



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**

**EFFECTO DE LA PREMEDICACIÓN CON NALOXONA  
SOBRE LA ACCIÓN ANALGÉSICA Y ANESTÉSICA DE  
LA KETAMINA EN RATAS ADULTAS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

**YAZMÍN LEÓN HERNÁNDEZ**

**Asesor: Dr. José Gabriel Ruiz Cervantes**

**Coasesor: MVZ. Ismael Hernández Ávalos**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios:**

Porque ha llenado mi vida de bendiciones y me ha dado lo más preciado: mis padres, mis hermanas, mi sobrino, un esposo maravilloso y una hija a la que amo.

### **A mis padres, Cecilia y Felipe:**

Por su cariño, apoyo y consejo, porque gracias a ellos logré este sueño.

### **A mi esposo Alejandro:**

Por su amor, apoyo incondicional y por hacerme inmensamente feliz.

### **A mi hija Alexa:**

Por ser mi máxima alegría y mi inspiración para ser cada día mejor.

### **A mis asesores Dr. Gabriel y MVZ. Ismael:**

Por su comprensión, consejo, apoyo, conocimientos y principalmente por su amistad.

### **A mis hermanas, suegros y cuñados:**

Por todo el apoyo que me brindaron.

### **A mis amigos Aurora, Erika, Luis y Lino:**

Por su amistad y por hacer tan divertidos los cinco años de estudios universitarios.

## ÍNDICE

|   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| 1. Resumen  | 3             |
| 2. Introducción   | 4             |
| 3. Revisión de Literatura   |               |
| 3.1. Generalidades de Anestesiología                              | 6             |
| 3.1.1. Objetivos de la Anestesiología                             |               |
| 3.1.2. Características de un anestésico ideal                     | 7             |
| 3.1.3. Clasificación de los agentes anestésicos                   |               |
| 3.1.4. Ventajas y desventajas de los anestésicos fijos            | 8             |
| 3.1.5. Sitios y mecanismos de acción de los anestésicos generales | 9             |
| 3.1.6. Monitoreo de la profundidad anestésica                     | 11            |
| 3.1.7. Fases y planos de la anestesia                             | 12            |
| 3.1.8. Componentes fisiológicos de la anestesia                   | 14            |
| 3.2. Anestesia Disociativa  | 16            |
| 3.2.1. Ketamina   |               |
| 3.2.1.1. Anestesia con Ketamina en Ratas                          | 21            |
| 3.3. Antagonistas Opioides  | 22            |
| 3.3.1. Naloxona   |               |
| 3.3.1.1. Naloxona en ratas  | 26            |
| 4. Objetivos  | 27            |
| 5. Hipótesis  |               |
| 6. Materiales y Métodos   | 28            |
| 7. Diseño Estadístico   | 30            |
| 8. Resultados   | 31            |
| 9. Discusión  | 39            |
| 10. Conclusiones  | 43            |
| 11. Referencias Bibliográficas                                    | 44            |

## 1. RESUMEN

Con la finalidad de conocer y valorar el efecto de la premedicación con Clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre la acción anestésica y analgésica del Clorhidrato de Ketamina, se estudiaron 30 ratas machos de la cepa Wistar con una edad de  $120 \pm 10$  días, con un peso promedio de  $212.5 \pm 14.8$  g., se formaron dos lotes al azar de 15 semovientes cada uno; al grupo 1 ó control (G1), se les administró 200 mg/Kg de Ketamina por la vía intramuscular (IM); al grupo 2 ó experimental (G2), primero se les administró 0.1 mg/Kg de Nx y a los 5 minutos se suministró la Ketamina a misma dosis que al grupo control. Las variables estudiadas fueron tiempo de inducción a la anestesia (en minutos), tiempo de anestesia (en minutos), así como tono muscular, reflejo interdigital y comportamiento. Las primeras variables fueron evaluadas mediante T de student; para el tono muscular, reflejos y comportamiento se utilizó el método de Kruskal Wallis. Para la variable tiempo de inducción resultados encontrados fueron para G1  $3.5 \pm 0.7$  minutos y para G2  $0.0 \pm 0.0$  minutos, con una diferencia significativa  $P(<0.05)$ ; para el tiempo de anestesia los valores fueron  $101.7 \pm 4.8$  y  $0.0 \pm 0.0$  minutos para G1 y G2 respectivamente, con una diferencia significativa  $P(<0.05)$ ; para la variable ausencia del tono muscular (considerándose como positivo la retracción del miembro y como negativo la ausencia de respuesta), los promedios porcentuales fueron 91.3 y 1.11 para G1 y G2 respectivamente, con una diferencia significativa  $P(<0.05)$ ; en la variable ausencia del reflejo interdigital del grupo control y en el grupo experimental fueron de 83.88 y 2.22 para G1 y G2, donde existió una diferencia significativa  $P(<0.05)$ . Los promedios del porcentaje en comportamiento de estupor (estado de inconciencia, letargia y supresión de los sentidos) de los semovientes del grupo control y experimental fueron de 0.0 y 100 con una diferencia significativa de  $P(<0.05)$ . De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que en las ratas Wistar premedicadas con Nx se previene el efecto anestésico de la Ketamina e influye sobre el efecto analgésico. Asimismo, se infiere que existen receptores comunes para la Ketamina y la Nx y que interactúan en sus mecanismos de anestesia y analgesia, y que de acuerdo a los resultados de esta investigación existe la posibilidad de prevenir o revertir los efectos de la Ketamina a través de la aplicación del opioide.

## 2. INTRODUCCIÓN

El término Anestesia lo utilizó por primera vez Bailey en 1721, etimológicamente procede del griego *an* y *aesthesia* que significa “sin sensibilidad”; entonces el fenómeno anestesia general se define como un estado de inconciencia reversible y controlada que tiene como finalidad inducir analgesia, hipnosis, pérdida de la conciencia, relajación de músculos esqueléticos y la inhibición de reflejos sensitivos y autónomos.<sup>3,7,23,46</sup> Los anestésicos generales suelen administrarse por inhalación o por inyección intravenosa o intramuscular de agentes fijos, siendo estos últimos, más cómodos y económicos de utilizar que los inhalados.<sup>8,46</sup>

Entre los anestésicos fijos o inyectables, se encuentra el Clorhidrato de Ketamina, empleado en anestesia humana desde 1965 y en veterinaria desde 1970, autorizada para su uso en humanos, perros, primates, felinos, caninos, equinos, porcinos, rumiantes, aves, reptiles, roedores de laboratorio y muchas especies exóticas.<sup>30,21,45</sup> Este fármaco produce un estado de inconciencia en que el paciente se siente disociado o indiferente respecto a su entorno, por lo que a este tipo de anestesia se denomina “Disociativa”.<sup>30,45</sup> En recientes investigaciones, se relaciona el efecto analgésico de los anestésicos disociativos con la unión a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) a nivel talámico, interfiriendo con éstos de manera no competitiva.<sup>19,46,34</sup>

En la práctica moderna de la anestesiología con mayor frecuencia se implica el uso de combinaciones de sustancias intravenosas e inhaladas (anestesia balanceada), aprovechando las ventajas de sus propiedades individuales favorables mientras se intenta minimizar su potencial de causar reacciones adversas, además de que la mayoría de los anestésicos carecen de un antídoto. Es por ello que una de las características importantes de un anestésico es el que tenga un fármaco antagonista, situación que en la práctica es difícil. En este caso la Ketamina ha sido estudiada con base a la teoría de los receptores opioides, donde se encontraron uniones estereo específicas, en el que una tolerancia cruzada también puede ser esperada entre opiáceos y Ketamina, indicando que tal vez existe un receptor común.<sup>1</sup>

Al respecto, Stella *et al.*, (1984) y González (1985) reforzaron esta teoría con la premedicación de Nx en pacientes, los cuales no perdieron la conciencia después de la administración a dosis terapéutica de Ketamina. En medicina veterinaria, González

(2005) y Ruiz *et al.*, (2007c) demostraron en caninos adultos que la Nx revierte los efectos de la Ketamina.

El Clorhidrato de Naloxona (Nx) es un derivado de la Tabaína, sintetizado por Lewestein en 1961 e introducido en la clínica por Foldes en 1963; se le ha considerado un opiáceo antagonista con mayor afinidad por los receptores mu ( $\mu$ ) que de los kappa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ) ó delta ( $\delta$ ), tiene acciones como antagonismo del ácido gammaaminobutírico (GABA) y estimulación de la liberación de dopamina entre otras acciones farmacológicas.<sup>11,30,28,14,17</sup>

Como se ha citado, se ha evaluado el efecto de la ketamina revertido por la Nx en humanos; al respecto en medicina veterinaria existen algunos trabajos. Sin embargo, no hay estudios en medicina veterinaria que indiquen que al aplicar el opioide antes de la ketamina, se inhiba su efecto anestésico y analgésico, por lo cual, la finalidad del presente estudio fue conocer si a través de los resultados obtenidos, se sustenta la teoría de la presencia de receptores comunes para ambos fármacos, utilizando como modelo biológico a ratas de la cepa Wistar con las cuales se pretendió disminuir el error experimental, al usar semovientes de la misma raza, sexo, peso y edad.

