir la hipoxia causada por la difusión rápida del gas en el organismo **(Flecknell, 1987; Short, 1987)**. Se recomienda no utilizar este agente ya que puede presentar numerosos peligros ocupacionales. **(Stimpfel, 1991)**.

Aunado a los anestésicos es necesario contemplar otro tipo de sustancias que permitan mantener y llegar a la anestesia y evitar efectos adversos, dentro de estos agentes tenemos a los relajantes musculares.

4.1.4.3 RELAJANTES MUSCULARES

GLICERIL DE GUAYACOL.

El gliceril de guayacol (guaifenesina) es un relajante muscular que actúa sobre el SNC. Como este agente tiene poco efecto sobre el diafragma, produce una relajación muscular sin parálisis respiratoria. Produce un estado de sedación y de hipnosis; sin embargo, hay desacuerdos sobre el grado de analgesia que produce. La guaifenesina es más frecuentemente usada como parte de la técnica de inducción con animales domésticos grandes. Es útil en combinación con tiobarbitúricos para cirugías cortas y para intubación previa a la administración de un anestésico por inhalación (**Lumb y Jones, 1984**). La guaifenesina también ha sido agregada a la ketamina y a la xylazina para producir una anestesia efectiva en, perros y cerdos, con depresión cardiovascular y respiratoria mínimas. Esta misma combinación también, ha sido usada en infusión continua para la anestesia prolongada en gatos (**Brown, 1991**).

4.1.4.4 AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

El uso de agentes bloqueadores neuromusculares anula algunas de las señales usadas para evaluar de la profundidad de la anestesia. Las funciones del sistema nervioso autónomo permanecen intactas con los agentes más recientes (atracurio; compuesto de amonio cuaternario, bloqueador neuromuscular no despolarizante de acción intermedia, vecuronio o bromuro de vecuronio; bloqueador

neuromuscular competitivo no despolarizante). Por lo tanto, un aumento del ritmo cardíaco y de la presión arterial puede indicar la percepción de dolor. Como los músculos respiratorios están paralizados, se debe utilizar un respirador artificial. Si un agente bloqueador neuromuscular es un componente de un protocolo anestésico, es sumamente importante que tenga a su disposición el equipo apropiado así como a personal.

La succinilcolina (un agente depolarizante), el curare, el pancuronio, la gallamina, el atracurio y el vecuronio (agentes no-depolarizantes) son agentes bloqueadores neuromusculares que actúan periféricamente a los empalmes neuromusculares. Las anticolinesterasas tales como la neostigmina, la piridostigmina y el edrofonio son antagónicos a los agentes no-depolarizantes, pero son ineficaces contra los agentes depolarizantes **(Lumb y Jones, 1984)**. Los agentes bloqueadores neuromusculares se usan como complementos a los anestésicos generales cuando se requiere una relajación muscular profunda. Como estos agentes producen solamente una parálisis motora y no presentan efectos de sedación o de analgesia, se prohíbe su uso en animales conscientes.

4.1.5 USOS PRINCIPALES:

Los anestésicos locales se emplean en procedimientos quirúrgicos menores (biopsia). Proporciona anestesia regional, incluyendo anestesia raquídea, caudal y epidural (ligadura de conductos uterinos o cierre de hernias).

Los anestésicos generales parenterales producen anestesia antes de iniciar la administración de anestésicos inhalados. También, se emplean solos o para procedimientos cortos y rápidos o para anestesia basal.

4.2 ANIMALES DE LABORATORIO

Desde Hipócrates y Galeno, hasta nuestros días, se han utilizado los animales para la investigación científica como método indirecto.

Hoy en día, la necesidad de usar animales en la experimentación científica, es tan grande y de tanta trascendencia que, sin ellos, las respuestas obtenidas a diversas condiciones, no sería posible conocer verdaderos y fundamentales hechos, sin lesionar la ética experimental, y el progreso científico en diversos campos, los cuales quedarían frenados o incluso detenidos en algunos casos.

El investigador que necesita utilizar animales de laboratorio, tienen que confiar a otro especialista las circunstancias, garantías, condiciones y características del material biológico a utilizar, pero con absoluta seguridad, ya que de otro modo se podrían cuestionar los

resultados obtenidos, la metodología experimental y las deducciones científicas que se tratan de obtener.

En la actualidad, la producción de animales de laboratorio y su manejo es una auténtica ciencia. La ciencia de los animales de laboratorio adquiere su categoría internacional con la creación, en 1957, del “International Comitee on Laboratory Animals” (ICLA).

No hay que olvidar en ningún momento que también sufren y padecen cómo los seres humanos y por ello tienen sus derechos que siempre procuramos respetar. **(Flecknell P.A. 1998).**

La anestesia de pequeños mamíferos es en general difícil de realizar. Algunos problemas prácticos se deben al reducido tamaño de estos animales, a su fisiología digestiva especial, a su sensibilidad a determinadas sustancias anestésicas y a su predisposición a la hipotermia peri y posquirúrgica. **(Didier Boussarie, 2003).**

En relación a la técnica anestésica, ésta engloba no sólo el período en el que le animal esta anestesiado sino los preparativos que tiendan a reducir el riesgo de ésta (preanestesia), y las consecuencias inmediatas de la misma y su relación con el procedimiento realizado (recuperación anestésica y postoperatorio). El objetivo de la anestesia del animal de laboratorio es evitar que el procedimiento quirúrgico en un modelo experimental pueda ser doloroso o incómodo para el animal, proporcionando un medio éticamente humanitario que reduzca al mínimo el sufrimiento físico y psíquico del mismo. **(Soriano, 2007).**

Los animales han ocupado un lugar predominante en los descubrimientos médicos que le han proporcionado a más de 70 científicos de todo el mundo el Premio Nobel en Medicina y Fisiología,

desde 1901 hasta la fecha (*American Association for Laboratory Animal Science*).

A manera de ejemplo, entre estos importantes descubrimientos mencionaremos los siguientes, sin restarle méritos e importancia a los no mencionados:

- El descubrimiento del ciclo de la malaria por Ross, en 1902, utilizando palomas como biomodelo experimental.
- Theiler, en 1951, desarrolló la vacuna contra la fiebre amarilla utilizando primates y ratones.
- De Duve, Palade y Claude descubrieron, en 1974, la organización funcional y estructural de la célula utilizando pollos, cobayos y ratas.
- Murria y Tomas, en 1990, utilizando perros, mejoraron la aplicación de técnicas para los trasplantes de órganos.
- Lauterbur y Mansfield descubrieron, en 2003, aspectos esenciales en el uso de la Resonancia Magnética nuclear (MRI) utilizando almejas, ranas, ratas, ratones, perros, cerdos y primates no humanos.

Es determinante lograr un equilibrio entre el eficiente uso de los animales, desde el punto de vista experimental y sus resultados, y los conceptos éticos que debemos aplicar durante la experimentación, la docencia y el control de medicamentos. **(Fernández, 2007)**

CAPÍTULO 5

DESARROLLO DEL TEMA

5.1 CARACTERISTICAS DEL SUJETO DE EXPERIMENTACION

5.1.1 EL SUJETO DE EXPERIMENTACIÓN

El factor individual más importante que puede reducir los riesgos asociados con la anestesia es el uso de animales sanos

Las especies de laboratorio son susceptibles de padecer una gran cantidad de enfermedades, cuando sea posible deben obtenerse animales de un nivel de salud definido como SPF (Libres de patógenos específicos), genotobióticos, etc; y por ello se impone una valoración clínica previa a la administración de fármacos anestésicos (**García , 1994**)

5.1.2 CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO

El mantenimiento, reproducción y uso de animales con fines de investigación científica, pruebas de control y enseñanza deben hacerse conforme a:

- a) Un Plan Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio que defina las líneas de autoridad y responsabilidad.
- b) Una Comisión de Bioética para Investigación con Animales que se desempeñe conforme a los lineamientos establecidos por la comunidad científica.
- c) Procedimientos de evaluación, cuidado médico veterinario apropiado, un programa de salud ocupacional, prácticas aceptables de crianza animal y el mantenimiento adecuado de las instalaciones que alojan animales.

5.1.3 ACLIMATACIÓN

Los animales deben tenerse al menos una semana y de preferencia 14 días antes de su uso, para dejar un período de tiempo apropiado para la aclimatación al nuevo ambiente.

Durante este período, desaparecerán los cambios metabólicos y hormonales producidos por el estrés del transporte, pudiéndose evidenciar en el animal cualquier signo de salud o enfermedad. El personal encargado del cuidado de los animales tendrá la oportunidad de familiarizarse con el comportamiento y las peculiaridades del grupo de animales y se podrá comenzar a registrar el peso vivo, la velocidad de crecimiento y los consumos de agua y comida **(Fleconell, 1998)**.

