



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**CAMBIOS EN LA HEMODINÁMIA Y MECÁNICA VENTILATORIA
OCASIONADOS POR DIFERENTES COMBINACIONES ANESTÉSICAS EN
RATAS WISTAR.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:
DANIEL ALEJANDRO MONTEON NEGRETE

Asesores:
M en C Mariana Silva Martínez
M en C J. Raúl Olmos Zúñiga



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 mi mamá por haberme apoyado, aconsejado, procurado durante todo este proceso y por darme tanto amor y cariño siempre.

A mi hermana por siempre estar presente de distintas maneras para motivarme en todo momento.

A la Dra. Mariana por convertirme en un “hombre de la ciencia” y mejor profesionalista, brindarme su apoyo, conocimiento y enseñanza durante estos años además de tenerme paciencia a lo largo de todo este camino tan fructífero.

Al Dr. Olmos por darme la oportunidad de entrar al INER y compartir todos sus conocimientos, consejos y vivencias para convertirme en una mejor persona y profesionalista.

Al Dr. Jasso por el apoyo y consejos brindados, a Sergio por todo el conocimiento y ayuda compartida, Beto por todo el tiempo y consejos a lo largo de todo este proyecto y a Pablo por ser mi “compañero de la ciencia” durante todo el año.

A todo el personal del INER involucrado en el éxito de este trabajo.

A mi tía Magos por haber sido la primera persona que confió en mi desde el inicio de la carrera.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
1 INTRODUCCIÓN	2
1.1 Anestesia.....	2
1.2 Anestesia general.....	3
1.3 Agentes anestésicos utilizados para anestesia general.....	5
1.3.1 Sedantes.....	5
1.3.2 Anestésicos inyectables.....	7
1.3.3 Anestésicos inhalados	9
1.4 Analgesia preoperatoria.....	10
1.5 Cambios cardiovasculares y respiratorios ocasionados por la anestesia general	12
1.6 Anestesia en la rata como modelo experimental.....	14
2 JUSTIFICACIÓN	16
3 HIPÓTESIS	16
4 OBJETIVO GENERAL	17
5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
6 MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1 Animales de experimentación.....	18
6.2 Grupos de estudio.....	19

6.3 Administración de la anestesia.....	20
6.4 Cateterismo para administración de fármacos y evaluación hemodinámica....	22
6.5 Terapia de líquidos.....	23
6.6 Asistencia mecánica ventilatoria (AMV).....	24
6.7 Evaluación.....	24
7 RESULTADOS.....	26
7.1 Hallazgos clínicos.....	26
7.2 Hallazgos hemodinámicos	28
7.3 Hallazgos en la mecánica ventilatoria	31
7.4 Hallazgos gravimétricos.....	34
7.5 Hallazgos microscópicos.....	35
8 DISCUSIÓN.....	36
9 CONCLUSIÓN.....	41
10 REFERENCIAS.....	43
11. ANEXO 1.....	61

RESUMEN

MONTEÓN NEGRETE DANIEL ALEJANDRO. Cambios en la hemodinamia y mecánica ventilatoria ocasionados por diferentes combinaciones anestésicas en ratas Wistar (bajo la dirección de: M en C Mariana Silva Martínez y M en C J. Raúl Olmos Zúñiga).

En algunos modelos experimentales es necesario utilizar anestésicos como ketamina (Ke), xilacina (Xi) y pentobarbital (Pe) que provocan cambios fisiológicos y alteran los resultados de las investigaciones. La acepromacina (Ac) y el midazolam (Mi) disminuyen los requerimientos de anestésicos; pero su uso en ratas Wistar y sus efectos sobre la mecánica ventilatoria y la hemodinamia no han sido descritos.

Objetivo. Determinar los cambios en la función respiratoria y cardiaca a través de la hemodinamia y mecánica pulmonar ocasionados por tres combinaciones anestésicas aplicados por dos vías diferentes en ratas Wistar. **Material y métodos.** Treinta y seis ratas Wistar recibieron: Grupo IA (n=6): Xi 7.5mg/kg IP-Ke 120mg/kg IP, Grupo IB (n=6): Xi 7.5mg/kg IP- Ke 120mg/kg IV, **Grupo IIA** (n=6): Mi 2.5 mg/kg IP-Pr 10 mg/kg IP, Grupo IIB (n=6): Mi 2.5 mg/kg IP-Pr 10 mg/kg IV, **Grupo III A**(n=6): Ac 1.5 mg/kg IP – Pe 30mg/kg IP, Grupo III **B**(n=6): Ac 1.5 mg/kg IP – Pe 30mg/kg IV. Se evaluó los parámetros hemodinámicos y ventilatorios durante 6 hrs. Además se determinó la presencia de daño y edema pulmonar. **Resultados.** Los animales del grupo I y III presentaron una sedación y anestesia adecuada, pero los parámetros hemodinámicos del grupo I fueron menores. En el grupo II no se observó sedación y plano anestésico fue superficial. **Conclusión.** La administración de Xi-Ke y Ac-Pe proporcionan sedación y profundidad anestésica adecuadas, y mantienen los parámetros hemodinámicos y ventilatorios sin cambios; no obstante, la combinación de Ac-Pe ocasiona una menor depresión sobre el sistema cardiovascular.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anestesia

La anestesia es la pérdida de sensibilidad inducida por fármacos que deprimen el tejido nervioso a nivel local, regional o dentro del sistema nervioso central (SNC) (1), debido a esto, la anestesia se puede dividir en tres tipos: local, regional y general (2).

La anestesia local es el bloqueo reversible de la conducción del impulso nervioso utilizando fármacos que actúan sobre los axones bloqueando el canal de sodio de la membrana y disminuyendo la tasa de despolarización, lo que impide que se propague el impulso nervioso a través de la fibra nerviosa (bloqueo reversible). Existen tres tipos de anestesia local: tópica (epidérmica, mucosa), local por infiltración (percutánea) y por bloqueo regional (nervio periférico menor o mayor) (3). Este tipo de anestesia se utiliza para prevenir o tratar el dolor agudo, manejo del dolor crónico, control de dolor relacionado con el cáncer y para fines diagnósticos (4).

Por otro lado, la anestesia regional inhibe la transmisión de impulsos nociceptivos al sistema nervioso central al bloquear los nervios en una región del cuerpo o a nivel de la médula espinal (3). Los tipos de anestesia regional son: anestesia espinal (también denominada bloqueo subaracnoideo), anestesia epidural y los bloqueos de los nervios. Esta anestesia es utilizada en procedimientos ortopédicos de cadera, rodilla y fémur, cirugías vasculares, urológicas y obstétricas (5).

La anestesia general es un estado reversible de inconciencia, amnesia, inmovilidad, relajación del músculo esquelético y pérdida de los reflejos del sistema autónomo el cual es inducido por algunos fármacos (6,7). Este tipo de anestesia es utilizada para realizar intervenciones quirúrgicas invasivas y de larga duración, debido a esto es la más utilizada para realizar procedimientos quirúrgicos en animales de investigación.