### **3. REVISIÓN DE LITERATURA**

#### **3.1 Generalidades de Anestesiología**

El sistema nervioso central (SNC) es el sitio de la conciencia y el lugar donde se origina la adaptación al ambiente, así también regula las funciones del organismo, entre otras acciones; es además el sistema más sensible a los efectos de los fármacos que cualquier otro de los que componen el cuerpo. Los fármacos que actúan a este nivel, lo hacen una vez que han atravesado la barrera hematoencefálica o directamente por afinidad selectiva, ya que es un órgano con el metabolismo muy acelerado y el grado de penetración hacia varias regiones del cerebro puede definir sus efectos.<sup>34,45</sup>

Dado que el estudio de este órgano es complicado desde cualquier punto de vista, se hace notar por fisiopatólogos del SNC que es de gran utilidad considerar la llamada “Ley de la parálisis descendente de Jackson”, que establece lo siguiente: *las funciones cerebrales complejas y las más recientemente adquiridas son las fácilmente alteradas*, o sea que cuando se trata de actuar con fármacos como los anestésicos generales, estas funciones se van perdiendo en forma descendente; primero las funciones corticales, a continuación las subcorticales y por último las bulbares, en donde se concluye que habrá paro bulbar y por lo tanto, paro cardiorrespiratorio. Es por ello que la selección de un método anestésico depende de la evaluación integral del paciente y el uso de cada uno de los fármacos implica un conocimiento profundo de todo aquello que concierne al fármaco en cuestión.<sup>34</sup>

##### **3.1.1 Objetivos de la Anestesiología**

En las finalidades de la Anestesia se debe considerar lo siguiente:

1. Abolir el dolor
2. Inhibir el movimiento
3. Proporcionar estabilidad hemodinámica y respiratoria
4. Adecuada relajación muscular
5. Rápida recuperación anestésica
6. Mínimos efectos secundarios sobre el paciente
7. Minimizar las posibilidades de choque

8. Facilitar el transporte del paciente o su manejo en maniobras terapéuticas y diagnósticas capaces de originar dolor.<sup>8,15,12,3,36,40</sup>

### **3.1.2 Características de un anestésico ideal**

En los últimos diez años, la Anestesiología en Medicina Veterinaria ha experimentado un giro importante, donde se busca afanosamente un fármaco o mezcla de ellos que satisfagan la necesidad del anestesiólogo y la mayor seguridad para el paciente. Sin embargo, hasta el momento no existe el anestésico ideal, pero de existir tendría que reunir las siguientes características:<sup>35</sup>

1. Debe inducir anestesia suave y rápida, para propiciar también una rápida y segura recuperación.
2. Debe propiciar buena relajación muscular, donde se inhiban los reflejos del paciente durante la anestesia y produzca una adecuada pérdida de sensibilidad.
3. Que no deprima las funciones vitales del paciente (respiración y actividad cardiaca).
4. Debe tener un amplio margen de seguridad y estar exento de efectos adversos (toxicidad, irritación y anafilaxia, entre otros).
5. Que reduzca el sangrado capilar o no lo fomente.
6. Que no necesite biotransformarse o no siga una biotransformación extensa.
7. Debe ser útil para todas las especies.
8. Debe ser económico, estable, fácil de usar y que no sea inflamable, ni explosivo.

Debe tener un antídoto específico, situación que en la práctica es difícil ya que aún no se conocen con precisión los mecanismos de acción de los anestésicos y es por esta razón que poco se ha trabajado en la búsqueda de sus antagonistas.<sup>26,20,13,34,46,45,36</sup>

### **3.1.3 Clasificación de los agentes anestésicos**

En la anestesiología, actualmente se conocen diferentes anestésicos que se pueden clasificar de la siguiente manera:

1) Anestésicos locales: utilizados para obtener anestesia local o regional. Estos actúan de modo transitorio y selectivo sobre los nervios y terminaciones nerviosas, bloqueando la transmisión del impulso nervioso, sensitivo o motor, según sea el caso.

2) Anestésicos generales: son agentes que provocan la pérdida progresiva de la conciencia y de la función motora voluntaria. Se han clasificado en dos grandes grupos atendiendo a su vía de administración:

- a) Anestésicos volátiles o inhalados: que son administrados por inhalación y son absorbidos por esta vía, pasando a la sangre a través de la barrera alveolocapilar (plexo capilar alveolar).
- b) Anestésicos fijos o inyectables: son todos aquellos cuya vía de administración es inyectable. Se les llama así, ya que una vez introducidos al organismo es imposible sustraerlos hasta que estos cumplen su vida media dentro del organismo, se biotransforman y son excretados.<sup>9,26,16,34,46,37</sup>

La clasificación es la siguiente:

1. Barbitúricos.
2. Disociativos.
3. Propofol.
4. Etomidato.
5. Neuroleptoanalgesia.
6. Neuroleptoanestesia.
7. Anestesia Balanceada (mezclas anestésicas).
8. Anestesia total intravenosa por infusión continua (TIVA).

### **3.1.4 Ventajas y desventajas de los anestésicos fijos**

Este tipo de fármacos como ya fue indicado, se caracterizan porque una vez que son administrados es imposible sustraerlos del organismo hasta que sean biotransformados y excretados. Sus ventajas y desventajas son:

Ventajas

- A. Fáciles de administrar.
- B. Proporcionan una inducción rápida y suave de la anestesia.
- C. No requiere de aparatos sofisticados para su administración.

- D. No irritan las vías respiratorias, ya que se suministran por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) según el tipo de anestésico.
- E. No son explosivos.
- F. No contaminan el área anestésicoquirúrgica.<sup>51,26,3</sup>

#### Desventajas

- A. En la vía IV puede ser difícil encontrar una vena superficial y se tiene que considerar que el fármaco puede ser irritante si se administra de forma perivascular.
- B. Una vez administrado el fármaco no puede extraerse y resulta imposible impedir que actúe.
- C. Existe el riesgo de una posible apnea durante la inyección y si el animal no está intubado endotraquealmente o recibiendo oxígeno, el anestesiólogo no está preparado para una emergencia respiratoria y/o cardiaca.
- D. La respuesta a su administración es variable al depender de muchos factores (dosis, concentración, velocidad de inyección, biotransformación, metabolismo y excreción del anestésico). Además, esta respuesta se ve influida en caso de redosificación, por las propiedades acumulativas de la mayoría de los agentes inyectables.  
Puede existir excitación durante la recuperación.<sup>8,51,26,3,34</sup>

### **3.1.5 Sitios y mecanismos de acción de los anestésicos generales**

Los anestésicos generales inducen alteraciones reversibles en la función neurológica deprimiendo la transmisión sináptica del impulso nervioso. Al respecto, los dos fenómenos principales de dicha transmisión son la liberación del neurotransmisor correspondiente desde las vesículas de la terminal presináptica a la hendidura sináptica y la interacción del neurotransmisor con las proteínas receptoras de la membrana postsináptica.<sup>41,16</sup> Dichos anestésicos pueden actuar con grados variables de especificidad alterando uno o varios de los mecanismos que intervienen en la transmisión sináptica. Agentes anestésicos populares como los barbitúricos, propofol y etomidato actúan sobre los receptores del GABA que tienen un sitio de acción postsináptico. En su caso, la Ketamina también actúa en el área postsináptica, pero con diversos mecanismos.<sup>41,12,7</sup>

En este sentido, se han elaborado muchas teorías, para explicar los mecanismos de la anestesia general, tales como: la teoría del coloide, teoría de las correlaciones o de Meyer-Overton, teoría de los hidratos, cristales hidratados o clatratos, teoría de las alteraciones bioquímicas y la teoría de las alteraciones neurofisiológicas, pero ninguna ha sido plenamente demostrada y aún no se ha formulado una sola teoría general y completa que satisfaga por igual todas las reacciones y los fenómenos anestésicos. A este respecto, existen observaciones que limitan las posibles explicaciones, por ejemplo, la velocidad a la que se puede inducir la anestesia y la vuelta al estado de vigilia efectivamente excluyen los sucesos bioquímicos de larga duración y centran la atención en las alteraciones de corta duración que puedan producir algunos fármacos. Además, las diversas estructuras químicas de los anestésicos también plantean algún problema a la hora de conocer su mecanismo de acción. Por otro lado la ausencia de una estructura química común, reduce la posibilidad de una acción específica mediada por receptores y finalmente, la explicación de su acción anestésica debe unirse, a su capacidad para producir efectos secundarios superpuestos específicos y selectivos, tales como la reducción de la contractilidad cardiaca.<sup>41,33,45</sup>

Sin embargo, algunos autores citan que se han desarrollado experimentos que indican los efectos bioquímicos que originan los anestésicos, es por esto que se sabe que existe la alteración de varias vías metabólicas en las neuronas, pero desafortunadamente el mecanismo de acción sigue siendo una incógnita. Dichos efectos se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1) Pueden interferir con la asimilación de O<sub>2</sub> bloqueando la transferencia de electrones dentro de la mitocondria.

Pueden disociar la producción de adenosín trifosfato (ATP) evitando la fosforilación del adenosín difosfato (ADP).<sup>13,34,45</sup>

No obstante, la mayor parte de los estudios realizados en el área de la neurofisiología de la anestesia puntualizan que existe preferencia o selectividad de los anestésicos por ciertas estructuras cerebrales y aunque no se han presentado postulados serios acerca de la razón de dicha selectividad, si se ha definido al sistema activador reticular y al lemnisco medio como piezas claves de la transmisión de sensaciones, por lo cual se ha considerado que son sitios predilectos para la acción anestésica. Con base en la proporción de agua del SNC, la cual constituye 78% de los líquidos del sistema,

frente al 12% de lípidos y 8% de proteínas, la relación no es tan simple como una proporción de solubilidad y por ello se propuso que los anestésicos forman un compuesto con dicha fracción acuosa del SNC. Este compuesto se denomina clartrato y es una forma de atrapar las moléculas de anestésico dentro de una compleja red de enlaces de hidrógeno de moléculas de agua. Esta agua es estructural y pertenece a las proteínas de la membrana, donde los clartratos disminuyen la permeabilidad selectiva de las neuronas por obstrucción de los poros de la membrana y causan pérdida del dinamismo de los fosfolípidos de la misma.<sup>12,45</sup>

### **3.1.6 Monitoreo y control de la profundidad anestésica**

Los anestésicos generales van deprimiendo en forma descendente a las funciones del SNC (corticales, subcorticales y bulbares) como ya fue indicado con la Ley de la Parálisis descendente de Jackson. Este modo secuencial de acción se refleja en signos progresivos, que son apreciables clínicamente<sup>34,45</sup> y con el objetivo de poder evaluar el estado del paciente en forma racional e individual, estos signos fueron constatados y descritos por Guedel en el año de 1920, para el caso en particular de la anestesia por éter en el hombre valorando la profundidad anestésica en fases y planos, dando lugar al clásico esquema unidireccional de la excitación - depresión del SNC (aún vigente), que se conoce como Fases y planos de la Anestesia.

### **3.1.7 Fases y planos de la anestesia**

#### *a) Fase I: Analgesia, inducción o movimiento voluntario*

Comprende desde el inicio de la inducción anestésica, hasta la pérdida de la conciencia y se caracteriza porque el sujeto cae en estado de recumbencia (movimientos voluntarios bruscos), fisiológicamente no se afecta ninguna función refleja. Se presenta un estado de analgesia ligero (no apto para cirugía), respiración irregular toracoabdominal, pulso aumentado, presión arterial aumentada, presencia de reflejo palpebral, corneal, faríngeo, laríngeo, peritoneal y podal.<sup>8,13,34,46,45</sup>

#### *b) Fase II: Delirio, excitación o movimiento involuntario*

Esta fase comprende desde la pérdida de la conciencia hasta el restablecimiento de la respiración regular. Se caracteriza por la pérdida de control en las actividades

voluntarias, acentuando las involuntarias como: aullidos, ronquidos, movimientos de deglución, defecación y micción. Hay también presión arterial elevada, pulso acelerado, hipertensión, taquicardia y taquipnea (aunque por momentos se detiene voluntariamente la respiración). El tono muscular y los reflejos se conservan y en algunos casos aumentan. Por estas razones, se busca limitar la duración y severidad de esta fase, mediante el uso de tranquilizantes como preanestésicos.<sup>34,46,45</sup>

c) *Fase III: Anestesia quirúrgica*

Es el período desde el inicio de la respiración regular hasta el cese completo de la respiración espontánea. Se caracteriza por inconciencia con pérdida progresiva de los reflejos.<sup>34,45</sup> Esta fase se divide en cuatro planos.