5.1.4 EXPLORACIÓN CLÍNICA

Esta valoración previa debe ser llevada a cabo por personal familiarizado con la especie animal en cuestión, para determinar cambios en el patrón respiratorio o cambios del color de las membranas y mucosas. La presencia de secreciones nasales, oculares o alrededor de la zona perineal puede ser indicativa de algún proceso patológico. Es de gran ayuda el control del consumo de agua y alimento unos días antes a la realización del experimento. Ello facilitara también la valoración del estado general en el periodo post operatorio. **(Fleconell, 1998)**.

5.1.5 AYUNO PRE-OPERATORIO

Aunque en algunas especies se recomienda el ayuno como parte del protocolo preoperatorio, éste no es necesario en rata, ratón y conejo puesto que el riesgo de vómito durante la inducción anestésica no existe en estas especies.

A todos los animales se les debe proporcionar agua de bebida hasta aproximadamente 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, para permitir tanto una precisa dosificación de los fármacos como la valoración de una posible pérdida de peso después de la operación. **(Fleconell, 1998).**

5.2 MEDICACIÓN PRE-ANETÉSICA

Los objetivos de la administración de medicación pre-anestésica son:

1. Reducir el recelo y el miedo, ayudar a una inducción anestésica sin estrés.
 2. Reducir la cantidad de otros agentes anestésicos para inducir anestesia general, con lo que se reduce los efectos secundarios no deseables de estos agentes.
 3. Proporcionar una inducción anestésica más suave.
 4. Proporcionar una recuperación más suave de la anestesia.
 5. Reducir el volumen salival y bronquial que podrían bloquear las vías aéreas.
 6. Bloquear el reflejo vaso-vagal (el reflejo que disminuye la frecuencia cardiaca).
 7. Reducir el dolor antes e inmediatamente después de la operación.
- (Fleconell, 1998).**

Junto con el uso de fármacos, la manipulación experta y cuidadosa de los animales de laboratorio es parte esencial de un manejo pre-anestésico humanitario. La selección de un protocolo de fármacos pre-anestésicos dependerá de la especie animal que se va anestesiar, los agentes anestésicos a utilizar, los requerimientos particulares del experimento y las preferencias personales del anestesista.

A continuación se muestran los efectos de los principales grupos de fármacos utilizados como pre-anestésicos (Tabla 2).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA MEDICACIÓN PRE-ANESTÉSICA. (Flecknell P, 1998)

FÁRMACO	EFFECTOS
ANTICOLINÉRGICOS ATROPINA GLICOPIRROLATO	Deseable: incluyen la reducción de la secreción salivar y bronquial que pueden ocluir parcialmente las vías aéreas, la atropina protege el corazón de la inhibición vagal, también, puede usarse para corregir una bradicardia causada por opiodes como el fentanilo. Indeseable: incluyen el aumento de la frecuencia cardiaca por lo que no se recomienda su uso si la frecuencia cardiaca esta ya elevada o si es probable que se produzca taquicardia.
TRANQUILIZANTES Y SEDANTES FENOTIACINAS CLORPROMACINA, ACEPROMACINA PROMACINA	Deseable: Estos fármacos producen sedación, potencian la acción de los anestésicos hipnóticos y anestésicos narcóticos, reduciendo, por tanto, la dosis necesaria para producir anestesia quirúrgica. La sedación puede prolongarse hasta el periodo post-operatorio de modo que la recuperación es tranquila. Indeseable: Puede producirse hipotensión moderada debido a vasodilatación periférica. También, se deprime la termorregulación, pudiendo ocurrir una hipotermia moderada.
BUTIROFENONAS: DROPERIDOL FLUANISONA AZAPERONA	Deseable: son más potentes. Se utilizan como componentes de combinaciones neurolepto-analgésicas. Indeseable: Los efectos hipotensores de estos fármacos generalmente son menos graves que los de las fenotiacinas.

• BENZODIACEPINAS: DIACEPAM MIDAZOLAM	Deseable: Estos efectos incluyen sedación. Potencian la acción de la mayoría de anestésicos y analgésicos narcóticos y producen buena relajación muscular. Indeseable: En algunas especies, pueden causar más excitación y desorientación que sedación. Algunos preparados de Diazepam pueden causar irritación y lesiones al inyectarse en vasos sanguíneos pequeños.
ANTAGONISTAS ALFA-2-ADRENÉRGICOS: XILACINA MEDETOMIDINA	Deseable: Son potentes sedantes y, en algunas especies, son hipnóticos. Sus efectos analgésicos varían según la especie, pero en la mayoría de los animales se produce una analgesia de suave a moderada. Además, la Xilazina y la medetimidina potencian marcadamente la acción de la mayoría de los fármacos anestésicos. Indeseable: A altas dosis producen depresión cardiovascular y respiratoria, en algunas especies, pueden producirse arritmias cardíacas tras la administración de Xilazina.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS MORFINA PETIDINA FENTANILO BUTORFANOL METADONA	Deseable: Estos compuestos pueden producir sedación moderada y analgesia profunda, pero en algunas especies, su administración en el período pre-operatorio causa hiperactividad y excitación. Los opioides se usan ampliamente como componentes de combinaciones neurolepto-analgésicas. Indeseable: Estos fármacos pueden producir depresión respiratoria (generalmente sólo a altas dosis) y vómitos en algunas especies.

5.3 ANALGESIA Y ANESTESIA.

Lineamientos

Los procedimientos que pueden causar dolor o sufrimiento a los animales, que vayan más allá de lo leve o momentáneo deberán llevarse a cabo con los sedantes, analgésicos o anestésicos apropiados, a menos de que su uso este contraindicado por razones científicas, argumentadas por escrito. Sólo se permite el uso de agentes paralizantes con el uso concomitante de anestesia.

En las siguientes tablas (3, 4 y 5) se enlista algunos fármacos utilizados para sedar, tranquilizar, anestésiar y abatir o abolir el dolor de las especies de laboratorio comunes (rata, ratón y conejo respectivamente). **(Código ético para la investigación biomédica).**

Tabla 3. FÁRMACOS TRANQUILIZANTES, SEDANTES, ANESTÉSICOS Y ANALGÉSICOS PARA RATA. (Código ético para la investigación biomédica).

PROCEDI- MIENTO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO)	CONCEN- TRACIÓN (MG/ML)	DOSIS (MG/KG)	VIA
SEDANTE/ TRANQUI- LIZANTE	ACEPROMACINA	CALMIVET (Vetoquinol) COMBELEM (Bayer) PROMACE (Fort Dodge)	5 10 10	1 - 2	IM
	DIAZEPAN	VALIUM 10 (Roche)	5	2 2.5 - 4	IV IM, IP
	HIDROCLORURO DE XILAZINA	ROMPUN (Bayer) XILACINA (Cheminova) XILACINA 10%	20 20 100	4 - 8 1 - 3	IM IM
ANESTESIA	KETAMINA + XILAZINA	IMALGEN 100 (Merial) + XILACINA (Cheminova)	100 20	40-80 + 5-10 90 + 10	IP+IP IM+IM
	KETAMINA + ACEPROMACINA	IMALGEN 100 (Merial) + CALMIVET (Vetoquinol)	100 5	75 + 2.5 30 + 3	IM+IM IM + IM
	SEVOFLUORANO	SEVORANE (Abbott)	1mL/mL	5-7% Induc- ción 0.5-3% mant.	Inhalado Inhalado
ANALGESIA	ÁCIDO ACETIL SALICILICO	ASPIRINA (Boehring)	400 400	400 (día) 100	SC, PO PO

		TERMOVET (Divasa)		(cada 4 hrs.)	
	MEGLUMINA DE FLUMIXIN	NYXIVET (Divasa) MEGASINPET (Brovel) NAPSIN (Pisa)	50 5 50	1.1 (cada 12 hrs.)	SC, IM
	BUTORFANOL	TORBUGESSI (Fort Dodge) TORBUGESIC, S.A. (Fort Dodge)	10 2	0.05 a 2 (cada 4 hrs.) 2.5	SC
	DICLOFENACO	DICLOFEN (Halvet) N-SAID-PETS (Cpmax) ORTOFEN (Halvet)	1 10 40	10	PO

TABLA 4. FÁRMACOS TRANQUILIZANTES, SEDANTES, ANESTÉSICOS Y ANALGÉSICOS PARA RATÓN. **(Código ético para la investigación biomédica).**

PROCEDIMIENTO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO)	CONCENTRACIÓN (mg/mL)	DOSIS (mg/kg)	VIA
SEDANTE/ TRANQUILIZANTE	ACEPROMACINA	CALMIVET (Vetoquinol)	5 10 10	1 – 2 2 - 5	IM IP
		COMBELEM (Bayer)			
		PROMACE (Fort Dodge)			
	DIAZEPAM	VALIUM 10 (Roche)	5	5	IP
	HIDROCLORURO DE XILAZINA	ROMPUN (Bayer)	20 20 100	4 - 8 10	IM IP
		XILACINA (Cheminova)			
		XILACINA 10%			
ANESTESIA	KETAMINA + XILAZINA	IMALGEN 100 + (Merial) XILACINA (Cheminova)	100 20	200 + 10 90-120 + 10	IM+I P IM+I M
	KETAMINA + ACEPROMACINA	IMALGEN 100 + (Merial) CALMIVET (Vetoquinol)	100 5	100 + 2 5	IM+I M