1.2 Anestesia general

Como ya se mencionó, la anestesia general es un estado de pérdida controlada de la conciencia utilizando uno o más fármacos anestésicos (8). Estos fármacos deprimen progresivamente el SNC hasta producir parálisis del centro vasomotor y bulbo respiratorio lo que puede ocasionar la muerte del paciente. Debido a ello, existe una escala que permite cuantificar la profundidad de la depresión del SNC estableciendo las siguientes 4 etapas:

Etapas 1 - Analgesia o desorientación: En esta etapa se inicia la inducción anestésica mediante la administración de fármacos que provocan desorientación, analgesia, relajación ligera somática, respiración regular, periódica y lenta (7,9).

Etapas 2 - Excitación o delirio: esta etapa comienza con la pérdida de la conciencia y se presenta desinhibición, delirio, movimientos incontrolados, hipertensión y taquicardia. Los reflejos de las vías respiratorias permanecen intactos durante esta fase y suelen ser hipersensibles a la estimulación. Los agentes de acción rápida

ayudan a reducir al máximo el tiempo que se pasa en la etapa 2 y facilitan la entrada a la etapa 3 (7,9).

Etapa 3 - Anestesia quirúrgica. Esta etapa es el nivel anestésico deseado para los procedimientos que requieren anestesia general. Se caracteriza por la ausencia de movimientos oculares y depresión respiratoria, y está compuesta por cuatro planos:

- Plano 1: El paciente presenta respiraciones espontáneas regulares y pupilas contraídas, así como ausencia de los reflejos palpebral, conjuntival y deglutorio.
- Plano 2: Se presentan interrupciones intermitentes de la respiración junto con la pérdida de los reflejos corneal y laríngeo. También pueden ocurrir movimientos oculares detenidos y aumento del lagrimeo.
- Plano 3: Este plano se conoce como anestesia quirúrgica verdadera y se caracteriza por la relajación completa de los músculos intercostales y abdominales y pérdida del reflejo pupilar a la luz.
- Plano 4: Durante este plano se observa respiraciones irregulares y parálisis total del diafragma que resulta en apnea.

Etapa 4 – Parálisis bulbar o sobredosis: Este nivel de anestesia se presenta cuando se administra mayor cantidad de fármaco anestésico que ocasiona depresión del centro respiratorio, flacidez de los músculos respiratorios, pupilas fijas y dilatadas, supresión del bombeo cardíaco y vasodilatación en el torrente sanguíneo periférico. Al llegar a esta etapa, si el paciente no recibe soporte cardiovascular y respiratorio, el paciente muere (7,9).

Cabe mencionar que la anestesia general permite conservar la homeostasis fisiológica durante métodos quirúrgicos en los que hay pérdidas de sangre, isquemia tisular, reanudación del riego del tejido isquémico, desplazamiento de líquidos, exposición a un entorno frío y deficiencias de la coagulación (10).

1.3 Agentes anestésicos utilizados para anestesia general

La anestesia general se puede realizar mediante la combinación de sedantes, analgésicos, anestésicos inyectables y/o inhalados (8,11).

1.3.1 Sedantes

Los sedantes son un grupo de fármacos que administrados por vía intramuscular (IM), subcutánea (SC) intravenosa (IV) o intraperitoneal (IP) disminuyen la actividad del SNC ocasionado sueño, efectos ansiolíticos y cambios mínimos en la función respiratoria y cardiovascular. Estos fármacos pueden interactuar con diferentes anestésicos, por lo que son utilizados para reducir las dosis de estos. Por su mecanismo de acción, los sedantes pueden ser clasificados como fenotiazinas, benzodiazepinas y α -2-adrenérgicos (10, 12, 13).

-Las fenotiazinas son fármacos sedantes con efecto hipnótico y ansiolítico. Dentro de este grupo se encuentra la acepromacina, propionilpromacina y metotrimepracina. La acepromacina actúa como agente neuroléptico generando depresión del tallo encefálico y bloqueando los receptores dopaminérgicos y alfa-

adrenérgicos periféricos. Sus principales efectos son antiespasmódicos y ansiolíticos. Puede administrarse por vía IV generando sus efectos en los primeros 5 minutos o por vía IM o IP 30 minutos antes de la inducción anestésica (15-18).

El uso de este sedante ha demostrado que puede disminuir hasta en un 50% la dosis de algunos anestésicos como xilacina y ketamina juntas o de forma individual, pentobarbital, dexmedetomidina y propofol (19-21).

-Las benzodiazepinas como el midazolam, diazepam, lorazepam y flumazenil son fármacos con propiedades hipnóticas, ansiolíticas y relajantes musculares que actúan directamente sobre el SNC inhibiendo los receptores ácido gamma aminobutírico tipo A ($GABA_A$) y generan un efecto antagonista sobre la serotonina. El Midazolam, por su cualidad lipófila e hidrosoluble y la facilidad de administrarse por vía IV, IP, IM, SC es el de mayor uso. Atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que se considera de acción rápida, su metabolismo es hepático y se elimina en aproximadamente 2 horas del organismo (10,16, 22-24). A dosis terapéuticas, las benzodiazepinas tienen efectos adversos mínimos sobre el sistema cardiovascular y un amplio margen de seguridad, lo que los hace extremadamente útiles en pacientes de alto riesgo y en cirugía cardíaca (25). Al igual que otros sedantes, su uso previo a procedimientos quirúrgicos disminuye las dosis de anestésicos especialmente el del propofol (26, 27).

-Los α -2-adrenérgicos son fármacos que, como su nombre lo indica, interactúan sobre los receptores α -2-adrenérgicos lo que provoca una disminución en los niveles de norepinefrina en las neuronas centrales y periféricas, y una inhibición en la transmisión de los impulsos dolorosos a través de la medula espinal por lo que

causan efectos hipnóticos, relajantes musculares y analgésicos. Esta familia de sedantes incluye a la dexmedetomidina, medetomidina y xilacina. De estas, la más utilizada en animales de laboratorio es la xilacina, debido a que sus efectos son dosis-dependientes y su administración puede ser IV, IM o IP (16, 24, 28).

Su uso en combinación con la ketamina es ampliamente conocido ya que genera anestesia disociativa (estado caracterizado por analgesia, desorientación y catatonía), disminuye la dosis de mantenimiento y sus efectos adversos (29, 30).

1.3.2 Anestésicos inyectables

Estos fármacos pueden ser administrados por diferentes vías y provocan anestesia y/o sedación en corto tiempo. Una vez que son administrados penetran la barrera hematoencefálica (por su alta solubilidad en lípidos) y ejercen su efecto sobre el cerebro y la médula espinal (8,10). Individualmente estos fármacos generan un plano anestésico incompleto, ya que no producen inconciencia, amnesia, inmovilidad, relajación del músculo esquelético y/o pérdida de los reflejos del sistema autónomo de forma adecuada, por lo que es necesario combinarlos con tranquilizantes, sedantes y/o analgésicos (31). Los anestésicos inyectables se pueden dividir en las siguientes familias según su mecanismo de acción:

-Fenciclidinas: La ketamina es el agente más utilizado en este grupo, provoca una depresión del sistema talamocortical (supresión o alteración de la información auditiva y somatosensorial) junto a una activación del sistema límbico (estimulación de la corteza visual), dando lugar a un estado de inconsciencia. Además, bloquea

los canales de los receptores de la N-metil-D-aspartato (NMDA), implicados en la coordinación e integración de las funciones corporales y la mente consciente, es altamente soluble en lípidos y se descompone y redistribuye rápidamente a los tejidos periféricos. Tiene un efecto acumulativo y la resistencia gradual se acumula con la administración repetida (32, 33, 34). La administración de la ketamina como único agente anestésico no es recomendable, ya que produce analgesia e inmovilidad sin relajación muscular. Por esta razón, es utilizada en combinación con distintos tranquilizantes y sedantes como la xilacina (17).