Plano I: Anestesia quirúrgica superficial. Se presenta ligera analgesia y midriasis, con normalidad en frecuencia cardíaca y respiratoria. Este plano termina cuando los ojos quedan inmóviles (excepto en equinos ya que presentan nistagmo). Este plano es útil para realizar intervenciones quirúrgicas sencillas, tales como debridación de abscesos y curación de heridas.

Plano II: Anestesia quirúrgica moderada. Comienza con los ojos fijos y termina con la parálisis de los músculos intercostales inferiores. Las KF se encuentran un poco más bajas de lo normal, se disminuye la frecuencia cardíaca y la respiratoria, no se presentan movimientos oculares y quedan inhibidos el reflejo podal y rotuleano. A excepción de la cirugía en cavidades es posible realizar cualquier intervención.

Plano III: Anestesia quirúrgica profunda. Comienza con la parálisis de los músculos intercostales inferiores y termina con la relajación de todo el sistema músculo esquelético (a excepción del diafragma). Se observan KF disminuidas, miosis, ligera bradicardia, respiración abdominal profunda, ausencia del reflejo palpebral pero no del anal (excepto equinos) y debido a la inhibición del centro termorregulador en el hipotálamo, se presenta hipotermia. En este plano se pueden realizar cualquier tipo de cirugías.

Plano IV: Anestesia quirúrgica excesiva. Comienza con la parálisis completa de los músculos intercostales y termina con los del diafragma. Se presenta la respiración

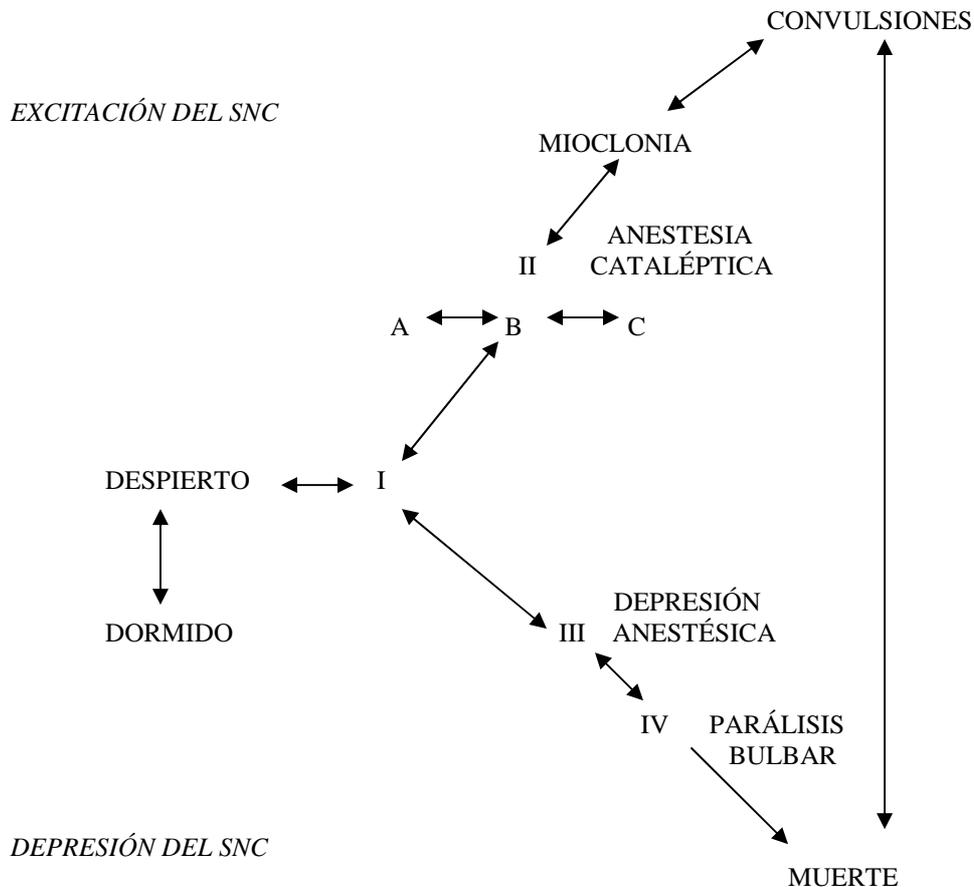
irregular, apnea, taquicardia, hipertensión, pulso acelerado, midriasis, esfínter anal dilatado, flacidez muscular, deficiencia en el retorno capilar y una marcada hipotermia. Es el plano donde se deben emplear estimulantes del SNC para evitar llegar a la siguiente fase.<sup>34,45</sup>

d) *Fase IV: Parálisis bulbar*

Esta fase corresponde al intervalo entre el paro respiratorio y el cardíaco. Se presenta de la siguiente manera: apnea, paro respiratorio, miosis seguida de midriasis, taquicardia seguida de un paro cardíaco, hipotensión, hipotermia, hemoconcentración y pérdida de los reflejos con salida de heces y orina en algunas ocasiones, que sin el apoyo circulatorio y respiratorio completo, rápidamente sobreviene la muerte.<sup>8,34,46</sup>

Esta forma de evaluar la profundidad anestésica, se propuso bajo la premisa de que todos los anestésicos actúan siempre deprimiendo el SNC. Sin embargo, otros anestésicos como la Ketamina, producen una anestesia de tipo disociativo, con amnesia y excitación del SNC. Teniendo esto en cuenta, Winters en 1976 propuso un esquema donde se contempla que algunas fases de la anestesia son inducidas por excitación y es compatible con el hecho de que algunos agentes provoquen un paso directo de la fase I a la fase III, como los barbitúricos o que los disociativos no alcancen la fase III.<sup>12</sup> En la figura 1 se muestra el esquema de las etapas anestésicas propuestas por Winters en 1976.

Figura 1. Etapas Anestésicas propuestas por Winters



### 3.1.8 Componentes fisiológicos de la anestesia

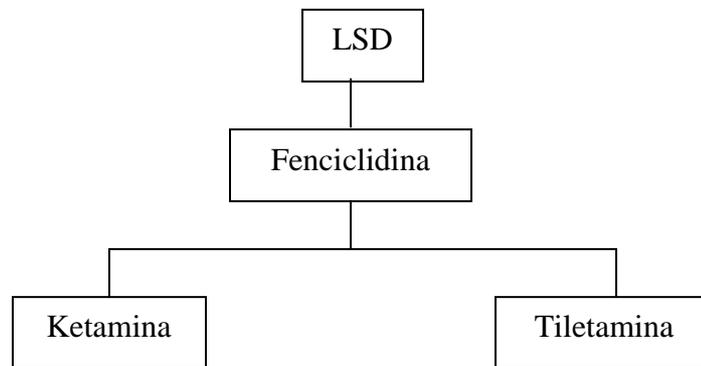
Los componentes fisiológicos de la anestesia son útiles para el médico, ya que muestran el grado de acción de los anestésicos y se conjugan con las fases de la anestesia y son:

- El sensorial: comprende estímulos sensitivos, analgesia, analgesia ligera y a la analgesia profunda.
- El motor: éste regula al músculo esquelético y se observa por medio de la relajación ligera, mediana y flacidez muscular.
- El reflejo: está controlado por el sistema nervioso autónomo, que particularmente se ve afectado cuando el paciente entra en la fase IV.
- El mental: establece los niveles de conciencia con respecto al ambiente y se observa como sueño ligero, profundo y ocasionalmente en estado de delirio.<sup>10</sup>

### 3.2 Anestesia disociativa

Esta forma de anestesia se define así para medicina humana y describe un estado en el que el paciente se siente disociado o indiferente con respecto a su entorno. Los fármacos que producen este estado anestésico pertenecen al grupo químico de las ciclohexaminas, cuyo efecto es una condición de catalepsia que se caracteriza porque los ojos permanecen abiertos, además de presentar hipertonicidad, rigidez muscular, donde los reflejos motores no son inhibidos.<sup>51,6,26,12,20,34</sup>

Los fármacos que pertenecen a este grupo son la Fenciclidina, que da lugar a la Ketamina y Tiletamina, dichos fármacos son alucinógenos emparentados químicamente con el ácido lisérgico (LSD).<sup>34</sup>



Por objetivos del presente estudio, a continuación se realiza la descripción farmacológica de la Ketamina.

#### 3.2.1 Ketamina

Es un derivado de la Fenciclidina, sintetizada en 1965 por Stevens y utilizada en clínica por Corssen y Domino en 1965. En 1970 se autorizó su uso en anestesia clínica y actualmente es el anestésico disociógeno más empleado en medicina veterinaria porque es disociativo y de efectos alucinógenos.<sup>26,12,20,5</sup>

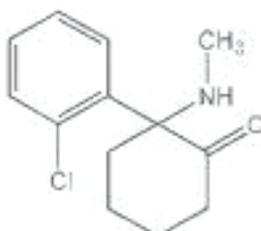
a. *Nombre genérico:*

Clorhidrato de Ketamina

b. *Origen y química:*

Es un polvo blanco, cristalino e hidrosoluble, derivado de la fenciclidina <sup>7,46,45</sup>, cuya estructura química se muestra en la figura 2.