	SEVOFLUORANO	SEVORANE (Abbott)	1ml/mL	5-7% Inducción 0.5-3% mant.	Inhalado Inhalado
ANALGESIA	ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	ASPIRINA. (Boehring) TERMOVET (Divasa)	400 400	400 (día) 120 (c 4 hrs.) 25	SC PO IP
	MEGLUMINA DE FLUMIXIN	NYXIVET (Divasa) MEGASINPET (Brovel) NAPSIN (Pisa)	50 5 50	2.5 (c 12 hrs.)	SC, IM
	BUTORFANOL	TORBUGESSIC (Fort Dodge) TORBUGESIC, S.A. (Fort Dodge)	10 2	0.05 – 5 (c 4 hrs.)	SC
	DICLOFENACO	DICLOFEN (Halvet) N-SAID-PETS (Cpmax) ORTOFEN (Halvet)		8	PO

TABLA 5. FÁRMACOS TRANQUILIZANTES, SEDANTES, ANESTÉSICOS Y ANALGÉSICOS PARA CONEJO. **(Código ético para la investigación biomédica).**

PROCEDIMIENTO	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO)	CONCENTRACIÓN (MG/ML)	DOSIS (MG/KG)	VIA
SEDANTE/ TRANQUILIZANTE	ACEPROMACINA	CALMIVET (Vetoquinol)	5	1 - 5	IM
		COMBELEM (Bayer)	10		
		PROMACE (Fort Dodge)	10		
	DIAZEPAM	VALIUM 10 (Roche)	5	2 5 - 10	IV IM, IP
	HIDROCLORURO DE XILAZINA	ROMPUN (Bayer)	20	3 - 5 1 - 3	IM IM
		XILACINA (Cheminova)	20		
		XILACINA 10%	100		
	KETAMINA	DOPALEN (Vet-Brans)	100	30	IM
		IMALGEN 1000 (Merial)	100		
ANESTESIA	SEVOFLUORANO	SEVORANE (Abbott)	1ml/mL	5-7% Inducción 0.5-3% mant.	Inha lado Inha lado
	PENTOBARBITAL SÓDICO	ANESTESAL (Pfizer) DELETHAL	63 200	30	IV

		(Vetoquinol)			
	KETAMINA + XILAZINA	IMALGEN 100 (Merial) + XILACINA (Cheminova)	100 20	50+10 10+3	IM+ IM IV+ IV
	KETAMINA + ACEPROMACINA	IMALGEN 100 (Merial) + CALMIVET (Vetoquinol)	100 5	75 + 5 50 + 1	IM+ IM IM + IM
ANALGESIA	ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	ASPIRINA (Boehring) TERMOVET (Divasa)	400 400	400 (día) 100 (c 4 hrs.)	SC, PO PO
	MEGLUMINA DE FLUMIXI	NYXIVET (Divasa) MEGASINPET (Brovel) NAPSIN (Pisa)	50 5 50	1.1 (c 12 hrs.)	SC, IM
	BUTORFANOL	TORBUGESSIC (Fort Dodge) TORBUGESIC, S.A.(Fort Dodge)	10 2	1	IM

	KETOPROFENO	KETOFEN 10 % (Merial)	100	1– 3	IM
--	-------------	--------------------------	-----	------	----

Al seleccionar el fármaco se deben considerar los objetivos del procedimiento y los posibles efectos adversos. Se debe consultar al veterinario responsable sobre estos y otros métodos, así como acerca de la farmacodinamia.

5.4 EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICO, TRANQUILIZANTES Y ANALGÉSICOS

5.4.1 ANESTÉSICOS.

5.4.1.1 KETAMINA (Código ético para la investigación biomédica).

- No usar en caso de hipertensión intracraneal, glaucoma, tratamiento con agentes órganos fosforados, descompensación cardíaca y deficiencia renal aguda.
- Cuando se utiliza con halotano, la ketamina puede producir hipotensión.
- Los agentes inhalados prolongan la duración de la acción de la ketamina.
- Puede aparecer apnea cuando la ketamina se administra con un opiáceo.
- Los animales con lesiones oculares abiertas no deben recibir ketamina, por la capacidad de incrementar la presión intraocular.
- Contraindicado en enfermedades coronarias e hipertensión pulmonar.
- En animales con depresión de catecolaminas (por ejemplo, enfermedades crónicas prolongadas), el efecto cardiodepresor de la ketamina puede manifestarse y por esta causa no debe utilizarse en estas circunstancias, tampoco en animales para cirugía que implique huesos e insuficiencia renal y hepática.
- Otras reacciones adversas ocasionales son diplopia, anorexia, vómito y exantemas transitorios. Hipotermia en ratas. Incrementa la actividad de la renina sérica.
- Altera la hormona folículo estimulante y testosterona y en ratas, después de la decapitación.
- Pequeño decremento en el hematocrito y las proteínas plasmáticas, gran decremento en leucocitos (principalmente linfocitos).
- Incrementa la formación de úlceras.

5.4.1.2 SEVOFLUORANO (**Código ético para la investigación biomédica**).

- La principal desventaja es su rápida inducción y recuperación.
- Afecta la función respiratoria.
- Deprime la presión sanguínea, pero mantiene la frecuencia cardíaca.
- En algunos casos puede producir bradicardia con altas dosis.
- Se elimina por la orina.
- Aumenta la acción de los relajantes musculares, los depresores del SNC y el óxido nítrico.
- El sevoflurano, es eficaz y seguro cuando se administra simultáneamente con fármacos que actúan a nivel central, autonómico y relajantes de musculares.
- Puede ser administrado con barbitúricos.
- Produce elevación transitoria de la glucosa sanguínea.

5.4.1.3 PENTOBARBITAL SÓDICO (**Código ético para la investigación biomédica**).

- No debe ser administrado en forma perivascular, ya que los tejidos se pueden irritar.
- Por su baja solubilidad debe agregarse poliglicol al producto inyectable para su estabilidad (**Plumb; 2002**)

- A nivel de SNC puede producir todos los grados de depresión, que varían entre sedación y anestesia general. Puede tener efectos eufóricos y actividad anticonvulsiva selectiva (**Goodman y Gilman; 1996**)
- A nivel hepático inhibe el sistema enzimático (**Cabrera, 1993**).
- A nivel de sistema cardiovascular produce taquicardia, disminución del volumen de contractilidad miocárdica y apoplejía, y disminución significativa de la presión arterial y resistencia total periférica.
- Alguna vez el pentobarbital sódico fue el agente principal usado para la anestesia general en animales pequeños, pero ha sido principalmente reemplazado por los anestésicos inhalados. Todavía se usa comúnmente como un anestésico en laboratorios, para los roedores y de vez en cuando como agente sedante en perros y gatos. (**Plumb, 2002**).

5.4.2 SEDANTES / TRANQUILIZANTES

5.4.2.1 DIAZEPAM (Código ético para la investigación biomédica).

- Aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, asociadas a su uso durante el primer trimestre de la gestación.
- Se transfiere por leche materna.

- Provoca fatiga, somnolencia, debilidad muscular, generalmente relacionadas con la dosis administrada.
- También, se puede presentar ataxia, estado de alerta reducido, confusión, estreñimiento, depresión, diplopia, disartia, alteraciones gastrointestinales, dolor de cabeza, hipotensión, incontinencia, aumento o disminución del libido, náuseas, boca seca o hipersalivación, reacciones cutáneas, temblores, retención urinaria, así como casos de ictericia.
- No es soluble en agua, por lo que es diluido en propilenglicol, en caso de aplicación intravenosa puede presentarse trombosis venosa, flebitis, irritación local, hinchazón o con menor frecuencia cambios vasculares..
- Puede llegar a modificar valores de la glucosa.
- En conejos y ratones produce depresión respiratoria, sólo si se excede la dosis.

5.4.2.2 HIDROCLORURO DE XILAZINA (Código ético para la investigación biomédica).

- Puede provocar contracciones uterinas,
- Logra fomentar la retención placentaria.
- Consigue provocar hiperglucemia transitoria.
- Al inicio, después de su aplicación, puede elevar la presión sanguínea, aunque posteriormente puede reducir la presión arterial media en un 15 a 20% y probablemente una disminución de la frecuencia cardiaca del 30%.
- Debido a que induce un efecto diurético, esta contraindicado en individuos hipovolémicos o con obstrucción urinaria.
- Por producir emesis no debe aplicarse en individuos con obstrucción esofágica, torsión de estómago, hernia, así como afecciones pulmonares.

- Puede reducir el volumen y la frecuencia respiratoria, esta reducción será más grave si el animal se encuentra postrado. También será grave si se aplica sin previo ayuno del animal.