-Barbitúricos: son fármacos derivados del ácido barbitúrico con cualidades hipnóticas, que no cuentan con efecto analgésico y ofrecen un plano anestésico de corta a media duración. El pentobarbital sódico, es un barbitúrico que provoca un plano anestésico de media duración. Actúa en el SNC ocupando los receptores GABA_A, bloquea los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e inhibe al glutamato (10, 14, 24, 35). Tiene una amplia distribución a nivel hepático y cerebral, pero con una baja afinidad hacia las proteínas y una alta afinidad al tejido adiposo por lo que en pacientes con un alto índice de grasa puede alterar la farmacodinamia del medicamento.

-Propofol: es un derivado del ácido fenólico de acción ultracorta que genera inconciencia, hipnosis, analgesia, relajación muscular y bloqueo de la actividad refleja (10,36). Este fármaco administrado por vía IV genera una inducción rápida y suave casi sin fenómenos de excitación, su tiempo de vida media es corto y su incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios es poca (37). Se utiliza para la sedación y mantenimiento anestésico en casi todos los tipos de cirugía. Tiene alta

afinidad hacia las proteínas, se metaboliza por vía hepática y es eliminado por vía renal. El mecanismo de acción no está del todo descrito, pero se ha observado que actúa antagonizando los receptores GABA_A de manera similar a los barbitúricos (10, 16, 36, 38).

1.3.3 Anestésicos inhalados.

Los anestésicos inhalados se dividen en anestésicos volátiles que incluyen al sevofluroano, isoflurano y desflurano, y anestésicos gaseosos como el óxido nitroso y el xenón. Estos fármacos son capaces de inducir, desorientar, relajación muscular e inhibición de la respuesta a estímulos externos, pero tienen un efecto analgésico deficiente (39, 40).

La absorción de estos fármacos es a través de los pulmones de forma pasiva por difusión. Por lo tanto, los factores físicos y respiratorios determinan la velocidad y la cantidad de absorción y posterior distribución en el cuerpo. Después de la absorción pulmonar se disuelven en la sangre y se transportan a través del torrente sanguíneo a los órganos internos (41).

El mecanismo de acción de estos agentes aún no está bien definido; sin embargo, se conoce que actúan sobre el SNC al aumentar las señales a los canales de cloro (receptores GABA) y los canales de potasio (42). La inhibición de estos receptores afecta el sistema cardiovascular lo que provoca vasodilatación y disminución de la presión arterial sistémica, así mismo puede inducir depresión respiratoria

ocasionando una disminución del volumen tidal y un aumento en la frecuencia respiratoria (10, 31, 40, 43, 44).

Debido a que estos fármacos que se administran por vía aérea es necesario contar con una máquina de anestesia e infraestructura adecuada, personal capacitado, intubación orotraqueal eficiente para ventilación mecánica y monitorización intensiva durante la anestesia (45). Por este motivo, no es utilizada en todos los centros de investigación con modelos animales.

1.4 Analgesia preoperatoria.

En cualquier procedimiento quirúrgico se produce una lesión tisular que ocasiona liberación de histamina y mediadores inflamatorios que pueden provocar hipertensión, taquicardia, consumo elevado de oxígeno, cambios respiratorios, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune e hiperglicemia. Debido a esto es importante el uso de analgésicos preoperatorios que regulen estas señales de manera que la percepción del dolor se minimice y con esto se reduzca la necesidad de administrar altas dosis de anestésicos y cualquier efecto adverso asociado (10,46, 47).

Dentro de los analgésicos utilizados para procedimientos quirúrgicos están los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que son un grupo de medicamentos que tienen una potente actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética debido a que bloquea la enzima ciclooxigenasa (COX) 1 y/o 2 que inhibe la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas G2 (PGG2) y H2 (PGH2), evitando la sensibilización

de los receptores del dolor en respuesta a un trauma tisular. Por su afinidad hacia la enzima COX-1 y COX-2 se pueden clasificar en cuatro grupos:

-Grupo 1: AINE poco selectivos que inhiben por completo tanto la COX-1 como la COX-2 (Ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, piroxicam, naproxeno)

-Grupo 2: AINE capaces de inhibir tanto la COX-1 como la COX-2 con una selectividad preferencial hacia COX-2 (Celecoxib, meloxicam, nimesulida, piroxicam)

-Grupo 3: AINE que inhiben fuertemente la COX-2 pero solo inhiben débilmente la COX-1 (Rofecoxib)

-Grupo 4: AINE que parecen ser solo inhibidores débiles tanto de la COX-1 como de la COX-2 (salicilato de sodio) (48, 49).

El uso de estos fármacos previo a procedimientos quirúrgicos favorece la recuperación post-quirúrgica y limita el uso de analgésicos opioides y esteroideos que pueden retrasar la recuperación de los pacientes. Así mismo, la dosificación correcta de estos fármacos permite administrarlos en el postoperatorio en un período de tiempo más corto y provocan pocos efectos secundarios (50-52).

Por otro lado, los analgésicos opiáceos son fármacos con efecto sedante que ejercen su función actuando en los receptores pre y postsinápticos del SNC y sistema nervioso periférico (SNP) ocasionando una sobreestimulación vagal causando bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y falla en los mecanismos de termorregulación (53, 54). Debido a esto, los pacientes presentan náuseas y vómitos postoperatorios, sedación, confusión, depresión respiratoria, estreñimiento

y delirio por lo que su uso debe ser limitado (55). No obstante, el uso de estos fármacos durante un procedimiento quirúrgico genera, además de su efecto analgésico, una reducción en las dosis de anestésicos aplicados (25). Existen diferentes grupos de opiáceos según su afinidad a los diferentes receptores:

-Agonistas puros como la morfina, metadona, fentanilo y oximorfina, presentan mayor afinidad a los receptores μ con una mayor potencia analgésica y se usan para el control de dolor severo.

-Agonistas parciales, la buprenorfina tiene una actividad analgésica menor a la de los agonistas puros y de la misma forma ejercen su acción sobre los receptores μ .

-Agonistas antagonistas, estos fármacos actúan sobre todo en los receptores kappa y parcialmente en los receptores μ , donde destacan el butorfanol y la pentazocina.

-Antagonistas como la naloxona y la diprenorfina tienen acción sobre los tres receptores y su función es sobre todo competir contra los opiáceos agonistas puros (52- 54, 56).