Figura 2. Estructura química de la Ketamina



c. *Acción farmacológica:*

Anestésico de acción ultracorta que provoca parcialmente pérdida de la conciencia y sensibilidad (somática no visceral). Proporciona estados de analgesia ligera, sedación, hipnosis y amnesia, además de que se clasifica como un anestésico disociativo.<sup>16,34</sup> El estado de anestesia que produce está caracterizado por catatonía, amnesia y analgesia.<sup>46</sup>

d. *Farmacocinética:*

Se absorbe bien por vía IM o IV y se distribuye rápidamente con gran afinidad al SNC y a todos los tejidos corporales, principalmente al tejido adiposo, pulmón, hígado y riñón, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 50% (a la albúmina principalmente), dicha unión va a depender del pH, ya que decrece con un pH inferior a 7.4 y se incrementa a un pH superior. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado, metabolizándola a norketamina por desmetilación e hidroxilación del anillo ciclohexanona, siendo los metabolitos resultantes eliminados por orina y en menor cantidad por las heces. La eliminación total del fármaco se da entre 2 a 12 horas.<sup>51,12,7,20,13,34,46,45</sup>

e. *Farmacodinamia:*

El estado de anestesia disociativa resulta de una estimulación del SNC más que de una depresión generalizada de todos los centros cerebrales. Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto, hay una interrupción de la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte consciente del cerebro (sistemas talámico cortical y

activador reticular). La evidencia electroencefalográfica muestra además una disociación entre el tálamo y el sistema límbico. También, se presenta la inhibición de la recaptación sináptica GABA asociada a la rigidez muscular y es probable que también se bloqueen los procesos de transporte neuronal de las monoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina) en los sistemas talámico y reticular activador.<sup>6,12,34,3145</sup>

Muchos de los sitios receptores sobre los que actúan los anestésicos disociativos en general, aún no están totalmente identificados. En algunas investigaciones se ha relacionado su efecto analgésico a la unión con los receptores NMDA, que son canales catiónicos activados por glutamato, los cuales interfieren con éstos de manera no competitiva. Por otra parte, se ha documentado que dicha analgesia también se encuentra mediada a través de receptores opiáceos, en particular por el bloqueo de los receptores  $\sigma$ .<sup>1216,4,7,5,13,34,46,31,45</sup>

f. *Posología:*

La dosificación de la Ketamina en algunas especies, se presenta en el cuadro 1, donde se aprecia la variedad de dosis y rangos en las especies citadas.

Cuadro 1. Dosificación de Ketamina.<sup>52,26,13,34,31,45</sup>

| Especie           | Dosis (mg/Kg) | Vía    |
|-------------------|---------------|--------|
| Gatos             | 40            | IM     |
|                   | 1-10          | IV     |
| Perros            | 40            | IM     |
| Cerdos            | 11            | IM     |
| Cabras y borregos | 20            | IV     |
| Vacas             | 15-25         | IM     |
| Caballos          | 1-3           | IM     |
| Conejos           | 20-60         | IM, IV |
| Ratas y ratones   | 50-100        | IM, IP |
| Cobayos           | 10-30         | IM     |
| Hámsters          | 100           | IP, IM |
| Aves              | 100           | IM     |

*g. Usos terapéuticos:*

Anestésico de corta duración, indicado en casos de inmovilización de pacientes para exámenes clínicos y radiológicos; así como para realizar cirugías menores y mayores con el uso de preanestésicos, también se indica para prevenir el dolor intenso asociado con la cirugía o el dolor crónico.<sup>26,12,13,31,45</sup> Este fármaco y su congénere, la tiletamina, generalmente no se utilizan solos por los efectos colaterales que muestran y se citan en ese apartado.<sup>17</sup>

*h. Reacciones adversas:*

Alucinaciones, dolor en el sitio de inyección, movimientos espontáneos de los miembros con incremento general del tono muscular, nistagmos (principalmente en equinos), laringoespasmos (por lo que no se recomienda en cirugías de laringe), hipotermia, taquicardia, hipertensión, hiperacusia, hiperestesia, sialorrea, aumento de la presión intraocular, incremento en el flujo sanguíneo encefálico, por lo que aumenta la presión intracraneal (con mínima alteración del metabolismo cerebral), resecamiento de la córnea (en caso de no utilizar pomada oftálmica), presencia de reflejos laríngeo,

faríngeo, palpebral, peritoneal, abdominal y visceral. A altas dosis causa disnea, hipotensión, arritmia, vómito, vocalización, espasmos, temblor muscular, convulsiones y paro cardíaco o recuperación errática y prolongada.<sup>51,26,12,7,20,13,19,31,45</sup>

i. *Contraindicaciones:*

No se debe administrar como agente único para cirugía, así como en pacientes con insuficiencia hepática, renal, hipertensión, glaucoma o con trauma craneoencefálico; tampoco es apta para procedimientos de faringe, laringe, tráquea y cirugía ocular como anestésico único, es por ello que siempre debe ser mezclada con otros depresores del SNC como benzodiazepinas, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y fenotiacinas. La ketamina está contraindicada en perros de la raza poodle gigante, ya que puede provocar problemas respiratorios o circulatorios.<sup>51,7,13,34,31,45</sup>

j. *Interacciones:*

El uso de Droperidol, previene las alucinaciones. Con pequeñas dosis de Pentobarbital, Tiopental, Propofol o Dlacepam se pueden controlar las convulsiones. La Atropina, disminuye un 50% el gasto cardíaco y la presión sanguínea cuando éstos se encuentran muy aumentados. Así mismo los tranquilizantes, barbitúricos, benzodiazepinas (diacepam, midazolam) o agentes antiserotonina (como el Maleato de metiotepina), disminuyen la rigidez muscular. Los bloqueadores neuromusculares del tipo de la succinilcolina pueden potencializar la depresión respiratoria. Por otro lado, los barbitúricos, el halotano y el diacepam prolongan el período de recuperación y por el contrario el cloranfenicol aumenta los efectos anestésicos y la vida media biológica de la ketamina.<sup>26,46,13,31,45</sup>

k. *Forma farmacéutica:*

Solución inyectable al 5 y 10%.

Anesket®, Dopalem®, Inoketam®, Imalgen®, Ketamina®, Ketamin®, Ketaphorte®, Ketavet®, Ketalin® y Ketaset®.<sup>51,13,46</sup>

### 3.2.2 Anestesia con Ketamina en ratas

La Ketamina en ratas es útil para inducir anestesia quirúrgica cuando se administra en combinación con medetomidina, xilacina o diacepam. Sin embargo, cuando se utiliza como agente único, genera inmovilización con pobre analgesia, por lo que se puede utilizar sólo en procedimientos quirúrgicos superficiales. La Ketamina estimula el sistema nervioso simpático (SNS) y causa una elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea. En altas dosis puede generar depresión respiratoria grave y la administración continua da lugar a la inducción de enzimas hepáticas que disminuyen su eficacia en administraciones posteriores.<sup>52,9</sup>

Las ratas tienen necesidades altas de energía metabólica y no son capaces de vomitar, por tal motivo no se recomienda el ayuno previo, ni el uso de los preanestésicos (con excepción de fármacos anticolinérgicos).<sup>48,49,50</sup> La dosis referida de Ketamina en ratas es de 50-100 mg/Kg IP/ IM, la cual produce sedación profunda con grado de relajación muscular pobre y un nivel de analgesia insuficiente incluso para cirugía superficial.<sup>52,9,48,49,31,50</sup>

### 3.3 Antagonistas opioides

El término opiáceo describe los fármacos obtenidos del opio, como la morfina y la codeína. Con el desarrollo de los análogos sintéticos de estos fármacos, se introdujo el término opioide para representar a todos los fármacos que actúan de manera similar a la morfina.<sup>12,16,17</sup>

Los opiáceos se clasifican, según la selectividad que tienen por los receptores en:

- A. Agonistas puros: Meperidina, Morfina, Hidromorfona, Oximorfona, Metadona, Alfentanilo, Fentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo, Metomidato.
- B. Agonistas – antagonistas: Butorfanol, Buprenorfina, Nalbufina.

Antagonistas: Naloxona, Naltrexona, Nalmefeno.<sup>16,28,20,34</sup>

En este sentido, los antagonistas opioides puros son derivados de la morfina con sustituyentes más voluminosos en la posición N17. Estos agentes tienen afinidad relativamente alta para los sitios de fijación de opioides  $\mu$ . Tienen menos afinidad por

los demás receptores, pero también pueden revertir a los agonistas en los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ .<sup>27,39</sup>

A continuación, se hace la descripción farmacológica de la Nx, la cual fue utilizada en el presente estudio.

### 3.3.1 Naloxona

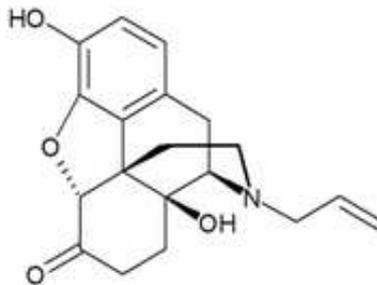
#### a. Nombre genérico:

Clorhidrato de Naloxona (Nx). También se le conoce como Clorhidrato de N-alilnoroximorfona.<sup>34,45</sup>

#### b. Origen y química:

Primer antagonista opioide puro, derivado de la tabaína (alcaloide de la morfina) y sin actividad analgésica, su fórmula química es 17-alin-4,5 alfa epoxi-3,4-dihidromorfina-beta-ona (figura 2). En la práctica se presenta disponible bajo la forma de HCL de naloxona (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>). Es un polvo blanco con un coeficiente de disociación (pKa) de 7.94, soluble en el agua y en alcohol, con pH de 3 – 4.<sup>13,17,31,45</sup>

Figura 2. Estructura química de la Naloxona



#### c. Acción farmacológica:

Se le identifica como un antagonista puro de los derivados del opio y en la técnica anestésica Neuroleptoanalgesia, donde bloquea el efecto de los derivados de la morfina como el Fentanyl. Últimamente se le han estudiado sus cualidades como regulador de la actividad sexual en distintas especies domésticas.<sup>10,35,34</sup>

*d. Farmacocinética:*

Su absorción por vía oral (PO) es mínima, debido a que se destruye por el pH estomacal, sin embargo, cuando se administra por vía sublingual se evita esto, por lo cual sus niveles séricos son significativos. Si se administra por vía IV, su efecto comienza rápidamente (2 min) y por vía IM tarda 5 min. El efecto dura de 45 a 90 minutos, pero puede prolongarse hasta por 3 horas. Se distribuye con rapidez y se encuentran valores altos en cerebro, riñones, bazo, músculo esquelético, pulmón y corazón. Atraviesa la placenta. Se biotransforma en el hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico y se elimina por la orina.<sup>14,34,39,17,31,45</sup>

*e. Farmacodinamia:*

Se le ha considerado un opiáceo antagonista aunque el mecanismo exacto de su actividad no se comprende, se dice que la Nx se une a los receptores opioides, con mayor afinidad a los  $\mu$  que a los  $\kappa$  y  $\sigma$ , que tiene acciones como antagonismo del GABA y estimulación de la liberación de dopamina a nivel cerebral. Entre sus acciones farmacológicas también se ha descrito que disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio, mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte de oxígeno, incrementando la sensibilidad de los barorreceptores y produce un aumento en los niveles de cortisol plasmáticos. Se une a los receptores  $\mu$ , impidiendo la acción de los péptidos opioides endógenos (POE), en los procesos de liberación de los factores de liberación de gonadotropinas. Así también, deprime al transporte de  $Ca^{++}$  y la actividad de la Calcio – ATPasa en el retículo endoplásmico disminuyendo la capacidad contráctil del miocardio. Se une a los receptores  $\beta$  endorfinérgicos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados.<sup>11,30,28,14,34,39,31,45</sup>

*f. Posología:*

La dosificación de la Nx en los roedores se presenta en el cuadro 2.