- Ocasiona ligeros temblores musculares, bradicardia con bloqueo cardiaco, disminución de la frecuencia respiratoria. Movimientos bruscos debido a estímulos auditivos.
- Produce hipotensión y bradicardia en ratas conscientes e hipertensión en ratas anestesiadas con uretano.
- Otros reportes de los efectos farmacológicos de la xilazina incluyen un prolongado tiempo de tránsito gastrointestinal en varias especies, incluyendo ratones, posiblemente debido a la inhibición de la liberación de acetilcolina.
- Incrementa la hormona de crecimiento y disminuye la hormona antidiurética, incrementa la prolactina en suero y altera la testosterona en ratas después de la decapitación.

5.4.2.3 ACEPROMAZINA **(Código ético para la investigación biomédica).**

- No debe utilizarse en animales tratados con sustancias organofosforadas o clorhidrato de procaina, los cuales potencian su toxicidad.
- La administración subcutánea provoca tumefacción en el punto de inyección, los cuales desaparecen en algún tiempo sin dejar fenómenos secundarios.
- Caída de párpado superior.
- Prolapso del tercer párpado.
- Posición baja de la cabeza y se apoya esta contra objetos fijos.
- No aplicar en animales con epilepsia, choque, hematopatías o alteraciones de la coagulación.
- En perros deprime la presión arterial, disminuye la temperatura rectal y la frecuencia respiratoria, los efectos sobre los valores gaseosos sanguíneos son mínimos.
- Otros efectos reportados de las fenotiazinas varían con el farmaco, la dosis y el método de administración. Estos incluyen hiperglicemia, disminución del

hematocrito debido a secuestro esplénico, actividad antisecretoria gastrointestinal, y efectos teratogénicos en ratas y ratones.

- La clorpromazina en los conejos no es recomendada ya que produce severa parálisis.

5.4.3 ANALGÉSICOS

El alivio del dolor es uno de los grandes objetivos de la medicina. Los fármacos cuya acción fundamental consiste en mitigar el dolor se conocen como analgésicos. La analgesia o no percepción del dolor es un estado que resulta totalmente necesario durante y después de cualquier procedimiento quirúrgico. Cabe mencionar que durante la inconciencia provocada por la anestesia, no hay percepción del dolor pero si después de ésta. **(León 2004)**

5.4.3.1. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO **(Código ético para la investigación biomédica).**

- En altas dosis produce efectos sobre el SNC, como depresión, delirio, psicosis, estupor y coma.
- Posteriormente de la administración de altas dosis y exposición prolongada se presenta depresión medular, colapso circulatorio secundario a depresión vasomotora y depresión respiratoria.
- Pueden producir náusea o vomito, y provocar ulceración gástrica, hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva.
- Hepatomegalia, anorexia y náusea pueden presentarse en cerca del 5% de humanos con hepatotoxicidad inducida por salicilatos.
- Baja dosis de salicilatos en los gatos deprimen la excreción de uratos e incrementa la concentración plasmática de éstos. Altas dosis pueden inducir uricosuria.
- Interviene en la agregación plaquetaria, por lo tanto prolongan el tiempo de sangrado.
- Grandes dosis pueden producir hiperglicemia y glucosuria
- Dosis tóxicas causan un significativo desbalance del nitrógeno.

- Los salicilatos reducen la lipogénesis, inhiben la lipólisis.

5.4.3.2. MEGLUMINA DE FLUMIXIN (Código ético para la investigación biomédica).

- No exceder el periodo de tratamiento, así como las dosis. Puede ocurrir irritación gástrica y ulceración si las dosis y/o periodo de tratamiento son mayores a los niveles recomendados.
- No administrar por vía intraarticular, podría mostrar reacciones adversas, los signos son ataxia, incoordinación, hiperventilación, histeria y debilidad de los músculos. Estos signos son pasajeros y desaparecen sin ningún medicamento después de pocos minutos.
- No administrarse al mismo tiempo que otro fármaco potencialmente nefrotóxico, especialmente si el animal está deshidratado o hipotenso.
- Debe evitarse la inyección intraarterial en equinos, ya que puede presentar reacciones adversas como incoordinación, hiperventilación, histeria y debilidad muscular. Estos signos son pasajeros y desaparecen sin la necesidad de tratamiento.
- Afecta el ciclo estral y el parto, retarda el estro.
- Es un inhibidor de las ciclooxygenasas, la formación de prostaglandinas y tromboxanos en cualquier situación que agrede tejidos, sin importar el origen.
- No administrar en animales de menos de tres días de edad.

5.4.3.3 TARTRATO DE BUTORFANOL. (Código ético para la investigación biomédica).

- Se puede presentar ataxia transitoria.
- Puede producir dolor en el sitio de inyección, midriasis, desorientación y sedación.

5.4.3.4 DICLOFENACO. **(Código ético para la investigación biomédica).**

- No se administre en pacientes con alteraciones hemáticas o en animales que hayan estado en contacto con anticoagulantes.
- Las indicaciones son que en pacientes que hayan recibido con anterioridad terapia con otros antiinflamatorios no esteroidales, se sugiere esperar dos días antes de administrar este producto.
- Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas que son los responsables de la aparición de inflamación, dolor y fiebre.
- Como todos los antiinflamatorios no esteroidales puede causar en forma ocasional dolor por irritación gástrica, vómito, diarrea, calambres abdominales y anorexia en tratamientos prolongados.
- Prolonga el tiempo de sangrado.

5.4.3.5 KETOPROFENO. **(Código ético para la investigación biomédica).**

- Como todos los antiinflamatorios no esteroidales, está contraindicado en casos de insuficiencia renal severa, asociado con otros antiinflamatorios no esteroidales y con diuréticos o anticoagulantes.
- No se administre en yeguas gestantes, ni animales menores de 15 días.
- Causa erosiones gastrointestinales en animales experimentales y produce efectos gastrointestinales colaterales en los humanos.
- Alteran la función plaqueteria y prolonga el tiempo de sangrado.

5.4.3.6 FENILBUTAZONA (Código ético para la investigación biomédica).

- La inyección intravenosa deberá aplicarse lentamente y por un periodo no mayor a cinco días consecutivos.
- Evite la administración subcutánea.
- No administrar sal durante el tratamiento.
- No administrarse en gatos.
- Debe emplearse con reserva en animales con antecedentes de úlceras gástricas o gastritis.
- Produce agranulocitosis, tiene un moderado efecto uricusúrico y causa retención significativa de sodio y cloro, acompañada por disminución del volumen de orina.
- Desplaza otros farmacos unidas a proteínas plasmáticas.

5.4.3.7 DIPIRONA O DIPIRONA SÓDICA

- Posee efecto antipirético y antiinflamatorio, reduce la síntesis de protombina e inhibe la agregación plaquetaria por inhibición de las endoperoxidasas y prostaglandinas.
- En tratamientos prolongados puede inducir lesión hepática moderada en los equinos.
- No mezclar el producto con clorapromazina, barbitúricos o fenilbutazona por inducir hipotermia severa.
- No se recomienda su uso en animales con presencia de discracias sanguíneas.
- No se recomienda su aplicación subcutánea por producir irritación, ocasionalmente puede presentarse gastritis y eritema.
- No se administre a pacientes con insuficiencia renal o hepática agudas o crónicas.

- Los felinos generalmente muestran una escasa tolerancia ante los antipiréticos.

5.5 EUTANASIA

Los métodos de sacrificio “humanitario” adoptados en cualquier protocolo experimental deberán ser acordes con los criterios de la Comisión de ética y ser llevados a cabo por personal o estudiantes capacitados. En el quehacer científico no existe un método de sacrificio “humanitario” aplicable a todas las especies y a todas las circunstancias, por lo que a continuación se muestran de manera simplificada los métodos recomendados por Panel sobre Eutanasia de la American Veterinary Medical Association (Tabla 6). **(2000 report of de AVMA Panel on Eutanasia 2001).**

Los métodos de eutanasia se enumeran como aceptables para el uso en roedores de laboratorio. Las ratas pueden ser eutanizadas con la inhalación de bióxido de carbono, una sobredosis de anestésicos o una sobre dosis de barbitúricos, IV o IP. La dislocación cervical debe ser utilizada en ratas con un peso corporal por debajo de 100 gramos, las ratas más grandes son demasiado musculosas que resistirán el procedimiento, dando por resultado solo lesiones y señal de dolor. **(2000 report of de AVMA Panel on Eutanasia 2001).**

El método seleccionado para la eutanasia depende de varios factores, entre los que se destacan la naturaleza del estudio, la especie animal involucrada y su número. Dependiendo de la especie, el procedimiento debe ser individual. Sin importar el tipo de grupo animal destinado para eutanasia se establece que el procedimiento seleccionado debe cumplir invariablemente con lo siguiente:

- ❖ Inducir la muerte sin producir signos de pánico o ansiedad en los sujetos.
- ❖ Inducir la inconciencia de los animales en un tiempo mínimo.
- ❖ Ser un método confiable y reproducible.
- ❖ Ser seguro para el personal involucrado en su uso.
- ❖ Poseer compatibilidad con los requerimientos y el propósito del estudio.