1.5 Cambios cardiovasculares y respiratorios ocasionados por la anestesia general.

A pesar de que cada fármaco y combinación anestésica tienen mecanismos de acción diferentes, los efectos que pueden tener sobre el sistema cardiovascular y respiratorio son muy similares. De forma general los sedantes y anestésicos regulan la sinapsis de dos formas, de manera presináptica inhiben la liberación de

neurotransmisores ya que impiden que los canales dependientes de sodio (Na), calcio (Ca) y receptores de proteínas de unión sensibles a N-etilmaleimida (SNARE) realicen su función y de forma postsináptica al potenciar la acción inhibitoria de los receptores GABA y glicina o evitando que los receptores excitatorios como el glutamato y acetilcolina realicen su función (32, 57).

Estas alteraciones pueden ocasionar que en el sistema cardiovascular se afecte la función y ritmo del miocardio, así como el tono vagal que clínicamente se observa con presencia de bradicardia. Así mismo, puede causar vasodilatación periférica y disminución de la resistencia vascular sistémica la cual provoca hipotensión que no puede ser regulada por la pérdida de control de los barorreceptores. Estos cambios a su vez provocan una disminución del gasto cardiaco que compromete la perfusión tisular que cuando persiste por un periodo largo de tiempo puede producir alteraciones renales, cardíacas, cerebrales e isquemia de la mucosa intestinal (10, 25, 58).

Del mismo modo, en las vías aéreas superiores causa la relajación de los músculos de la mandíbula y la faringe y conduce al desplazamiento posterior de la lengua. La pérdida del reflejo de la tos junto con el aumento de las secreciones puede ocasionar, en algunos casos, la obstrucción de las vías respiratorias, laringoespasma y broncoespasmo (59). Además, independientemente del modo de ventilación (espontánea o mecánica), la anestesia general, en la cavidad torácica causa una pérdida de tono muscular, depresión de los movimientos de los músculos intercostales, y cambios en la forma y movimiento de la pared torácica por lo que se disminuye la frecuencia respiratoria, volumen tidal (VT), distensibilidad pulmonar y

cierre de las vías respiratorias lo que ocasiona una disminución en capacidad residual funcional, reabsorción de gases y volumen minuto (VM). Todo esto conduce a un colapso alveolar que provoca aumento de cortocircuitos e hipoxemia. Así mismo, la anestesia general también reduce la sensibilidad de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo (quimiorreceptores periféricos) y aórtico a la hipoxia con lo que se altera la respuesta (59, 60-62).

1.6 Anestesia de la rata como modelo experimental

A pesar de los avances en el tratamiento médico-quirúrgico de diferentes enfermedades, aún no se comprende la fisiopatología de algunas enfermedades, lo cual permitiría establecer nuevos tratamientos farmacológicos o quirúrgicos que representen una alternativa clínica para los pacientes que las padecen (63). Como consecuencia de esto, gran parte de la investigación se centra en el desarrollo de modelos animales que permitan replicar la enfermedad con el fin de estudiar los cambios fisiológicos, inmunológicos, bioquímicos y moleculares que se presentan en cada una de ellas.

La rata es uno de los roedores que más se utiliza como modelo de experimentación, debido a las similitudes anatómicas y fisiológicas que presentan con los seres humanos, su comportamiento, tamaño, disponibilidad de diferentes líneas genéticas, corto tiempo de reproducción y bajos costos de mantenimiento (63, 64). Algunos de los modelos experimentales en la rata requieren intervenciones quirúrgicas de larga duración como la toracotomía, laparotomía y algunos modelos de choque séptico, choque hemorrágico y trasplante de órganos en donde los

tiempos quirúrgicos son en promedio de entre 3 y 6 horas (65-68) por lo que es necesario utilizar diversos fármacos anestésicos. La elección de estos debe basarse en la gravedad de la intervención, ajustarse a la intensidad máxima esperada de dolor, adaptarse a las posibilidades de aplicación de cada especie (habilidad técnica del personal e infraestructura del centro de investigación) y no alterar los resultados del estudio. Por esto, es importante conocer los efectos hemodinámicos y en la fisiología respiratoria de los distintos fármacos anestésicos en esta especie. Así mismo, se debe tomar en cuenta que las principales complicaciones anestésicas que se presentan en roedores son: hipotermia, hipoglucemia, depresión respiratoria y cardiovascular por lo que es de vital importancia una monitorización anestésica eficiente para evitar la muerte de los animales (25).

Los agentes anestésicos más utilizados en esta especie son el pentobarbital sódico (Pe) y la combinación de ketamina-xilacina (Xi-Ke), los cuales se administran de forma IP debido a que es una vía de fácil administración, rápida recuperación y baja mortalidad. La combinación de Xi-Ke proporciona una anestesia relativamente segura que se puede administrar sin necesidad de equipo especializado (14, 69, 70); sin embargo, se ha observado que con las dosis promedio reportadas, ketamina 40-80mg/kg y xilacina 5-10mg/kg los animales presentan respuestas variables de anestesia y la mayoría no logra un plano quirúrgico adecuado (14) y el tiempo de duración es variable de 20 hasta 80 min.

El pentobarbital sódico se utiliza en estos animales a dosis de 30-70 mg/kg y tiene una duración anestésica media de 15-60 min (24) dosis dependiente; sin embargo, la dosis para alcanzar el plano quirúrgico es muy cercana a su dosis letal lo que

hace complicado su manejo en los animales de laboratorio (17, 69); es por esto que para los procedimientos que requieren anestesia quirúrgica prolongada o inmovilidad, se necesitan fármacos que proporcionen seguridad, confiabilidad, facilidad para controlar la profundidad anestésica y rápida recuperación.

2. JUSTIFICACIÓN.

El desarrollo de modelos animales es fundamental en el campo de la investigación biomédica ya que permiten comprender la fisiopatología de diversas enfermedades y establecer nuevas alternativas de tratamiento. No obstante, para la realización de protocolos quirúrgicos es necesario someterlos a anestesia general, pero los fármacos anestésicos (ketamina, xilacina y pentobarbital) más utilizados en estos animales pueden provocar cambios circulatorios y respiratorios que interfirieren con los resultados de la investigación, o se requiere de múltiples dosis para alcanzar el plano quirúrgico. Por lo anterior, es necesario evaluar otros protocolos y fármacos anestésicos que no provoquen cambios o que sean mínimos en la hemodinamia y mecánica pulmonar, así como que permitan reducir la dosis de fármacos utilizados.

3. HIPÓTESIS.

La combinación de acepromacina más pentobarbital y propofol más midazolam mantendrán un efecto anestésico adecuado con estabilidad en la hemodinamia y

mecánica ventilatoria función respiratoria y cardiovascular, además de reducir las dosis de anestésicos utilizados en ratas de laboratorio.

4. OBJETIVO GENERAL.

Determinar los cambios en la función respiratoria y cardiaca a través de la hemodinamia y mecánica pulmonar ocasionados por tres combinaciones anestésicas aplicados por diferentes vías de administración en ratas Wistar

5. OBJETIVOS ESPECÍFOS.

-Determinar los cambios en la frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) y presión venosa central (PVC) ocasionados por la administración de Xi-Ke, Mi-Pr y Ac-Pe por vía IV o IP en ratas Wistar.