Cuadro 2. Dosificación de Naloxona en roedores.<sup>27,52,34,17,31,45</sup>

| Especie                     | Dosis (mg/Kg) | Vía     |
|-----------------------------|---------------|---------|
| Roedores, hámsters y jerbos | 0.01-0.1      | SC o IP |

*g. Usos terapéuticos:*

Sobredosis de opiáceos, antídoto en la Neuroleptoanalgesia (NLA), que es el uso de un neuroléptico o tranquilizante más un analgésico opioide; por ejemplo Droperidol más Fentanyl. También se ha usado en el tratamiento de choque por hemorragias y endotoxinas, trastornos cerebrovasculares como embolia, al parecer disminuye los efectos isquémicos regionales, en el coma no traumático, experimentalmente en casos de diarrea y vómito (disminuye el peristaltismo), aumenta la rumia en bovinos, revierte bloqueos atrioventriculares de 1er y 2º grado en perros sedados con xilazina, como coadyuvante en el cólico en caballos junto con calcio, se ha usado conjuntamente Meperidina + Nx como coadyuvante en la anestesia con Pentobarbital sódico, experimentalmente en la inducción y sincronización de celo en la cabras, liberador de LH en ovejas, vacas, conejas y cerdas, en machos ovinos y caprinos para liberar ICSH (LH) y testosterona. En trabajos realizados en machos cabríos, eleva la libido en tratamiento de quistes foliculares en vacas.<sup>27,32,41,10,16,14,34,39,45</sup> La Nx también puede ser empleada como fármaco de prueba para comprobar si el bloqueo de los POE disminuye los comportamientos automutilantes o de persecución del rabo.<sup>10</sup> Aún está por establecerse su utilidad potencial para tratar choque, accidente apoplético, lesiones traumáticas de médula espinal y encéfalo, así como otros trastornos que pueden caracterizarse por movilización de los POE.<sup>14</sup>

*h. Reacciones adversas:*

En casos de sobredosis se han reportado convulsiones, arritmias, hipertensión y muerte. En medicina humana se ha reportado edema pulmonar y muerte súbita tras su aplicación.<sup>2,11,29,34,39,25</sup>

i. *Contraindicaciones:*

Su uso no está indicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, ni con anomalías cardíacas preexistentes, ya que en los pacientes hipertensos se puede ocasionar una elevación brusca y alta de la tensión arterial que conduce al paciente a una falla cardíaca y edema pulmonar, así mismo, también son contraindicados para pacientes que estén bajo tratamiento crónico con narcóticos.<sup>14,34,17,31,45,25</sup>

j. *Interacciones:*

Revierte los efectos de los fármacos agonistas puros opiáceos y los agonistas opiáceos parciales, también revierte los efectos anestésicos en cuanto a la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y sobre todo en el tiempo de recuperación provocados por la administración de ketamina.<sup>11,43,30,5,34,13,17</sup>

k. *Forma farmacéutica:*

Solución inyectable a concentración de 0.4 mg/ml.

Narcanti®, Narcan®.<sup>30,39</sup>

### 3.3.1.1 Naloxona en ratas

En animales de laboratorio como las ratas se ha observado que la administración de Nx suprime o atenúa la hipotensión relacionada con el choque de diversos orígenes, entre ellos anafilaxia, endotoxinas, hipovolemia y lesión de médula espinal, donde los agonistas de los opioides agravan estos trastornos. Se infiere que la Nx antagoniza los efectos de los POE que se movilizan a causa del dolor o estrés y que participan en la regulación de la presión arterial por el SNC, además de impedir la ingestión excesiva de alimentos en caso de obesidad inducida por estrés en la rata, lo que dio lugar al uso experimental de antagonistas de los opioides para el tratamiento de la obesidad humana, sobre todo la relacionada con trastornos de la alimentación inducidos por estrés.<sup>14</sup>

El bloqueo de los receptores opioides por Nx eleva las concentraciones séricas de LH en las ratas y el hombre. La inyección de Nx a ratas justo antes de que mamen sus crías origina una inhibición significativa de la hormona del crecimiento (GH) y la liberación de prolactina. La inhibición de la liberación de prolactina por la Nx es dependiente de la dosis. Estos resultados sugieren que el estímulo de succión induce la

liberación de los POE, que a su vez están implicados en la liberación de GH y prolactina.<sup>4</sup> No se reportan trabajos que indiquen la respuesta de las ratas cuando se les suministra Nx antes de la Ketamina.

Como se cita con anterioridad, en medicina veterinaria se ha estudiado la reversión de la Ketamina con Nx, sin embargo no existen estudios que indiquen el efecto analgésico y anestésico de la Ketamina en pacientes premedicados con Nx, lo cual sugeriría la presencia de receptores comunes para ambos fármacos. La finalidad de utilizar como modelo biológico a ratas es disminuir el error experimental, lo cual no ha sucedido en otros trabajos, ya que la variabilidad de raza, sexo, peso y edad, está presente. Por otra parte, cabe resaltar que ante la imposibilidad de contar con aparatos que demuestren la presencia de receptores comunes para la Ketamina y Nx, en este estudio se utilizó el método propuesto por Litter (1980), el cual nos brinda la posibilidad de inferir la presencia de dichos receptores.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general.**

Valorar el efecto antagónico del Clorhidrato de Naloxona administrado por vía IM como agente preanestésico de la Ketamina a dosis de 200 mg/kg de peso corporal en ratas adultas de la cepa Wistar.

### **4.2 Objetivos particulares.**

1. Evaluar el tiempo de inducción a la anestesia, tanto en los pacientes que reciben una premedicación con el opioide, así como en aquellos que son medicados con la ketamina.
2. Valorar el grado de conciencia de los semovientes, considerando su comportamiento general, reflejo interdigital y tono muscular, los cuales son componentes fisiológicos de la anestesia.

## **5. HIPÓTESIS**

La Naloxona administrada como preanestésico por vía IM es capaz de inhibir los efectos anestésicos de la Ketamina suministrada por la misma vía en ratas de la cepa Wistar.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1 Materiales

| Biológico  | No Biológico  |
|--|---|
| <p data-bbox="335 560 590 974">30 ratas machos, adultos de la cepa wistar con peso promedio de <math>212.5 \pm 14.8</math> g. y edad de <math>120 \pm 10</math> días</p>  | <p data-bbox="606 481 1077 593">Ketamina al 10% de la marca Inoketam® laboratorio Virbac</p>   |
|  | <p data-bbox="606 851 981 963">Naloxona (0.4 mg/ml) de la marca Narcanti® laboratorio Aventis</p>    |
|  | <p data-bbox="606 1153 821 1332">45 Jeringas insulínicas desechables de 1 ml. con aguja calibre 25</p> <p data-bbox="606 1366 774 1444">Torundas de algodón</p> <p data-bbox="606 1478 821 1512">Alcohol al 70%.</p> <p data-bbox="606 1556 853 1590">Báscula de canasta</p>  |

## 6.2 Metodología

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacología Veterinaria L-403, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Campo 4, localizada a 30 Km. al norte de la Ciudad de México, delimitada por los paralelos 19°39' - 19°45' N y con los Meridianos 99°88' - 99°45' W, a una altitud de 2250 msnm, con un clima C (Wo) (W) b (1'') denominado templado y que se considera el más seco de los templados subhúmedos, con una temperatura media anual de 12° y 18°C, con un régimen de lluvia en verano y menos del 5% de lluvias en invierno (INEGI, 2006).

Se formaron dos grupos al azar de 15 semovientes cada uno, de los cuales uno de ellos fue el grupo control (G1), en el que únicamente se administró Ketamina vía IM (figura 3), a dosis de 200 mg/Kg de peso corporal. Al segundo grupo (G2), se le suministró Naloxona a dosis de 0.1 mg/Kg de peso corporal<sup>34</sup> y posteriormente a los 5 minutos les fue medicado con Ketamina (de igual manera que al grupo control).

Figura 3. Administración intramuscular de la Ketamina



En ambos grupos se valoró el tiempo de inducción a la anestesia expresado en minutos, así también, cada 2 minutos se evaluó el comportamiento general por observación directa (despierto, dormido o en estupor), el reflejo interdígital (por medio del pinzamiento interdígital del miembro pelviano, considerándose como positivo la retracción del miembro y como negativo la ausencia de respuesta) y el tono muscular (resistencia a la extensión del miembro). En estas tres últimas variables se realizó la medición hasta la cuadripedestación del individuo (Litter, 1980).<sup>22</sup>

### **6.3 Diseño Estadístico**

En el primer caso, el tiempo de inducción a la anestesia fue analizado estadísticamente mediante una prueba de hipótesis, realizando la comparación de medias aritméticas por prueba de T de Student.

Mientras que las variables comportamiento general, presencia de reflejo interdigital y tono muscular fueron expresados en porcentaje, por lo que análisis estadístico realizado fue por Estadística no paramétrica, con la utilización de la prueba Kruskal Wallis.

En ambos casos el análisis estadístico fue realizado en el programa Excel de Microsoft Office ® (1997-2003).

## 7. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente experimento se describen en gráficos y cuadros, para cada variable de estudio.

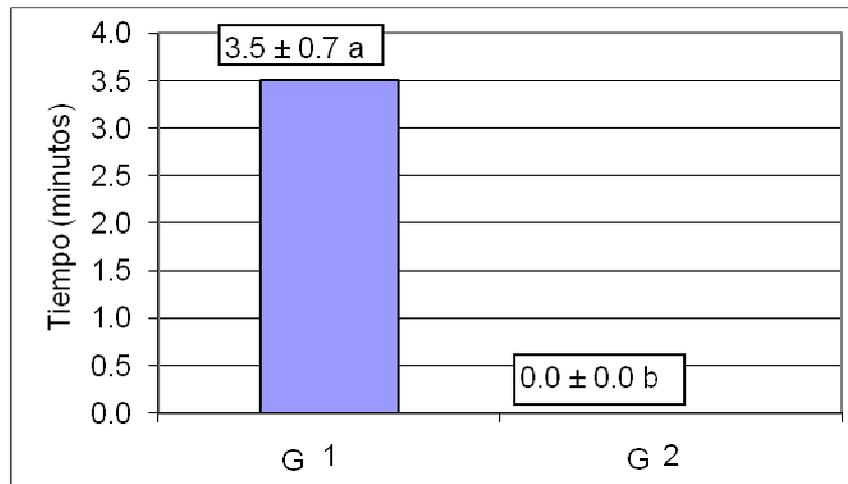
En el cuadro 3, se presenta el tiempo de inducción a la anestesia por rata para G1 y G2, así como el promedio por grupo.