- ❖ Tener un impacto ambiental mínimo.

Tabla 6. RECOMENDACIONES SIMPLIFICADAS PARA LA PRÁCTICA DE EUTANASIA EN RATA, RATÓN Y CONEJO. **(Código ético para la investigación biomédica).**

Especie	Método	Dosis	Vía
Ratón	Pentobarbital Dislocación cervical* Asfixia con CO2 Decapitación*	210 mg/kg	IV, IP
Rata	Pentobarbital Asfixia con CO2 Dislocación cervical (en menores de 200 g)* Decapitación*	120 mg/kg	IV, IP
Conejo	Pentobarbital Pistola de perno cautivo* Dislocación cervical (en menores de 1 kg)* Asfixia con CO2**	120 mg/kg	IV, IP

5.6 CIRUGÍA

Los siguientes lineamientos están basados considerablemente en las recomendaciones del Institute for Laboratory Animal Research of National Research Council

Las actividades que involucren intervenciones quirúrgicas deberán brindar cuidados pre y post operatorios apegados a los procedimientos descritos en el Programa Institucional, basados en prácticas veterinarias actuales.

Todas las cirugías con supervivencia del animal deberán realizarse observando procedimientos asépticos, incluyendo el uso de ropa, máscaras quirúrgicas, guantes e instrumental estériles y de técnicas asépticas. Las intervenciones de cirugía mayor, aquellas que penetran y exponen una cavidad corporal o producen un deterioro sustancial de las funciones (tales como laparatomía, toracotomía, craneotomía, reemplazo de articulaciones o amputación de miembros), en especies animales que no sean roedores sólo podrán realizarse en instalaciones destinadas a ese propósito (quirófanos o áreas especiales en los laboratorios), las cuales deberán mantenerse y operarse en condiciones asépticas y bajo supervisión de la Comisión.

Las cirugías sin supervivencia del animal y las menores, es decir, aquellas que no exponen cavidades corporales y causen un deterioro físico menor o nulo (tales como: sutura de heridas; canulación de vasos periféricos; procedimientos rutinarios de granja, por ejemplo, castración, excisión de abscesos, etc. y en general los procedimientos de la práctica veterinaria clínica realizados en pacientes ambulatorios) y todas aquellas que se realizan en roedores, no necesitan llevarse a cabo en instalaciones especializadas, pero sí apegarse a procedimientos asépticos y “humanitarios”.

Ningún animal debe someterse a intervenciones quirúrgicas mayores más de una vez. La Comisión considera más equitativo sacrificarlo “humanitariamente” y repetir el procedimiento en otro sujeto. Las excepciones a esto, deberán ser argumentadas científicamente por el Jefe de Grupo en un escrito y la decisión será de la Comisión. Caso aparte serán aquellas intervenciones, que integran el

tratamiento veterinario, enfocadas a proteger la salud y bienestar del animal y que se realicen por prescripción y bajo vigilancia del veterinario responsable.

5.7 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

5.7.1 RATA

La rata refiere a una variedad amplia de animales pequeños de la familia Rodentia Itálicas. Tienden a tener piel gruesa e incisivos de gran tamaño, con los cuales pueden roer materiales duros. La mayoría de las ratas utilizadas en el laboratorio son ratas domesticadas de Noruega, *rattus norvegicus*. El habitat natural de este animal eran las estepas de Asia, pero en un cierto punto en los 1600's la rata comienza a ser alimento del hombre, extendiéndose a través del mundo (**Hedrich, 2000**).

La trayectoria de la domesticación de la rata de Noruega comenzó probablemente en Francia e Inglaterra en los 1800's, La mutación del albino es relativamente común en la población general de la rata, estos animales fueron tomados en cuenta probablemente por curiosidad y más adelante para los propósitos de la crianza y de la experimentación. (**Richter, 1954**).

En el año 1850's, las ratas hicieron su aparición inicial como animales de laboratorio. Las ratas de Noruega se miran extensamente como la primera especie que se domesticará para los propósitos científicos. (**Richter, 1954**).

En el laboratorio, los utilizan hoy en día para estudiar la fisiología humana y animal, neurología básica, genética, enfermedades infecciosas y heredadas y muchas otras disciplinas científicas.

Las ratas se están convirtiendo en los modelos animales más importantes del estudio de la diabetes, obesidad e hipertensión. (**Pritchett, 2004**).

5.7.1.1 COMPORTAMIENTO

Son criaturas curiosas, inteligentes que exhiben una amplia variedad de comportamientos, son dóciles demostrando la agresión solamente para defensa de sus crías, ciertas especies sin embargo son más agresivas que otras. Algunas ratas pueden ser entrenadas para realizar comportamientos positivos, mostrando un gran esfuerzo. Varios comportamientos comunes entre estos roedores es el hecho de levantarse apoyadas en sus miembros traseros, que lo utilizan para explorar el ambiente, y se convierte en un juego para las ratas jóvenes. **(Koolhass JM, 1999).**

Las Ratas no son tan neofóbicas como algunos roedores, se adaptan fácilmente a los nuevos objetos colocados en su ambiente. **(Koolhass JM, 1999).**

Las ratas son cuadrúpedas se paran y se mueven la mayoría del tiempo sobre sus cuatro patas. En una postura derecha bipedal, el animal puede ser extendido a su longitud completa, con sus piernas traseras estiradas, o puede ponerse en cuclillas, con sus piernas traseras contraídas debajo de ellas, pero su cuerpo erguido. La última postura es la preferida para comer y beber. Las ratas son criaturas nocturnas, con sus niveles de actividad más altos durante la noche, pero son durmientes ligeros, despertando a menudo durante el día. La rata al dormir remete su cabeza entre sus patas, y su cola alrededor de su cuerpo. Duerme a menudo amontonada en una esquina de su jaula o en un área oscura. **(Koolhass JM, 1999).**

Las ratas pueden oír en una gama ultrasónica. La porción ultrasónica de su comunicación es muy importante para la vinculación de la madre con las crías.

Las ratas chillan cuando están desesperadas, pueden también ronronear cuando están alegres. Las feromonas son una parte esencial en la comunicación de las ratas, estas se transmiten a través de la orina, de las glándulas cebáceas y de la materia fecal. Usando estas feromonas las ratas reconocen el parentesco, el estado social, y la receptividad sexual. **(Koolhass JM, 1999)**.

5.7.1.2 ANATOMÍA

La vida media de la rata doméstica es de 2.5-3.5 años, una rata femenina adulta alcanza un peso corporal entre 250-300 g (con el embarazo un poco más) y una rata masculina adulta alcanza un peso corporal de 400-500 g. Una característica que distingue a los roedores incluyendo las ratas, es la ausencia de colmillos y la presencia de incisivos prominentes, las ratas son monofidonticas, esto quiere decir que sus incisivos crecen continuamente a lo largo de su vida.

Las ratas son mamíferos y como tales poseen muchas semejanzas con otros mamíferos.

Su esófago entra en el estómago a través de un doblés y ésta característica anatómica es la que evita que las ratas vomiten **(Pritchett, 2004)**

Las ratas no tienen mecanismos fisiológicos para permitir enfrentarse al calor, no pueden sudar, no pueden jadear, disipan el calor con la vasodilatación de la cola; aunque la salivación creciente se considera como respuesta a un calentamiento excesivo, la rata no beberá mas agua como respuesta a un aumento de temperatura corporal.

5.7.1.3 ANATOMÍA REPRODUCTIVA Y FISIOLÓGICA

En resumen las normas reproductivas de la rata se encuentran en la tabla 7, las ratas masculinas alcanzan la pubertad en 40-60 días de edad. Las cuentas de los espermatozoides varían debido a la tensión **(Wilkinson, 2000)**

Las ratas femeninas alcanzan la pubertad en 40-60 días de edad (aproximadamente 6-8 semanas). La ovulación ocurre generalmente en el centro de la porción oscura del ciclo de luz/oscuridad. Las ratas son sensibles a los cambios en el ciclo ligero, con la luz continua produciendo fácilmente el estro persistente debido a los ovarios policísticos. **(Brown- Grant, 1973)**

El periodo de gestación de la rata es de 21-23 días. La rata femenina tiene seis pares de glándulas mamarias y da a luz en promedio de 10 a 12 crías; que pesan entre 5-6 gramos en el nacimiento son ciegos, sordos y sin pelo son dependientes de la mamá aproximadamente hasta los 14 días de edad, una vez que caminan, las crías pueden buscar su alimento si esta presente en el fondo de la jaula, pero cuando son inmóviles la mayoría de sus calorías la reciben de la leche materna. La mayoría de las ratas se destetan a los 21 días. El canibalismo no es frecuente pero ocurre principalmente en madres primerizas. **(Pritcehatt, 2004).**

Tabla 7. DATOS BIOLÓGICOS Y REPRODUCTIVOS DE LA RATA (**Pritchett 2004**)