-Determinar los cambios en la presión pico (Ppico), presión media (Pmed), presión plateau (Pplat), distensibilidad estática (Cstat), distensibilidad dinámica (Cdyn) y resistencia de la vía aérea (Raw) ocasionados por la administración de Xi-Ke, Mi-Pr y Ac-Pe por vía IV o IP en ratas Wistar.

- Evaluar los cambios macroscópicos e histológicos pulmonares ocasionados por la administración de Xi-Ke, Mi-Pr y Ac-Pe por vía IV o IP en ratas Wistar.

- Valorar la presencia de edema pulmonar mediante gravimetría ocasionada por la administración de Xi-Ke, Mi-Pr y Ac-Pe por vía IV o IP en ratas Wistar.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en la Unidad de Trasplante Pulmonar Experimental del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas” (INER-ICV).

6.1 Animales de experimentación

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones infinitas (debido a que se desconoce la prevalencia de las alteraciones fisiológicas ocasionadas por fármacos anestésicos en ratas de laboratorio en el INER estableciendo un nivel de confianza del 95%, una prevalencia del 50% y un nivel de precisión del 10% (71), con estos parámetros se obtuvieron 96 animales por grupo, por lo que con base en el principio de las tres Rs (72), se redujo el número de animales con un análisis de potencia tomando en cuenta el tamaño del efecto (media del tiempo de anestesia de dos anestésicos de estudios previos), desviación estándar (de estudios previos), nivel de significancia del error tipo 1 en 5%, poder de 80% y una deserción esperada del 10% , obteniendo 6 animales por grupo (73, 74). Con base en lo anterior, se utilizaron 36 ratas Wistar (Estirpe Hsd: WI), machos, con un peso de 250-300g procedentes del bioterio del INER-ICV el cual cuenta con

un área de barrera, sistema de escape de HVAC (por sus siglas en inglés: calefacción, ventilación y aire acondicionado) con filtros de partículas de alta eficiencia (HEPA) ofreciendo un 99.9% de pureza garantizada y evitando la entrada de microorganismos indeseables. Así mismo, se realizan procesos de esterilización de los insumos de alojamiento de los animales (alimento, agua, cama y jaulas) como lo indica la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, las Especificaciones técnicas la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio (75) y de la Guía para cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de Estados Unidos (76).

6.2 Grupos de estudio

Los animales fueron divididos en 6 grupos de estudio de la siguiente manera:

Grupo I A(n=6): Xilacina 7.5 mg/kg IP + Ketamina 120 mg/kg IP (Xi-Ke IP)

Grupo I B (n=6): Xilacina 7.5 mg/kg IP + Ketamina 120 mg/kg IV (Xi-Ke IV)

Grupo II A (n=6): Midazolam 2.5 mg/kg IP + Propofol 10 mg/kg IP (Mi-Pr IP)

Grupo II B (n=6): Midazolam 2.5 mg/kg IP + Propofol 10 mg/kg IV (Mi-Pr IV)

Grupo III A(n=6): Acepromacina 1.5 mg/kg IP + Pentobarbital 30mg/kg IP (Ac-Pe IP)

Grupo III B(n=6): Acepromacina 1.5 mg/kg IP + Pentobarbital 30mg/kg IV (Ac-Pe IV)

6.3 Administración de la anestesia.

La inducción se realizó de la siguiente manera: en el grupo I A y B se administraron 120 mg/kg de ketamina más 7.5 mg/kg de xilacina combinadas en misma jeringa IP (24, 77, 30), para los animales del grupo II A y B se administraron 2.5 mg/kg de midazolam IP (78,79) y finalmente en los animales del grupo III A y B se administraron 1.5 mg/kg de acepromacina IP (25, 79). Se consideró que los animales se encontraban sedados cuando presentaron pérdida de la locomoción. Una vez que se determinó que los animales se encontraron bajo sedación se conectaron a un monitor de signos vitales con oximetría de pulso continua el cual determina la FC, SpO₂ y temperatura. Estos parámetros fueron evaluados y registrados cada 20 minutos hasta finalizar el estudio (**Anexo 1**). Así mismo, se reguló la temperatura corporal del animal colocándolo en una placa térmica a 37 °C y se aplicó hialuronato de sodio en gotas oftálmicas durante todo el tiempo de estudio.

Posteriormente, para profundizar el plano anestésico en el grupo II (A y B) se administró 10 mg/kg de propofol IP y en el grupo III (A y B) se administró una dosis de pentobarbital sódico a 30mg/kg IP. Debido a que la combinación de Xi-Ke induce anestesia profunda no fue necesario una redosificación para la manipulación quirúrgica. Una vez que los animales se encontraban en plano anestésico quirúrgico fueron intubados con un catéter de 16 GA (BD Insyte, Temse, Bélgica) y se inició la

asistencia mecánica ventilatoria (AMV), además se realizó el cateterismo para administración de fármacos y evaluación hemodinámica. Para determinar la profundidad anestésica se evaluó el reflejo podal pinzando con una pinza roma la fascia interdigital de la pata trasera derecha o izquierda (intermitente) (80) cada 20 minutos a lo largo del protocolo experimental. Así mismo, se fijó la sensibilidad del ventilador de AMV en 0.5. Cuando se registró un reflejo podal positivo o se detectaron respiraciones espontaneas en el ventilador, se redosificó el anestésico correspondiente al grupo de estudio.

El mantenimiento anestésico se realizó mediante la administración de un tercio de la dosis de ketamina IP (120 mg/kg) para el grupo I A (30, 56, 77), un tercio de la dosis total de propofol IP (10 mg/kg) para el grupo IIA (79, 81, 82) y un tercio de la dosis total de pentobarbital sódico IP (30 mg/kg) para el grupo III A (56, 79).

Por otro lado, el mantenimiento de los grupos B se realizó por vía IV para esto, a todos los animales se les colocó un catéter venoso central (24 G, Arrow, Westmeath, Ireland) en la vena yugular por el que se administró, en el grupo I un cuarto de la dosis total de ketamina (120 mg/kg), en el grupo II bolos de propofol a dosis efecto (al inhibirse el reflejo podal y al no registrarse respiraciones espontaneas) considerando la dosis máxima en 10 mg/kg (79, 81) y en el grupo III se administró un tercio de la dosis total de pentobarbital sódico (30 mg/kg) (56, 79).

Además, la analgesia de todos los animales del estudio se llevó a cabo mediante meloxicam a 1 mg/kg SC una sola dosis la cual se aplicó durante la sedación (ya que, durante la anestesia y procedimiento quirúrgico, la falta de analgesia puede

causar inestabilidad hemodinámica y respuestas de estrés a nivel metabólico y hormonal, lo que puede influir en los criterios de valoración experimentales) (63, 82).

6.4 Cateterismo para administración de fármacos y evaluación hemodinámica.

Una vez que los animales se encontraron en plano quirúrgico se realizó una incisión paramedial en la región cervical, se disecó la vena yugular y la arteria carótida derecha. Una vez disecados los vasos, en la vena yugular se introdujo un catéter venoso central 24 GA de 5 cm de longitud (Arrow International, USA) por el cual se administraron los fármacos en los grupos B, así como la terapia de líquidos en ambos grupos y se determinó la PVC. En la arteria carótida se colocó el mismo catéter, pero de una longitud de 10 cm para el registro de la presión arterial (**Figura 1**).