Cuadro 3. Tiempo de inducción a la anestesia en minutos para G1 y G2.

| Rata     | GRUPO 1 | GRUPO 2 |
|----------|---------|---------|
| 1        | 5       | 0       |
| 2        | 3       | 0       |
| 3        | 4       | 0       |
| 4        | 3       | 0       |
| 5        | 3       | 0       |
| 6        | 3       | 0       |
| 7        | 4       | 0       |
| 8        | 5       | 0       |
| 9        | 3       | 0       |
| 10       | 3       | 0       |
| 11       | 3       | 0       |
| 12       | 3       | 0       |
| 13       | 3       | 0       |
| 14       | 4       | 0       |
| 15       | 4       | 0       |
| Promedio | 3.50    | 0.00    |

En el gráfico 1, se muestran los resultados del tiempo promedio de inducción a la anestesia en minutos para G1 y G2.

Gráfico 1. Tiempo de inducción a la anestesia para G1 y G2.



Letras diferentes indican diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

Como puede observarse en el gráfico, el grupo control obtuvo un tiempo promedio de inducción a la anestesia de  $3.5 \pm 0.7$  minutos, mientras que en el grupo experimental premeditado con Nx no se presentó la anestesia y por lo tanto no existe el registro del tiempo de inducción. Existiendo diferencia significativa entre ambos grupos con una  $P (< 0.05)$ .

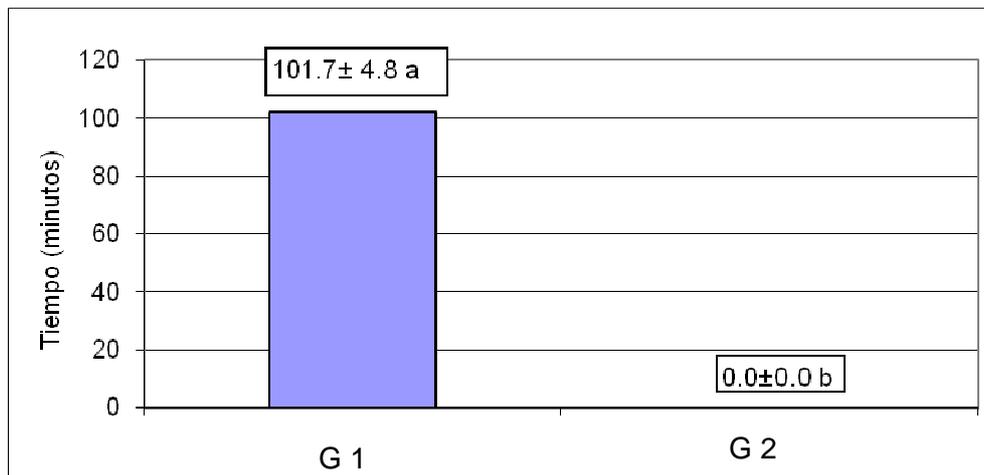
En el cuadro 4, se muestra el tiempo de anestesia en minutos por roedor para G1 y G2, así como el promedio por grupo.

Cuadro 4. Tiempo de anestesia en minutos para G1 y G2.

| Rata     | GRUPO 1 | GRUPO 2 |
|----------|---------|---------|
| 1        | 90      | 0       |
| 2        | 110     | 0       |
| 3        | 100     | 0       |
| 4        | 102     | 0       |
| 5        | 106     | 0       |
| 6        | 96      | 0       |
| 7        | 105     | 0       |
| 8        | 98      | 0       |
| 9        | 100     | 0       |
| 10       | 100     | 0       |
| 11       | 102     | 0       |
| 12       | 102     | 0       |
| 13       | 105     | 0       |
| 14       | 105     | 0       |
| 15       | 105     | 0       |
| Promedio | 101.73  | 0.00    |

En el gráfico 2, se presentan los resultados del tiempo promedio de anestesia en minutos para G1 y G2.

Gráfico 2. Tiempo promedio de anestesia en minutos para el G1 y G2.



Letras diferentes indican diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

En el gráfico anterior se puede observar que en el G1 se obtuvo  $101.7 \pm 4.8$  minutos promedio en tiempo de anestesia, mientras que en el grupo experimental no se tienen registros, ya que no se presentó la anestesia en los semovientes estudiados, observándose diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre ambos grupos.

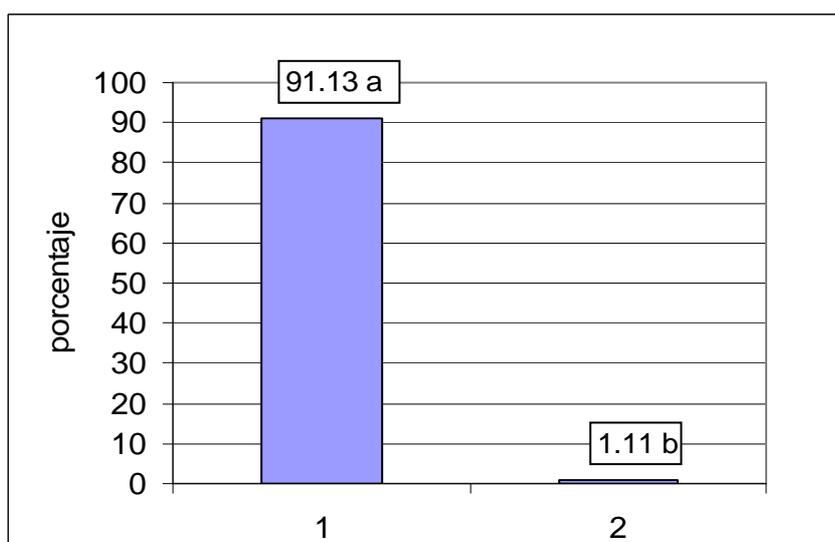
En el cuadro 5 se presenta el porcentaje de inhibición del tono muscular obtenido por rata para G1 y G2, así como el promedio por grupo.

Cuadro 5. Porcentaje de inhibición del tono muscular para G1 y G2.

| Rata     | GRUPO 1 | GRUPO 2 |
|----------|---------|---------|
| 1        | 91.11   | 0       |
| 2        | 90.9    | 0       |
| 3        | 89.79   | 0       |
| 4        | 90.19   | 0       |
| 5        | 94.33   | 0       |
| 6        | 89.36   | 0       |
| 7        | 94.23   | 0       |
| 8        | 93.87   | 0       |
| 9        | 88.18   | 0       |
| 10       | 89.94   | 8.3     |
| 11       | 90.29   | 8.3     |
| 12       | 90.32   | 0       |
| 13       | 90.51   | 0       |
| 14       | 90.56   | 0       |
| 15       | 93.41   | 0       |
| Promedio | 91.13   | 1.11    |

En el gráfico 3 se muestra el promedio porcentual de la inhibición en el tono muscular de las ratas del G1 y G2.

Gráfico 3. Porcentaje promedio de Inhibición del tono muscular para G1 y G2.



Letras diferentes indican diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

En el gráfico 3 se aprecia que el grupo control anestesiado con ketamina presentó un promedio de 91.13% de ausencia del tono muscular, mientras que en el grupo experimental premedicado con Nx sólo 1.1% mostró dicha ausencia. De tal manera que en el grupo experimental 98.9 % de los semovientes presentaron tono muscular, ya que en ningún momento del experimento mostraron signos de anestesia. Al respecto el estado catatónico clásico no se observó como tal en este trabajo.

Al igual que en las variables anteriores, al haber realizado el análisis estadístico se observó diferencia significativa con una P (<0.05).

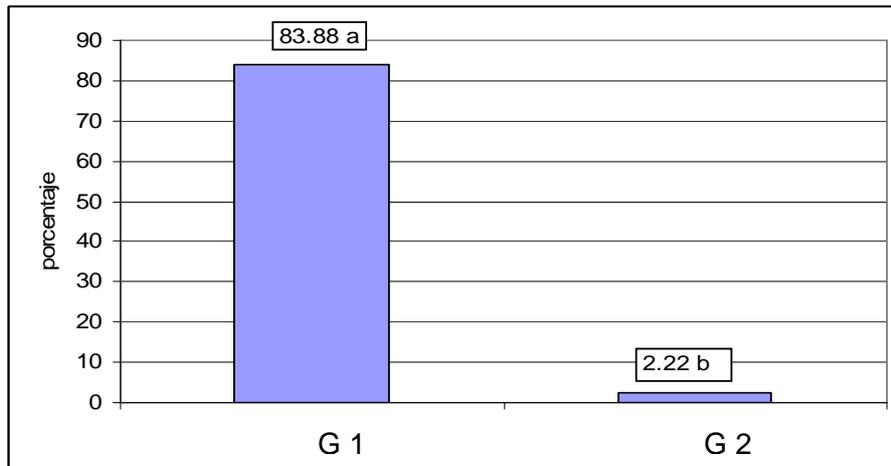
En el cuadro 6 se presentan los porcentajes de inhibición del reflejo interdigital obtenidos por rata para el G1 y G2, así como el promedio por grupo.

Cuadro 6. Porcentaje de inhibición del reflejo interdigital para G1 y G2.

| Rata     | GRUPO 1 | GRUPO 2 |
|----------|---------|---------|
| 1        | 84.44   | 0       |
| 2        | 87.27   | 0       |
| 3        | 83.67   | 0       |
| 4        | 84.31   | 0       |
| 5        | 84.9    | 0       |
| 6        | 80.85   | 0       |
| 7        | 86.53   | 0       |
| 8        | 83.67   | 0       |
| 9        | 80.64   | 0       |
| 10       | 81.82   | 16.66   |
| 11       | 81.88   | 16.66   |
| 12       | 84.37   | 0       |
| 13       | 84.38   | 0       |
| 14       | 84.55   | 0       |
| 15       | 84.95   | 0       |
| Promedio | 83.88   | 2.22    |

En el gráfico 4 se muestran los valores promedio de la inhibición del reflejo interdigital para G1 y G2.

Gráfico 4. Porcentaje promedio de la inhibición del reflejo interdigital para G1 y G2.



Letras diferentes indican diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

La gráfica muestra que el grupo control anestesiado con ketamina tiene un 83.88% de ausencia del reflejo interdigital (analgesia somática), sin embargo el grupo experimental premedicado con Nx obtuvo 2.22% de ausencia del mismo.

En este caso, el comportamiento estadístico fue el mismo, ya que se obtuvo una diferencia significativa  $P (< 0.05)$ .