GÉNERO:	RATTUS
Especie:	rattus norvegicus
Familia:	muridae
Orden:	Rodentia
Peso corporal adulto:	
Macho	300 – 500 g
Hembra	250 – 350 g
Tiempo de vida:	2.5 – 3.5 años
Temperatura rectal:	36.0-37.0 °C
Frecuencia cardiaca	250 – 500 puls/min
Frecuencia respiratoria	70-110 resp/min
Consumo de comida:	5 g / 100g
Consumo de agua:	8 – 10 mL / 100 g
Volumen sanguíneo	17.5 – 35 mL
Tipo de ciclo estral:	poliéstrico
Duración del estro:	12 horas
Determinación de las fases del ciclo estral:	Frotis vaginal

Duración del ciclo estral:	4 – 5 días
Tipo de ovulación:	espontáneo
Momento de ovulación:	La ovulación ocurre generalmente en el centro de la porción oscura del ciclo de light/dark.
Periodo de gestación:	De 21 a 23 días
Tamaño de la camada:	8 – 14 crías
Edad al destete:	21 días
Número de cromosomas	42

5.7.1.4 ANESTESIA

Las ratas no vomitan lo que limita el riesgo de neumonía por aspiración, la dieta preoperatorio no tiene utilidad, solo puede causar una hipoglucemia capaz de dar origen rápidamente a una isquemia cerebral por paro cardíaco o respiratorio. **(Didier, 2003).**

Si las ratas deben ser ayunadas para la cirugía intestinal, no es necesario ayunar más de seis horas. La ayuda metabólica se puede proporcionar con el uso de agua azucarada.

Las ratas pueden ser anestesiadas usando agentes inyectables, o ser enmascaradas o entubadas para el uso de agentes anestésicos inhalados. Los agentes inyectables trabajan muy bien para la mayoría de los procedimientos en la rata, ya que la dosis puede ser controlada con más precisión y los efectos pueden ser evaluados. **(Roughan, 2003).**

Buprenorfina aunque es usado extensamente, puede ser no conveniente para el uso en ratas, por que causa comezón en algunas especies, más notablemente en la especie Sprague-Dawley.

5.7.2 RATÓN

Este animal de laboratorio comenzó a ser utilizado, a estos fines, a mediados del siglo XIX, y es con toda seguridad, el más preferido en investigaciones biomédicas.

Los ratones se utilizan en investigación porque son animales pequeños, proliferan rápidamente, poseen gran diversidad genética y están bien caracterizados anatómica, bioquímica y fisiológicamente. Ellos son los animales vertebrados más ampliamente usados en investigación biomédica y experimentación.

(Hrapkiewicz, 1998).

El género y la especie del ratón del laboratorio es *musculus del mus* y es de la orden Rodentia (Tabla 8). El ratón del laboratorio ha sido domesticado por el hombre para muchas generaciones y es en general un animal muy dócil y fácilmente manejado. Otras características biológicas notables son su audencia muy aguda, sentido del olor desarrollado, visión pobre, tamaño pequeño e intervalo corto de la generación. Los ratones son en gran medida el animal de laboratorio más común usado para la investigación, posee características semejantes anatómicas, fisiológicas y metabólicas al humano. **(Gómez A, 2001).**

Hay dos métodos comunes para caracterizar ratones de laboratorio, genéticamente o por flora microbiana. Las categorías genéticas comunes son los ratones “al azar criados” que son manejados para mantener diversidad genética.

5.7.2.1 COMPORTAMIENTO

El ratón del laboratorio es un animal dócil y puede ser manipulado fácilmente. Los animales pueden ser agrupados pronto después de destetar

coexisten en general pacíficamente. Los machos juntos generalmente luchan y una muestra de ello puede ser las heridas en la cola.

5.7.2.2 ANATOMIA

El ratón adulto pesa aproximadamente 40 gramos. El sentido del olor bien desarrollado se utiliza para detectar los feromonas usados en interacciones sociales. La visión pobre de ratones los hace incapaces de detectar color y la luz roja se utiliza a menudo para observar animales durante el ciclo oscuro.

Tabla 8. DATOS BIOLÓGICOS Y REPRODUCTIVOS DEL RATÓN (Harkness, 1995)

GÉNERO	MUS
Especie	musculus
Familia	Muridae
Orden	Rodentia
Peso corporal adulto	
Macho	20 – 40 g
Hembra	25 – 40 g
Tiempo de vida	1.5 – 3.0 años

Temperatura rectal	36.5-38.0 °C
Frecuencia cardiaca	325 – 780 puls/min
Frecuencia respiratoria	60 - 220 resp/min
Consumo de comida	12 - 18 g / 100g / día
Consumo de agua	15 mL / 100 g / día
Volumen sanguíneo	1.4 – 2.8 mL
Tipo de ciclo estral	Poliestrico continuó
Duración del estro	9 – 20 horas promedio
Determinación de las fases del ciclo estral:	Frotis vaginal
Duración del ciclo estral:	4 – 5 días
Tipo de ovulación:	espontáneo
Momento de ovulación:	De 2 a 4 horas después de iniciado el estro
Periodo de gestación:	De 19 a 21 días
Tamaño de la camada:	10 – 12 crías
Edad al destete:	21 – 28 días
Número de cromosomas	40

La principal cepa utilizada en investigación es la Albina o Suiza, de las que se crean aproximadamente 1500 cepas.

5.7.2.3 ANESTESIA PARENTERAL PARA RATÓN.

Se utiliza una gran variedad de fármacos para producir anestesia (Tabla 9), en ratones dentro de los cuales se encuentra pentobarbital sódico, inyectado intraperitonealmente es un anestésico ampliamente utilizado en el ratón. El tiempo que permanece dormido es de 20 a 40 minutos aproximadamente. Los ratones machos son más susceptibles al fármaco (**Harkness, 1995**).

Tabla 9 ANESTESIA PARENTERAL DEL RATÓN (institutional Animal Care and use comittee)

AGENTE	DOSIS	DURACIÓN DE LA ANESTESIA
Pentobarbital	50 mg/kg IP	20-40 minutos
Tribromoetanol (avertin)	240 mg/kg IP	15-45 minutos
Metomidato/fentanil	60 mg/kg + 0.06 mg/kg SQ	20-30 minutos
Ketamina/xilazina	80-100 mg/kg + 10 mg/kg IP	20-30 minutos

Para poder utilizar el tribromoetanol se debe tomar en cuenta que es necesario utilizar el fármaco recién preparado o con 5 días de antigüedad siempre y cuando se haya almacenado correctamente (4°C y en oscuridad). **(Lieggi, 2005).**

ANESTESIA INHALATORIA

Isoflurano, es el anestésico más utilizado en animales de laboratorio, sin embargo, debido a su alta presión de vapor tiene que ser utilizado con un vaporizador. Metoxiflurano es otra opción pero es difícil de adquirir y es muy costoso, pero puede ser utilizado sin un vaporizador para anestesiarse ratones, solo hay que evitar el contacto directo.

Para la anestesia de ratones a corto plazo, una mezcla del 75% de CO₂ y 25% de oxígeno, pueden ser utilizados. Esto se utiliza típicamente para tomar la sangre a las muestras del tejido fino (recortes de la cola), por que proporciona solamente un período muy breve de anestesia.

5.7.3 CONEJO

El conejo es de las primeras especies utilizadas en la experimentación biológica. Laude Bernard en 1851 utiliza el conejo para estudiar la actividad de los nervios vasomotores; Pasteur, Koch y colaboradores investigan la relación con el carbunco bacteriano y la rabia. En este animal hizo Pasteur sus célebres ensayos, que le llevaron, primero, a fijar el virus «de la calle», consiguiendo el «fijo», con el que pudo preparar su vacuna antirrábica, Friemann utilizó las hembras en la reacción de diagnóstico de la gestación que lleva su nombre **(Hilbery, 1992)**.

Los conejos estuvieron durante mucho tiempo incluidos en el orden rodentia, de los que se ha separado por sus características especiales. En la actualidad se incluyen dentro de la clase mamífera, orden *lagomorpha*, familia *leporidae*, género *oryctolagus*: *Oryctolagus cuniculis*. La American Rabbit Breeders Association (ARBA) recoge en sus catálogos hasta 28 razas y alrededor de 70 variedades **(Hilbery, 1992)**.

Su cuerpo es redondeado; la cabeza, alargada, provista de largas orejas, y su cola, corta. Las patas posteriores son sensiblemente más largas que las anteriores **(Hilbery, 1992)**.

5.7.3.1 COMPORTAMIENTO

El conejo de laboratorio es un animal por lo general muy tranquilo y fiable. Las hembras son unas madres modelo y producen camadas numerosas. **(Verhoef, 2002)**.