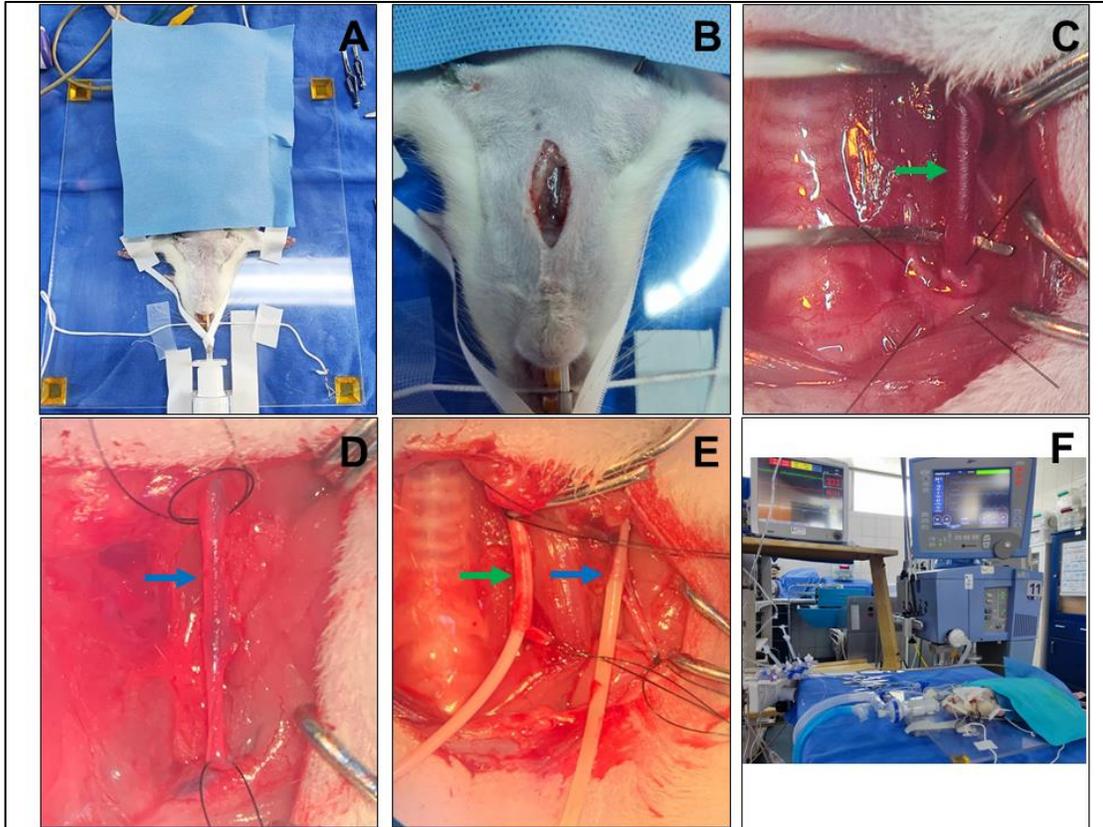


Figura 1. Técnica quirúrgica y monitorización de los signos vitales. A) Modelo animal anestesiado con asistencia mecánica ventilatoria, B) incisión en la región cervical ventral, C) disección de arteria carótida (flecha verde), D) disección de la vena yugular (flecha azul), E) Colocación de catéteres arterial (flecha verde) y venoso (flecha azul) y F) monitorización de signos vitales, hemodinamia y mecánica pulmonar.

6.5 Terapia de líquidos.

En todas las ratas se determinó una terapia de líquidos relacionada con el mantenimiento de la anestesia, para ello se administró solución salina fisiológica (SSF) al 0.9% a una dosis de 2.5 ml/kg/hr de volumen líquido intravenoso basado en la ingesta diaria normal de líquidos de una rata sana (65, 80).

6.6 Asistencia mecánica ventilatoria (AMV).

Todos los animales fueron ventilados mecánicamente mediante un ventilador AVEA (Vyasis Health Care, Vyasis Respiratory Care Inc., CA, USA) utilizando ventilación mecánica controlada por presión. Para esto se programó con una presión inspiratoria necesaria para mantener el volumen corriente de 7 ml/kg, tiempo inspiratorio necesario para mantener una relación Inspiración: Espiración de 1:2, frecuencia respiratoria (FR) de 40, presión positiva al final de la inspiración (PEEP) de 4, y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) al 21%.

6.7 EVALUACIÓN

El estudio tuvo una duración de 5 hrs sin manipulación quirúrgica a partir de que se alcanzó el plano anestésico quirúrgico y 1 hr donde se realizó una esternotomía media, durante este tiempo se determinó la mecánica ventilatoria, parámetros hemodinámicos y signos vitales.

Determinación de signos vitales

Desde que se realizó la sedación de todos los animales, estos fueron monitorizados con un monitor de signos vitales (CareScape B650, General Electric, Helsinki, Finlandia) y se evaluó la FC, FR, SpO₂ y T°.

Evaluación de la función cardiovascular

Para la evaluación de la función cardiovascular, se obtuvieron los parámetros hemodinámicos incluyendo la FC, PAS, PAD, PAM y PVC. Estos parámetros se determinaron cada 20 minutos a la par de los parámetros de la mecánica ventilatoria.

Evaluación de la función respiratoria

La función respiratoria se evaluó a través de la mecánica pulmonar, para ello se determinaron los valores de la Ppico, Pmed, Pplat, Cstat, Cdyn, Raw. Estas mediciones se realizaron de la siguiente manera: una medición basal sin AMV, una conectada a el ventilador con FiO₂ del 21%, utilizando una PEEP basal de 4 cmH₂O y una FR de 40 rpm, y una cada 20 minutos posteriores hasta finalizar el tiempo de estudio.

Al finalizar el tiempo de estudio todos los animales fueron sometidos a eutanasia mediante sobredosis de pentobarbital sódico (150mg/kg/ IV) (22, 75), para la obtención del bloque cardiopulmonar. El pulmón izquierdo fue evaluado por gravimetría y el pulmón derecho se utilizó para la evaluación histológica.

Evaluación gravimétrica

Para la determinación de edema pulmonar se realizó un análisis gravimétrico relación de peso pulmón húmedo/pulmón seco (H/S). Los pulmones fueron pesados diariamente y colocados en una estufa a 60-65° C, hasta que se obtuvo un peso

constante, el peso final (peso del pulmón húmedo-peso del pulmón seco) equivale al líquido contenido en el tejido pulmonar asociado al edema (83, 84).

Evaluación microscópica

Para la evaluación microscópica el pulmón derecho se fijó en formaldehído al 10% por 24 horas, se incluyó en parafina y se realizaron cortes de 4 micras para teñirlas con hematoxilina-eosina. Posteriormente con microscopía de luz se evaluó la presencia de inflamación y tipo de células inflamatorias, edema, hemorragia, congestión y colapso alveolar mediante una escala descrita por Koxsel et al (85), la cual se basa en la severidad de los daños en cuatro grados: grado 1 = ausente, grado 2 = leve, grado 3 = moderado y grado 4 = severo.