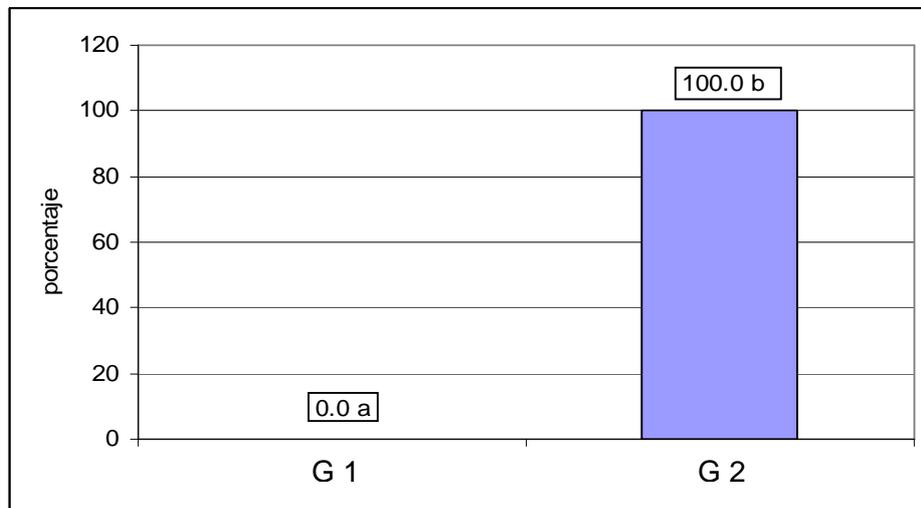
Finalmente en el cuadro 7 se presenta el porcentaje por rata, en comportamiento de estupor para el G1 y G2.

Cuadro 7. Porcentaje de los registros por rata en comportamiento de estupor para G1 y G2.

| Rata     | GRUPO 1 | GRUPO 2 |
|----------|---------|---------|
| 1        | 0       | 100     |
| 2        | 0       | 100     |
| 3        | 0       | 100     |
| 4        | 0       | 100     |
| 5        | 0       | 100     |
| 6        | 0       | 100     |
| 7        | 0       | 100     |
| 8        | 0       | 100     |
| 9        | 0       | 100     |
| 10       | 0       | 100     |
| 11       | 0       | 100     |
| 12       | 0       | 100     |
| 13       | 0       | 100     |
| 14       | 0       | 100     |
| 15       | 0       | 100     |
| Promedio | 0       | 100     |

En el gráfico 5 se muestran los porcentajes del comportamiento en estupor por grupo.

Gráfico 5. Porcentaje de registros en comportamiento de estupor para G1 y G2.



Letras diferentes indican diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

Como se puede apreciar en el gráfico, en el grupo control todos los pacientes estuvieron anestesiados, por el contrario en el grupo experimental ninguno estuvo anestesiado, es decir todos manifestaron un comportamiento de estupor.

Así mismo e igualmente que en todas las variables hubo diferencia significativa  $P (<0.05)$ .

## 8. DISCUSIÓN

En la práctica moderna de la anestesiología veterinaria con mayor frecuencia se implica el uso de combinaciones de sustancias intravenosas e inhaladas, aprovechando las ventajas de sus propiedades individuales favorables mientras se intenta minimizar su potencial de causar reacciones adversas, llamando a este proceso como anestesia balanceada; sin embargo es muy notorio que la mayoría de los anestésicos carecen de un antídoto específico.<sup>33</sup>

Es por ello que una de las características importantes de un anestésico es el que tenga un fármaco que posea antagonismo competitivo,<sup>10,45</sup> situación que en la práctica es difícil, no obstante el estudio de fármacos que realizan antagonismo no competitivo (también llamado fisiológico) esta creciendo en importancia.<sup>24</sup> Al respecto, la Ketamina ha sido estudiada con base a la teoría de los receptores opioides, quienes al no ser específicos de los anestésicos disociativos, se cree pueden participar antagonizando a estos receptores, de acuerdo con lo descrito por González (1985), Villarejo *et al.*, (2001), González (2005), Hernández *et al.*, (2006) y Ruiz *et al.*, (2007).

Por otro lado se ha estudiado el efecto de la Ketamina revertido por la Nx en humanos y aunque el tema es interesante, existen pocos trabajos al respecto;<sup>11</sup> por otra parte González (2005), realizó un trabajo en caninos donde demostró clínicamente el efecto antagonista de la Nx sobre el tiempo de recuperación en los semovientes estudiados a los cuales se les administró Ketamina. No obstante es preciso señalar que en medicina veterinaria no existen estudios que indiquen que la administración de la Nx sea previa a la de la ketamina y con ello se inhiba su efecto anestésico y analgésico.<sup>17</sup> Lo anterior sustentaría la teoría de la presencia de receptores comunes para ambos fármacos, por lo que en el presente estudio se utilizó como modelo biológico a ratas de la cepa Wistar con las cuales se disminuyó el error experimental, lo cual no ha sucedido en otros trabajos, ya que la variabilidad de raza, sexo, peso y edad, está presente.

En relación a la existencia de un receptor común entre opiáceos y Ketamina, Stella *et al.*, (1984) y González (1985) citan oportunamente un experimento realizado por Kraynack y Gintautas, quienes efectuaron estudios en humanos donde demostraron que la Nx, redujo la narcosis por Ketamina en un 50% de los casos, utilizando para ello

5 mcg/Kg de peso; así mismo también se observó que dicho porcentaje aumenta con mayores dosis de Nx.

Por lo que respecta a la premedicación con Nx en individuos anestesiados con Ketamina, se ha documentado en humanos los trabajos de Stella *et al.*, (1984) quienes reforzaron esta teoría de receptores comunes con la administración preanestésica de Nx en 68 adultos, los cuales según los resultados reportados, no perdieron la conciencia después de la administración de una dosis terapéutica de Ketamina. Por otro lado, González (1985), trabajó con 60 pacientes admitidos para cirugía de emergencia o electiva, de ambos sexos en edades entre los 16 y 60 años, clasificadas con relación a su estado físico con el criterio de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) en sus resultados este autor reporta se pudo observar que también en un 50 % de los pacientes se recuperaron más rápidamente que aquellos que no recibieron Nx. Lo anterior estuvo constatado por la aplicación de una serie de preguntas a cada paciente, entre las cuales se incluía su nombre, dirección, teléfono, nombres de familiares, entre otros datos, para conocer su estado.

Este estudio resulta interesante, ya que en medicina veterinaria no se tiene la posibilidad de obtener una respuesta por parte del paciente anestesiado, sin embargo existen parámetros que se pueden considerar para evaluar el grado de conciencia de los animales. Por lo que en el presente estudio se utilizó la técnica descrita por Litter (1980) quien propone la valoración del comportamiento del paciente, en el cual se incluyen los criterios despierto, dormido o estupor.

Los resultados obtenidos en el presente estudio reflejan que todos los semovientes premedicados con Nx estuvieron en estupor, es decir que nunca mostraron un comportamiento de un paciente en plano anestésico. Por el contrario los roedores del grupo control, todos mantuvieron un comportamiento de anestesia.

Por otra parte, González (2005) en el ámbito de la medicina veterinaria también demostró la disminución de la narcosis dada por la Ketamina, cuando posteriormente a la administración y efecto de ésta, se aplicó Nx por vía endovenosa en perros usando dos bolos del opioide, en proporción de 0.4 y 0.8 mg de dosis total (Dt) respectivamente. Este investigador reportó que el bolo de 0.4 mg Dt registró los mejores resultados, ya que el antagonismo de los efectos analgésicos y anestésicos de la Ketamina se revirtieron a los 13 minutos, mientras que con el bolo de 0.8 mg Dt este evento sucedió

a los 17 minutos. Al respecto, en el presente experimento la administración de los fármacos fue a la inversa, es decir, se utilizó a la Nx como preanestésico observándose en las ratas estudiadas que no se presentó el efecto anestésico y analgésico de la Ketamina, por lo que el tiempo de inducción y anestesia fueron de  $0.0 \pm 0.0$  minutos; lo cual sugiere que la Nx evitó la acción de la Ketamina, ocupando receptores comunes de ambos fármacos.

Entre otros reportes hechos en medicina veterinaria, Ruiz *et al.*, (2007c) observaron la reversión con Nx las constantes fisiológicas de los perros anestesiados con Ketamina; así por ejemplo en el caso de la temperatura, ésta pasó de  $38.51^{\circ}\text{C}$  hasta  $38.63^{\circ}\text{C}$ , mientras que la frecuencia cardíaca pasó de 114.64 latidos por minuto promedio hasta 159.18 latidos por minuto y en frecuencia respiratoria de 25.46 respiraciones por minuto hasta 31.04 respiraciones por minuto. Lo anterior fue utilizando un bolo de 0.4 mg de Nx en Dt. Al respecto, en el presente estudio no fueron evaluadas las constantes fisiológicas, sin embargo este estudio realizado en perros por los autores citados, demuestran que la Nx al aumentar o estabilizar fisiológicamente al paciente puede revertir los efectos anestésicos de la Ketamina.

A este respecto, se puede mencionar que el grupo control anestesiado con Ketamina registró un tiempo de inducción de  $3.5 \pm 0.7$  minutos y un tiempo de anestesia de  $101.7 \pm 4.8$  minutos, estos valores son mayores que los considerados por Waynforth y Flecknell (1992) y Flecknell (1996) quienes reportaron valores promedio de 120 minutos, para el estado de anestesia e hipnosis; en el presente estudio se obtuvieron resultados semejantes como se cita en líneas anteriores.

Por otro lado en la valoración de los componentes sensorial y motor, se destaca un estudio realizado por Carrasco (2004), quien valoró la acción analgésica y el bloqueo motor tras la administración de Ketamina en perros a través de la vía epidural, encontrando falta de movimiento y acciones analgésicas, siendo constatadas mediante el test de pinzamiento de la cola y la prueba de placa caliente; mismas que posteriormente fueron antagonizadas con la administración de Nx por vía IV. En este sentido, en el presente experimento los resultados en el grupo experimental premedicado con Nx mostraron que sólo el 1.11 % de los casos tuvieron ausencia del tono muscular, de tal forma que el 98.89 % restante presentó tono muscular. Así mismo, en la valoración de

la analgesia el grupo anestesiado con Ketamina registró un 83.88 % de ausencia del reflejo interdigital, mientras que los semovientes premedicados con Nx mostraron un 2.22 % de ausencia de este reflejo, lo que indica que este opioide puede utilizar los receptores involucrados en la analgesia somática de los individuos estudiados.

Cabe aclarar que como lo indican González (1985), Bastida (1985), Suárez (2001), González (2005) y Hernández y Ruiz (2006), el antagonismo es de tipo no competitivo, es decir, se realiza por ligandos fisiológicos, considerando que el antagonista opioide ha sido relacionado con la inhibición del transporte neural de las monoaminas cerebrales serotonina, noradrenalina y dopamina, así también por su actividad de antagonizar al GABA y además de que pudiese afectar los mecanismos dopaminérgicos estimulando la neurosecreción de dopamina. Otro posible mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores  $\mu$  y  $\sigma$  donde el anestésico disociativo influye en la analgesia y la disforia, por lo que teóricamente la Nx ocupa dichos receptores y propicia el efecto inverso.