Tabla 10. DATOS BIOLÓGICOS Y REPRODUCTIVOS DEL CONEJO. (León y Villegas, 2004)

GÉNERO:	ORYCTOLAGUS CUNICULUS
Especie	Cuniculus
Familia	Leporidae
Orden	Lagomorpha
Peso corporal adulto	
Macho	4.3 Kg
Hembra	4 g Kg
Tiempo de vida	5.0 – 7.0 años
Temperatura rectal	38.5-39.4 °C
Frecuencia cardiaca	123 – 304 puls/min
Frecuencia respiratoria	38 - 80 resp/min
Consumo de alimento	100 - 150 g / día
Consumo de agua	80 mL / Kg peso corporal
Volumen sanguíneo	58 - 78 mL / Kg
Volumen plasmático	28 – 50 mL / Kg
Tipo de ciclo estral:	Poliestrico continuó
Duración del estro:	Ovulación no espontánea; estimulada por la copulación; la coneja ovula 10-13 horas después
Gestación (días)	16
Separación de los adultos durante parto y destete	Sí
Número por camada	7
Abren los ojos	10 días
Destete	42 – 56 días
Estro posparto	14 días
Periodo en vida de crianza	1 – 3 años

Tabla 11. PRINCIPALES ANESTÉSICOS INYECTABLES, UTILIZADOS EN EL CONEJO, PARA CIRUGÍA MENOR. **(Didier, 2003)**

Anestésicos Inyectables

PRODUCTO	POSOLOGÍA	VÍA	OBSERVACIONES
TILETAMINA-ZOLAZEPAM	10 MG/KG (5-20)	IM	HIPERESTESIA CUTÁNEA PERSISTENTE, MIORRELAJACIÓN ESCASA Y DE CORTA DURACIÓN
Propofol	10 mg/Kg	IV	Anestesia ligera y de corta duración (5 minutos), recuperación rápida.
Ketamina+acepromazina	25-40+ 0.5-1 mg/Kg	IM	Analgesia moderada.

Tabla 12 PRINCIPALES ANESTÉSICOS INYECTABLES, UTILIZADOS EN EL CONEJO, PARA CIRUGÍA MAYOR. **(Didier, 2003)**

PRODUCTO	POSOLOGÍA	VÍA	OBSERVACIONES
MEDETOMIDINA +KETAMINA	250-300 µG/KG +	SC, IM	ANESTESIA QUIRÚRGICA DE BUENA CALIDAD, CON INMOVILIZACIÓN,

(+/- DIAZEPAM) AL DESPERTAR: ATIPAMEZOL	20 MG/KG (1 MG/KG) 50 µG/KG	IM, IV	ANALGESIA Y MIORRELAJACIÓN. RIESGO DE ARRITMIA CARDIACA Y DEPRESIÓN RESPIRATORIA.
---	-----------------------------------	--------	---

Tabla 13. PRINCIPALES ANESTÉSICOS GASEOSOS, UTILIZADOS EN EL CONEJO.
(Didier, 2003)

PRODUCTO	POSOLOGÍA	VÍA	OBSERVACIONES
----------	-----------	-----	---------------

HALOTANO	3-4 % EN LA INDUCCIÓN		CIRCUITO ABIERTO O SEMIABIERTO
	1-2 % EN EL		POSIBLE INDUCCIÓN CON KETAMINA (15 MG/KG) O TILETAMINA-ZOLAZEPAM (10 MG/KG)
ISOFLURANO	MANTENIMI ENTO		
	3-4 % EN LA		
	INDUCCIÓN		
	1-2 % EN EL		
	MANTENIMI ENTO		

CONCLUSIONES

Es de suma importancia en un experimento científico, conocer el tipo de anestésico con el que se cuenta de acuerdo a la especie que vamos a manipular, para determinar las dosis que podemos emplear y en que margen de concentración podemos trabajar sin acercarnos a la dosis letal.

El conocer las ventajas y desventajas de la aplicación de un anestésico por las diferentes vías de administración nos permite elaborar un buen protocolo en el que se debe considerar los factores que pueden afectar el estudio, como son peso, edad, sexo etc; esto con el propósito de que nos ayude para la selección del agente anestésico, evitar riesgos de muerte y la pérdida de confiabilidad en los resultados obtenidos del experimento, además que si existe la necesidad de que el sujeto en experimentación, permanezca vivo para seguir obteniendo datos, también el protocolo nos ayuda para que el animal se recupere satisfactoriamente de los procedimientos a los que se someta.

BIBLIOGRAFIA

- Adams H.R Farmacología y terapéutica veterinaria 2da Edición. Editorial Acribia. España. 2001. pp 168-177
- American Association for Laboratory Animal Science, *Comparative medicine*, 2007.
57 (4), p.413.
- Anestesia y analgesia; Office of Research Integrity University Veterinarian. 2006.
- Bennett, B. T.; Brown, M. J. and , Schofield, J. C. "Essentials for animal research a primer for research personel". 1994.
- Bimonte P, Rodríguez N, Casas L,Vedovatti M, "General Anaesthesia in rabbit" Vol VIII
N° 7 (2007).
- Brammer, D.W., Doerning, B.J., Chrisp, C.E. and Rush, H.E. "Anesthetic and nephrotoxic effects of Telazol in New Zealand white rabbits". Lab. Anim. Sci. 1991.
41: 432-435
- Brown, M.J., McCarthy, T.J. and Bennett, B.T. Long-term anesthesia using a continuous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in cats. Lab. Anim. Sci. 1991. 41: 46-50.

- Brown-Grant K, Davidson JM, Greig F. Induced ovulation in albino rats exposed to constant light. J Endocrinol. 1973. 57:7-22.
- Cox B., Burieux Me., Marcus M.A.: Toxicity of local anaesthetics. Best Pract. Res. Clin. Anesth. 2003.17: 111-136.
- Didier Boussarie, anestesia en nuevos animales, Veterinaria. 2003.1: 11-40,
- Doerning, B.J., Brammer, D.W., Chrisp, C.E. and Rush, H.E. Nephrotoxicity of tiletamine in New Zealand white rabbits. Lab. Anim. Sci.; 42: 267-269, (1992).
- Dudley, W.R., Soma, L.R., Barnes, C., Smith, T.C. and Marshall, B.E. An apparatus for anesthetizing small laboratory animals. Lab. Anim. Sci. 1975.25: 481-482.
- Elmore, R.G. Food-animal regional anesthesia. Porcine blocks: lumbosacral (epidural). VM SAC. 1981.76: 387.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 9ª Edición, Secretaria de Salud. Tomo II México, (2004): pp 2291-2295
- Flecknell P.A. "Anestesia de animales de laboratorio. Introducción Práctica para investigadores y Técnicos". Capítulos I, II y III. Editorial Acribia, S.A. España, 1998.
- Flecknell, P.A. Laboratory animal anesthesia. Toronto, Ont.: Academic Press. 1987.

- Fernández H.J, Heuze I.Y.M “ The inner program for the care and use of laboratory animals in biomedical, research and pharmaceutical institutions” Acta Bioethica 13(1), (2007)
- Fowler, M.E. Zoo & wild animal medicine. Toronto, Ont.: W.B. Saunders Co. 1986.
- García C.R. Hernández V.R.J “Manejo de los Animales de Laboratorio en el Bioterio de la Unidad de Investigación en salud Infantil del instituto Nacional de Pediatría”. FMVZ, UNAM. 1994. pp 30-43.
- Gilroy, B.A. Endotracheal intubation of rabbits and rodents. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1981.179: 1295.
- Gómez A.E; Naranjo E.B; Bustamante R. Manual para el uso y manejo de animales de laboratorio. Rata y Ratón. “Facultad de Quimica; pp.20-25, (2001).
- Goodman & Gilman. “Las bases Farmacológicas de la Terapéuticas” Tomo I. Capítulos XIII y XIV 9 Edición. Mc Graw Hill Interamericana; pp 313-351, (1996).
- Gray, P.R. and Mcdonell, W.N. Anesthesia in goats and sheep Part I. Local analgesia. Compend. Contin. Ed. 1986. 8: S33-S39.
- Green, C.J. Laboratory animal handbook 8. Animal anesthesia. London: Lab Animals Ltd. 1982.

- Guía para el cuidado y Uso de los animales de Laboratorio. Nacional Research Council. 2002. pp1-142
- Harkness John E; Wagner Joseph E. "The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents "Capítulo II. Williams and Wilkins. USA. 1995. pp 58-65, 81, 93-93
- Hatch, R.C., Jernigan, A.D., Wilson, R.C., Lipham, L.B., Booth, N.H., Clark J.D. and Brown, J. Prompt arousal from fentanyl-droperidol-pentobarbital anesthesia in dogs: a preliminary study. Can. J. Vet. Res. 1986. 50: 251-258.
- Hawk C.T., Leary L.S. Formulary for Laboratory Animals Second Edition. Iowa State University Press / Ames (1999).
- Hayashi H, Dikkes P, Soriano SG: Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain. Paediatr Anaesth. (2002).12: 770–774.
- Hedrich HJ. History, strains, and models In: GJ Krinkle, ed. The Laboratory Rat. 1st ed. Vol. 1. San Diego: Academic Press; 3-16. 2000.
- Higgins Guerra L. "Cronohistoriografía de la anestesiología". Anestesiología Mexicana en internet. Mexico. (2000).
- Hilbery A.D.R "Manual de Anestesia de los pequeños animales" capitulos II y VI Editorial Acribia S.A España. 1992 9-16, 45-49.