Análisis estadístico

Para las evaluaciones paramétricas, se usó un análisis de varianza de medidas repetidas (ANDEVA-MR), mientras que para las no paramétricas se utilizó Kruskal-Wallis. Todos los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

7. RESULTADOS.

7.1 Hallazgos clínicos.

En todos los animales se indujo sedación, pero en diferentes tiempos y re-dosificaciones. Los animales a los que se les administró Midazolam no presentaron pérdida total de postura, locomoción y respondieron a estímulos táctiles, por lo que fue necesaria la administración de 5 dosis completas de propofol y $56.66 \text{ min} \pm 14.06$ posteriores a la administración de estas los animales mostraron signos de sedación ($p < 0.05$ ANDEVA, Tukey), en comparación con los otros grupos de estudio a los que únicamente se les administró una dosis de sedante y tardaron en estar sedados $15.50 \text{ min} \pm 1.23$ en el grupo I y $30 \text{ min} \pm 2.88$ en el grupo III ($p < 0.05$ ANDEVA, Tukey) (**Cuadro 1**). Una vez que los animales se encontraron en plano de anestesia quirúrgica el tiempo entre re-dosificaciones y número de estas para el mantenimiento anestésico fue similar en todos los grupos de estudio (**Cuadro 1**). Ningún animal completó el tiempo de estudio establecido; sin embargo, los animales de los grupos I (A y B) y grupos III (A y B) tuvieron mayor tiempo de sobrevida, en comparación con los animales del grupo IIB los cuales únicamente vivieron $30 \text{ min} \pm 6.32$ ($p = 0.0001$ ANDEVA, Tukey) (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Tiempo de inducción y entre dosificaciones, y número de dosificaciones de sedante y anestésico en ratas anestesiadas con diferentes combinaciones anestésicas

Grupo de estudio	Tiempo de inducción (min)	Número de re-dosificaciones para alcanzar el plano anestésico quirúrgico	Tiempo entre re-dosificaciones mantenimiento (min)	Número de re-dosificaciones mantenimiento	Tiempo total de estudio (min)
Grupo IA (Xi-Ke IP)	14.16 ± 1.53	1	53.26 ± 9.89*	5 ± 1.64	320 ± 32.24
Grupo IB (Xi-Ke IV)	15.50 ± 1.23	1	36.78 ± 8.82	4.66 ± 1.28	270 ± 50.79
Grupo IIA (Mi-Pr IP)	54.16 ± 3.27*	5*	21 ± 3.40*	7.8 ± 0.48	115 ± 61.64
Grupo IIB (Mi-Pr IV)	56.66 ± 14.06*	4*	25.75 ± 3.94	2 ± 0.40	30 ± 6.32*
Grupo IIIA (Ac-Pe IP)	30 ± 2.88	1	28 ± 2.16	7 ± 0.81	231 ± 50.88
Grupo IIIB: (Ac-Pe IV)	27.50 ± 1.70	1	37.60 ± 4.73	5.6 ± 0.66	276 ± 17.44

—
X±EE

*p<0.05 ANDEVA, Tukey

7.2 Hallazgos hemodinámicos.

Al evaluar los parámetros hemodinámicos observamos que los animales que fueron anestesiados con la combinación de Mi-Pr IP presentaron una FC menor a partir de los 20 min y hasta el final de tiempo de estudio en comparación con los otros grupos (p<0.05 ANDEVA, Dunnett). En contraste, los animales de los grupos a los que se le administró Ac-Pe IV e IP tuvieron una FC mayor desde el inicio del plano

anestésico quirúrgico y hasta que finalizaron el estudio en comparación con los grupos a los que se les administró Xi-Ke IP e IV los cuales presentaron una FC entre 196 y 207 lpm a lo largo de todo el estudio ($p < 0.05$ ANDEVA, Dunnett) **(Cuadro 2)**.

Respecto a la PA, observamos que los animales a los que se les administró Mi-Pr IP e IV presentaron una PAS, PAD y PAM mayor durante todo el tiempo de estudio, en comparación con los otros grupos los cuales no presentaron diferencias desde sus valores basales y a lo largo del estudio ($p > 0.05$, ANDEVA, Tukey). Así mismo, al evaluar los valores de PVC, estos fueron similares en todos los grupos. **(Cuadro 2)**.

Cuadro 2. Parámetros hemodinámicos observados a diferentes tiempos en ratas sometidas a diferentes protocolos anestésicos

Parámetros hemodinámicos	Grupo	Basal	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	180 min	240 min	300 min Inicio Toracotomía	320 min
FC (lpm)	<i>Xi-Ke IP</i>	207 ± 20.5	207 ± 11.8	198±5.3	214±10.0	217±9.1	235±12.6	204±22.9	240±27.7	242±16.5	233±22.1	242±27.6
	<i>Xi-Ke IV</i>	196 ± 25.3	193 ± 25.7	192 ± 25*	191±27.3*	189±29.3*	199±22.5	206±22.2	221±16.9	213±16.1		
	<i>Mi-Pr IP</i>	229 ± 36.2	168 ± 6.6	150±10*	132±12.5*	123±30.5*	144±4*	166±8.3*				
	<i>Mi-Pr IV</i>	240 ± 35.0	268±18.5	274±23.5								
	<i>Ac-Pe IP</i>	267 ± 31.0	255±29.7	291±22	289±18.0	296±20.7	298±24.5	303±20.0*	290±26.4	266±25.8		
	<i>Ac-Pe IV</i>	289 ± 21.0	249±34.0	284±14.4	274±21.3	277±23.9	264±32.9	305±10.6*	291±15.2	270±27.6		
PAS (mmHg)	<i>Xi-Ke IP</i>	88±5.3	92±5.1	92±6.2	94±6.6	88±4.6	94±7.1	88±5.0	84±2.9	94±4.0	85±5.0	85±2.1
	<i>Xi-Ke IV</i>	74±5.2	74±5.8	78±3.3	75±3.1	71±2.2	74±2.9	72±1.7	80±4.0	87±5.1		
	<i>Mi-Pr IP</i>	106±1.8	119±5.3	128±2.7*	135±2.4*	137±1.8*	119±8.2*	104±4.2				
	<i>Mi-Pr IV</i>	93±0.5	121±0.6	129±0.9*								
	<i>Ac-Pe IP</i>	100±7.7	102±7.0	98±7.9	87±5.6	92±4.4	94±5.7	99±2.0	104±3.6	90±3.3		
	<i>Ac-Pe IV</i>	98±4.8	91±3.1	92±5.6	95±4.8	91±4.3	95±4.4	89±3.8	113±4.0	99±1.6		
PAD (mmHg)	<i>Xi-Ke IP</i>	64±0.8	61±5.8	68±6.5	74±8.0	66±7.5	71±8.0	65±4.0	67±2.9	65±4.4	70±3.6	71±1.2
	<i>Xi-Ke IV</i>	56±4.5*	57±4.2*	62±3.6	64±2.5	61±2.7	60±3.5	62±2.4	67±2.9	68±3.1		
	<i>Mi-Pr IP</i>	82±4.3	99±5.5*	105±1.4*	109±2.8*	104±4.2*	100±8.9*	87±4.5				
	<i>Mi-Pr IV</i>	81±0.9	83±1.9	100±1.9*								
	<i>Ac-Pe IP</i>	71±2.4	74±5.9	72±4.7	68±7.3	71±3.7	73±4.4	71±3.9	80±3.2	71±2.9		
	<i>Ac-Pe IV</i>	73±3.4	71±3.7	69±5.6	67±7.4	70±6.1	72±8.7	77±6.7	79±3.5	72±2.9		
PAM (mmHg)	<i>Xi-Ke IP</i>	77±5.2	76±5.3	80±6.0	82±6.5	75±6.8	81±7.7	77±4.2	74±2.9	78±3.1	77±3.2	77±0.5
	<i>Xi-Ke IV</i>	67±4.9	70±5.8	70±3.0	70±2.4	70±2.4	67±3.6	68±2.4	71±3.4	70±3.0		
	<i>Mi-Pr IP</i>	96±2.1*	109±5.6*	113±2.2*	117±2.2*	118±2.7*	101±8.3*	90±3.8				
	<i>Mi-Pr IV</i>	86±0.7	91±1.1	100±2.2*								
	<i>Ac-Pe IP</i>	74±5.0	75±6.3	72±6.0	75±6.4	70±3.6	75±5.2	76±3.0	70±3.2	79±3.3		
	<i>Ac-Pe IV</i>	70±5.0	78±3.3	68±5.0	74±6.6	77±4.6	80±7.8	85±5.9	86±3.3	88±3.9		
PVC (mmHg)	<i>Xi-Ke IP</i>	2±0.2	3±0.4	2±0.4	2±0.3	3±0.3	2±0.2	2±0.3	2±0.3	2±0.2	2±0.2	2±0.3
	<i>Xi-Ke IV</i>	2±0.3	2±0.3	3±0.3	2±0.2	2±0.3	2±0.4	2±0.3	3±0.2	3±0.3		
	<i>Mi-Pr IP</i>	2±0.3	1±0.2	2±0.2	2±0.3	2±0.3	2±0.2	2±0.3				
	<i>Mi-Pr IV</i>	2±0.3	2±0.2	2±0.3								
	<i>Ac-Pe IP</i>	2±0.2	2±0.2	2±0.2	2±0.3	2±0.3	2±0.3	2±0.4	2±0.1	3±0.2		
	<i>Ac-Pe IV</i>	3±0.3	3±0.7	3±0.7	2±0.6	3±0.5	3±0.6	3±0.5	3±0.6	2±0.6		