Finalmente todos estos trabajos hacen plantear la hipótesis en la cual sugiere que el sitio de acción de la Nx para revertir la anestesia por Ketamina se lleva efecto en sitios semejantes de los receptores opiáceos y relacionados con el mecanismo de competencia y probablemente activan un sistema de despertar en el SNC, tal y como lo sugieren los resultados obtenidos en este estudio con el modelo experimental y las variables estudiadas.

## **9. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos indican que la premedicación con Nx influye sobre el efecto analgésico y anestésico de la Ketamina a dosis de 200 mg/kg de peso corporal en ratas adultas cepa Wistar.

Con este trabajo se infiere que existen receptores comunes para la Ketamina y la Nx en sus mecanismos de analgesia somática y anestesia.

Con los resultados obtenidos se abre la posibilidad del uso de la Nx para prevenir o revertir el efecto de la Ketamina en esta y otras especies.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez, J., Vanegas, H.A., López, B.A., Manrique, C.L. 2004. Ketamina: 35 Años Después. Anest. Méx. Vol. 16. México.
2. Bastida, G.T. 1985. Tratamiento del estadio de shock con Naloxona. Tesis de Especialidad en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. México.
3. Beattie, C. 2003. Historia y Principios de la Anestesiología. Capítulo 13 en Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Hardman, J.G., Limbird, L.E. y Goodman, G.A., 10ª edición, Volumen I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
4. Branson, K.R. y Gross, M.E. 2003. Agonistas y Antagonistas opioides. Capítulo 13 en Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Adams, R.H. 2ª edición. Editorial Acribia. España.
5. Carrasco, J.M.S. 2004. Ketamina ¿Nuevas posibilidades?. Rev. Esp. Anestesiología. Vol. 51, N°1:1-2.
6. Córdova, M.E. 2001. Anestesia Disociativa. Memorias del Curso Procedimientos prácticos en Anestesia de perros y gatos. UNAM. México.
7. Evers, A.S. y Crowder, C.M. 2003. Anestésicos Generales. Capítulo 14 en Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Hardman, J.G., Limbird, L.E. y Goodman, G.A. Editores, 10ª edición, Volumen I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
8. Ezquerro, L.J. 1997. Anestesia Práctica de Pequeños Animales. McGraw Hill-Interamericana. México.
9. Flecknell, P.A. 1996. Anestesia de Animales de Laboratorio. Editorial Acribia. España.
10. Fuentes, O.F. 2002. Farmacología Veterinaria, 3ª edición. Editorial Universidad de Guadalajara. México.
11. González, A. A. 1985. Reversión de Ketamina por Naloxona. Tesis de Posgrado, Curso de Especialización en Anestesiología. Facultad de Medicina UNAM. México.
12. González, C. A. y Pereira E. J. L. 2002. SNC. Anestésicos Generales Inyectables. Capítulo 16 en Farmacología y Terapéutica Veterinarias de Botana, L.L.M, Landoni, M.F y Jiménez, T.M. Editores. Editorial McGraw-Hill Interamericana. España.
13. González, T. L. E. 2005. Acción Antagónica de la Naloxona sobre los Efectos Anestésicos de la Ketamina en perros. Tesis de Licenciatura. FESC UNAM. México.

14. Gutstein, H.B. y Akil, H. 2003. Capítulo 23 Analgésicos Opioides en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Hardman, J.G., Limbird, L.E. y Goodman, G.A. Editores, 10ª edición, Vol. I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
15. Hall, L.W. 1992. Principios Generales de la Anestesia. Capítulo 1 en Manual de Anestesia de los Pequeños Animales de Hilbery, A.D.R., Waterman, A.E., Brouwer, GJ. Editores, Editorial Acribia. España.
16. Hellebrekers, L.J. 2002. Manejo del Dolor en Medicina Veterinaria. Editorial Inter-Médica. Argentina.
17. Hernández, A.I., Ruiz, C.J.G., Ruiz, R.M.A., Ruiz, C.J.J. y Miranda, C.A.E. 2006. Péptidos opioides endógenos (POE): Su control sobre la reproducción. Revista AMMVEPE. 17(6). 255-263.
18. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (I. N. E. G. I). 2006. Síntesis Geográfica del Estado de México. México.
19. Kosten, T.R. 2005. Drogas de Abuso. Capítulo 32 en Farmacología Básica y Clínica de Katzung, B.G. Editor, 9ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
20. Lemke, K. 2003. Anestésicos Inyectables, Capítulo 4 en: Fundamentos de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales de Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, J.G. Editor. Editorial Masson. España
21. Lin, C.H. 2003. Anestésicos Disociativos, Capítulo 4 en: Fundamentos de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales de Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, J.G. Editores. Editorial Masson. España.
22. Litter, M. 1980. Farmacología Experimental y Clínica, 6ª edición. Editorial El Ateneo. Argentina.
23. McKelvey, D., Hollingshead, K.W. 2003. Manual de Anestesia y Analgesia Veterinaria. 3ª edición. Editorial Multimédica Ediciones Veterinarias. España.
24. Miranda, C.A.E. 2007. Efecto del Clorhidrato de Naloxona sobre el electrocardiograma (ECG) de perros adultos sedados con Xilacina y Buprenorfina. Tesis de Licenciatura. UNAM. México.
25. Miranda, C.A.E., Hernández, A.I., López, R.E. y Ruiz, C.J.G. 2007. Efecto de la naloxona sobre el electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca y tiempo de

- recuperación anestésica de perros adultos sedados con una mezcla neuroleptoanalésica. Revista AMMVEPE. 18(6).155-160.
26. Muir, W.W., Hubbell, J.A.E., Skarda, R.T. Bednarski, R.M. 2001. Manual de Anestesia Veterinaria. 3ª edición. Editorial Harcourt. España.
  27. Nolan, A.M. 1992. Analgesia. Capítulo 4 en Manual de Anestesia de los Pequeños Animales de Hilbery, A.D.R., Waterman, A.E., Brouwer, GJ. Editores. Editorial Acribia. España.
  28. Nolan, A. 2002. SNC. Opioides. Capítulo 14, en: Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Botana, L.L.M., Landoni, M.F. y Jiménez, T.M. Editores. Editorial McGraw Hill Interamericana. España.
  29. Ojeda, S.C. 2002. efectos de la Naloxona sobre el sistema cardiovascular. Tesis de Especialidad. Facultad de Medicina. UNAM. México.
  30. Paddleford, R.R. 2000. Manual de Anestesia en Pequeños Animales, 2a edición. Editorial Intermédica. Argentina.
  31. Plumb, C.D. 2006. Manual de Farmacología Veterinaria, 5ª edición. Editorial Intermédica. Argentina.
  32. Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. y Dunlop, R. 1994. Fisiología de pequeñas y grandes especies. Editorial El Manual Moderno. México.
  33. Ruiz, C.J.G y Hernández A.I. 2003. Bases de Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. FES-C. UNAM. México.
  34. Ruiz, C.J.G y Hernández A.I. 2005. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Editorial Universidad Nacional Autónoma de México. FES-C. México.
  35. Ruiz, C.J.G., Hernández, A.I., Morales, T.J., Perea, U.R., Ruiz, G.A. 2004. Efecto de dos anestésicos disociativos y tres neurolepticos sobre el tiempo de anestesia y constantes fisiológicas en perros adultos (Ensayo clínico). Revista AMMVEPE. 15(6).203-206.
  36. Ruiz, C.J.G., Hernández, A.I., López, R.E. 2007a. Anestésicos Generales Inhalados. Curso de Farmacología Veterinaria. FES-C. UNAM. México.
  37. Ruiz, C.J.G., Hernández, A.I., Ruiz, G.A.G., Hernández, M.M. y Lino, P.A. 2007b. TIVA (Total Intravenous Anesthesia). 5º Curso – Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. FESC. UNAM. México.

38. Ruiz, C.J.G., Hernández, A.I. y Ruiz, R.M. 2007c. Antagonismo de la naloxona sobre la ketamina en caninos y su repercusión sobre las constantes fisiológicas. Revista AMMVEPE. 18(3).62-67.
39. Schumacher, M.A., Basbaum, A.L. y Way, W.L. 2005. Analgésicos opioides y Antagonistas. Capítulo 31 en Farmacología Básica y Clínica de Katzung, B.G. Editor, 9ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
40. Serna, H.O. 2007. Introducción a la Anestesia. 5º Curso – Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. FESC. UNAM. México.
41. Steffey, E.P. 2001. Introducción a los Fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central y Principios de Anestesiología. Capítulo 9 en Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Adams, R.H. Editor, 2ª edición. Editorial Acribia. España.
42. Stella, L., Crescenti A. y Torri G. 1984. Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by IV anesthetic agents in man. Br J Anaesth 56:369-373.
43. Suárez, S.F.J. 1986. Antagonismo de los efectos disociativos de la Ketamina con Naloxona. Tesis de Posgrado. Facultad de Medicina UNAM. México.
44. Sumano, L.H.S y Ocampo, C.L. 1997. Farmacología Veterinaria. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
45. Sumano, L.H.S y Ocampo, C.L. 2006. Farmacología Veterinaria. 3ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
46. Trevor, A.J. y White, P.F. 2005. Anestésicos Generales. Capítulo 25 en Farmacología Básica y Clínica de Katzung, B.G. Editor, 9ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
47. Villarejo, D.M., Murillo, Z.J.R. y Hernández, A.H. 2001. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Rev. Hosp. Metropolitano. Vol.1, Núm. 3, pp. 65-97.
48. Viniegra, R.F. y Olmos, K.J. 2001. Anestesia en Ratas. Memorias del Curso Procedimientos prácticos en Anestesia de perros y gatos. UNAM. México.
49. Viniegra, R.F., Olmos, K.J., Padilla, S.L., Disilvio, L.M. 2002. Anestesia en Ratas. Revista AMMVEPE. 13(1) PP. 27-31.
50. Viniegra, R.F. y Olmos, K.J. 2007. Anestesia en Animales de Laboratorio. 5º Curso – Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria. FES-C. UNAM. México.

51. Waterman, A.E. y Lucke, J.N. 1992. Anestesia Intravenosa. Capítulo 6 en Manual de Anestesia de los Pequeños Animales de Hilbery, A.D.R., Waterman, A.E., Brouwer, GJ. Editores. Editorial Acribia. España.
52. Waynforth, H.B. y Flecknell, P.A. 1992. Experimental and Surgical Technique in the rat. 2<sup>a</sup> edition. Editorial Academic Press. USA.