- Holzgrefe, H.H., Everitt, J.M. and Wright, E.M. Alpha-chloralose as a canine anesthetic. Lab. Anim. Sci. 1987. 37: 587-595.
- Hrapkiewicz, K.L., Stein, S. and Smiler, K.L. A new anesthetic agent for use in the gerbil. Lab. Anim. Sci. 1989. 39: 338-341.
- Hrapkiewicz, K.L., Medina L, Colmes D.D. Clinical Laboratory Animal Medicine: An Introduction. Editoreal Iowa State University Press/AMES. USA: 3-31, (1998)
- Hudson R, Luclette J.P, Lomelí C, Mancilla R, Morales M, Ostrosky P, Rojas E. "Código Ético para la investigación Biomédica" Instituto de investigación Biomédica U.N.A.M. 2005.15-35, 42-46.
- Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF: Early exposure to common anesthetic, agents causes widespread, neurodegeneration in the developing rat brain and, persistent learning deficits. J Neurosci. 2003. 23:876–82,
- Kanwaljeet J.S. Anand, M.B.B.S., D. Phil.,* Sulpicio G. Soriano, M.D.†.Anesthetic Agents and the Immature Brain: Are These Toxic or Therapeutic? Anesthesiology; 101:527–30 (2004)
- Katzung B.G. "Farmacología Básica y clínica". " Capítulos 2 y 25. 9ª Edición Manual Moderno. México. 2005. pp. 29-31 y 403-404.
- Kero, P; Thomasson, B. and Soppi, A. Spinal anesthesia in the rabbit. Lab. Anim. 1981.15: 347-348.

- Koolhass JM. The laboratory rat. In: T Poole, ed. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. 7th ed. Malden, Massachussets: Blackwell Science, Ltd.1999.313-330
- Leon M. B “ Manual de manejo y enestesia en el conejo como modelo quirurgico en docencia” Facultad de Medicina U.N.A.M. 2004. 11-19, 29-41.
- Levy, D.E., Zwies, A. and Duffy, T.E. A mask for delivery of inhalation gases to small laboratory animals. *Lab. Anim. Sci*; 1980. 30: 868-870.
- Lieggi CC, et al. Efficacy and Safety of Stored and Newly Prepared Tribromoethanol in ICR mice. *Contemp Top Lab Anim Sci*, 2005, Jan; 44 (1): 17-22.
- Lumb, W.V. and Jones, E.W. Veterinary anesthesia. Philadelphia, PA: Lea and Febiger. 1984.
- Mahmoudi, N.N., Cole, D.J. and Shapiro, H.M. Insufficient anesthetic potency of nitrous oxide in the rat. *Anesthesiol*. 1989. 70: 345-349.
- Marilyn J. Brown, D.V.M., M.S. [Essentials; Ch. 4 Anesthesia and Analgesia](#) Aug 2003.
- Mary L Windle, PharmD . Local Anesthetic Agents, Infiltrative Administration Enero 29, (2007).

- Matgie A., Woolterton J.R., Watkins C.S. : Voltaje activated potassium channels in, mammalian neurons and their block by novel pharmacological agents. Gen Pharmacol. (1998).30: 13-24.
- Mclaughlin. S. Anesthesia-Barbiturates. Part I and II. CALAS (Can. Assoc.Lab.Anim. Sci.) Newsi. 1988. 20:110.
- Mitchell, B. (correspondence) Health hazards in operating theatre environments. Vet. Rec. 1976. 98: 326
- Morgan G.E, Mikhail M.S. Anestesiología Clínica”. 1° Edición. El Manual Moderno México. 1995. pp 3-16.
- Muir, W.W. and Hubbell, J.A.E. Handbook of veterinary anesthesia. Toronto, Ont.: C.V. Mosby Co. 1989.
- Mulder, J.B. and Hauser, J.J. A closed anesthetic system for small laboratory animals. Lab. Anim. Sci. 1984.
- National Research Council. Education and Training in the Care and Use of Laboratory Animals. National Academy Press. (1991).
- Norma Oficial Mexicana NOM-170-SSA1-1998, Para la práctica de anestesiología. Secretaría de Salud. México, (1998).
- Norris, M.L. and Turner, W.D. An evaluation of tribromoethanol (TBE) as an anesthetic agent in the Mongoli (Meriones unguiculatus). Lab. Anim; 1983. 17: 324-329.

- NRC. Recognition and Alleviation of Pain and Distress in Laboratory Animals. National Academy Press, (1992).
- Olson, M.E. A simple anesthetic chamber. Lab. Anim. Sci. 1986b. 36: 703.
- Olson, M.E. and McCabe, K. Anesthesia in the Richardson's ground squirrel: Comparison of ketamine, ketamixylazine, droperidol and fentanyl, and sodium pentobarbital. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1986.189: 1035-1037.
- Olson, M.E. injectable anesthetics in rodents and rabbits. CALAS (Can Assoc. Lab. Anim. Sci.) Newsi; 122, (1986a).
- Olson, M.E. Problems associated with urethane anesthesia. CALAS (Can Assoc. Lab. Anim. Sci.) Newsi. 1985. 119.
- Orden A; Gonzalo J.M; Avila I; San Ramón F; Sánchez-Valverde M.A. "Cirugía Veterinaria". Capítulos 39,40 y 49. Interamericana McGraw-Hill. España. (1994). pp 445-481, 605-619,
- Parker, J.L. and Adams, H.R. The influence of chemical restraining agents on cardiovascular function. Lab. A. 1978. 28: 575.
- Plumb D, "Veterinary Drug Handbook". 4ª Edición. Iowa State Press. USA, 2002. pp 644-648
- Pritchett K. R. and Corning B. F. Biology and Medicine of Rats 2004. pp 1-18

- Ragsdale D.R., Mc Phee Jr., Scheuer T., Catterall Wa.: Molecular determinants of state-dependent block of Na channels by local anesthetics. Science. 1994. 265:1724-1728,
- Rang H.P. Farmacología. Capítulos 35 y 43 5 Edición. Elsevier España S.A; pp505-509, 612-614, (2004).
- Raper, S.E., Barker, M.E., Burwen, S.J. and Jones, A. Isoflurane as an anesthetic for experimental animal surgery. Anat. Rec.1987. 218:116-122
- Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA. 2001.218:669-696.
- Rettig, B. An inexpensive anesthetic gas-scavenging device that any technician can make. Vet. Techn.. 1987. 8:27-32,
- Rich, S., Grimm, C., Wong, K. and Cesar, L. Gas anesthesia setup for methoxyflurane use in small rodents. ILAR (Institute for Laboratory Animal Resources) News. 1990.32: 17,
- Richter CP. The effects of domestication and selection on the behavior of the Norway rat. J Natl Cancer Inst.1954.15:727-738
- Robyn Hudson, Juan Pedro Laclette, Ciro Lomelí, Raúl Mancilla, Miguel Morales, Patricia Ostrosky y Emilio Rojas Código Ético para la Investigación Biomédica (2005).

- Rodgers Anthony, Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. December 16. 2000.
- Sedgwick, C. and Jahn, S. Techniques for endotracheal intubation and inhalation anesthesia for laboratory animals. Calif. Vet. 1980. 34: 27-31.
- Short, C.E., ed. Principles and practice of veterinary anesthesia. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. 1987.
- Skartvedt, S.M. and Lyon, N.C. A simple apparatus for inducing and maintaining halothane anesthesia of the rabbit. Lab. Anim. Sci. 1972. 22: 922-924.
- Soriano Rosales Rosa Eugenia, Pérez Guillé Beatriz, Villanueva Sánchez Octavio, Villegas Alvarez Fernando, Hernández González Rafael y Arturo Carmona Mancilla. Guia de los anestésicos más utilizados en animales de laboratorio. 2007. pp 23
- Stimpfel, T.M. and Gershey, E.L. Selecting anesthetic agents for human safety and animal recovery surgery. Faseb (Federation of American Societies for Experimental Biology) J. 1991.5: 2099-2104.
- Sumano H. Farmacología Veterinaria. Capitulo 29. 3a Edición Editorial Mc Graw-Hill. México, 2006. pp 601-603
- Tisien R.W., Lipscombe D., Bley K., Fox A. : Reflection on Ca^{++} channel diversity, Neurosci. (1995).18: 52-54.

- Wilkinson JM, Halley S, Towers PA. Comparison of male reproductive parameters in three rat strains: Dark Agouti, Sprague-Dawley and Wistar. Lab Anim. 2000. 34:70-5.
- William V.L; Wynn E.J "Veterinary Anesthesia" Capítulo IX y XII Lea & Febier. Philadelphia. 1984. pp 199-211, 279-305.