—
X±EE

*p<0.05 ANDEVA, Tukey, Dunnett.

Hallazgos en la mecánica ventilatoria.

Al evaluar la mecánica pulmonar se observó que tanto las Ppico, Pmed, Pplat como la Cstat se mantuvieron sin cambios en todos los grupos a lo largo del estudio. Sin embargo, en la Cdyn se observó que tanto los animales anestesiados con Xi-Ke como los de Mi-Pr disminuyeron sus valores a partir de los 20 min y hasta finalizar el estudio en comparación con los animales que recibieron Ac-Pe los cuales no mostraron cambios significativos ($p < 0.05$, ANDEVA, Tukey, Dunnett). Finalmente, la Raw no presentó diferencias significativas entre los grupos y tiempos de estudio **(Cuadro 3 y 4)**.

Cuadro 3. Parámetros en la mecánica ventilatoria observados a diferentes tiempos en ratas sometidas a diferentes protocolos anestésicos

Parámetros mecánica ventilatoria	Grupo	Basal	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	180 min	240 min	300 min Inicio Toracotomía	320 min
Ppic (cmH ₂ O)	<i>Xi-Ke IP</i>	15.6±0.7	15.6±0.7	15.6±0.7	16.1±0.7	16.3±0.6	16.3±0.6	15.6±0.8	16.6±0.4	16.3±0.6	15.6±0.4	15.8±0.4
	<i>Xi-Ke IV</i>	15.6±0.4	15.6±0.4	15.3±0.3	15±0.5	15.1±0.5	15.5±0.6	15.6±0.4	16.7±0.5	16±0.8		
	<i>Mi-Pr IP</i>	14.5±0.5	15±0	15±0	15.5±0.3	15.5±0.3	15.6±0.3	15.5±0.3				
	<i>Mi-Pr IV</i>	16±0.5	16±0.3	15.8±0.4								
	<i>Ac-Pe IP</i>	14.6±0.5	15±0.6	15.1±0.6	16.1±0.9	15.8±0.7	16.5±0.8	16.3±0.6	16±0.6	15.1±0.5		
	<i>Ac-Pe IV</i>	15.1±0.4	15.5±0.7	15±0	15.3±0.3	15±0.5	15±0	15±0	15.6±0.4	15.2±0.2		
Pmed (cmH ₂ O)	<i>Xi-Ke IP</i>	7.5±0.2	7.6±0.2	7.5±0.2	7.8±0.1	8±0.3	7.8±0.1	8±0	8.1±0.3	8.3±0.2	7.8±0.1	8±0.2
	<i>Xi-Ke IV</i>	7.6±0.2	7.6±0.2	7.6±0.2	7.6±0.2	7.5±0.2	7.5±0.2	8.1±0.1	8.3±0.2	8.1±0.1		
	<i>Mi-Pr IP</i>	8.1±0.4	8.1±0.4	7.5±0.2	7.3±0.2	7.5±0.2	8.1±0.4	8.5±0.3				
	<i>Mi-Pr IV</i>	8±0.4	8±0.2	7.5±0.2								
	<i>Ac-Pe IP</i>	8.1±0.3	7.8±0.4	7.6±0.2	7.8±0.3	8±0.3	8±0.2	8.5±0.2	8±0.2	7.6±0.2		
	<i>Ac-Pe IV</i>	8.1±0.5	8.1±0.4	8±0	8±0	7.8±0	7.6±0.2	7.6±0.3	8±0	7.6±0.2		
Pplat (cmH ₂ O)	<i>Xi-Ke IP</i>	14.5±0.6	14.5±0.6	14.6±0.4	15.3±0.4	15.6±0.3	15.6±0.3	15.6±0.3	15±0.4	15.6±0.6	15±0.4	15±0.4
	<i>Xi-Ke IV</i>	14.6±0.4	14.6±0.4	14.3±0.3	14±0.5	14±0.5	14.3±0.6	15±0.4	15.3±0.7	15±0.8		
	<i>Mi-Pr IP</i>	13.8±0.4	14.5±0.3	14.3±0.3	15±0.3	14.3±0.4	14.6±0.3	15±0.3				
	<i>Mi-Pr IV</i>	14.8±0.4	14.6±0.4	15±0.4								
	<i>Ac-Pe IP</i>	14.6±0.3	14.5±0.5	14.5±0.5	15±1.0	14.8±0.5	15.3±0.7	16±0.4	15.3±0.4	14.1±0.8		
	<i>Ac-Pe IV</i>	14.5±0.4	14.8±0.6	14.6±0.2	14.6±0.3	14.1±0.5	14.5±0.2	14±0.4	15±0.5	14.4±0.2		

$\bar{x} \pm EE$

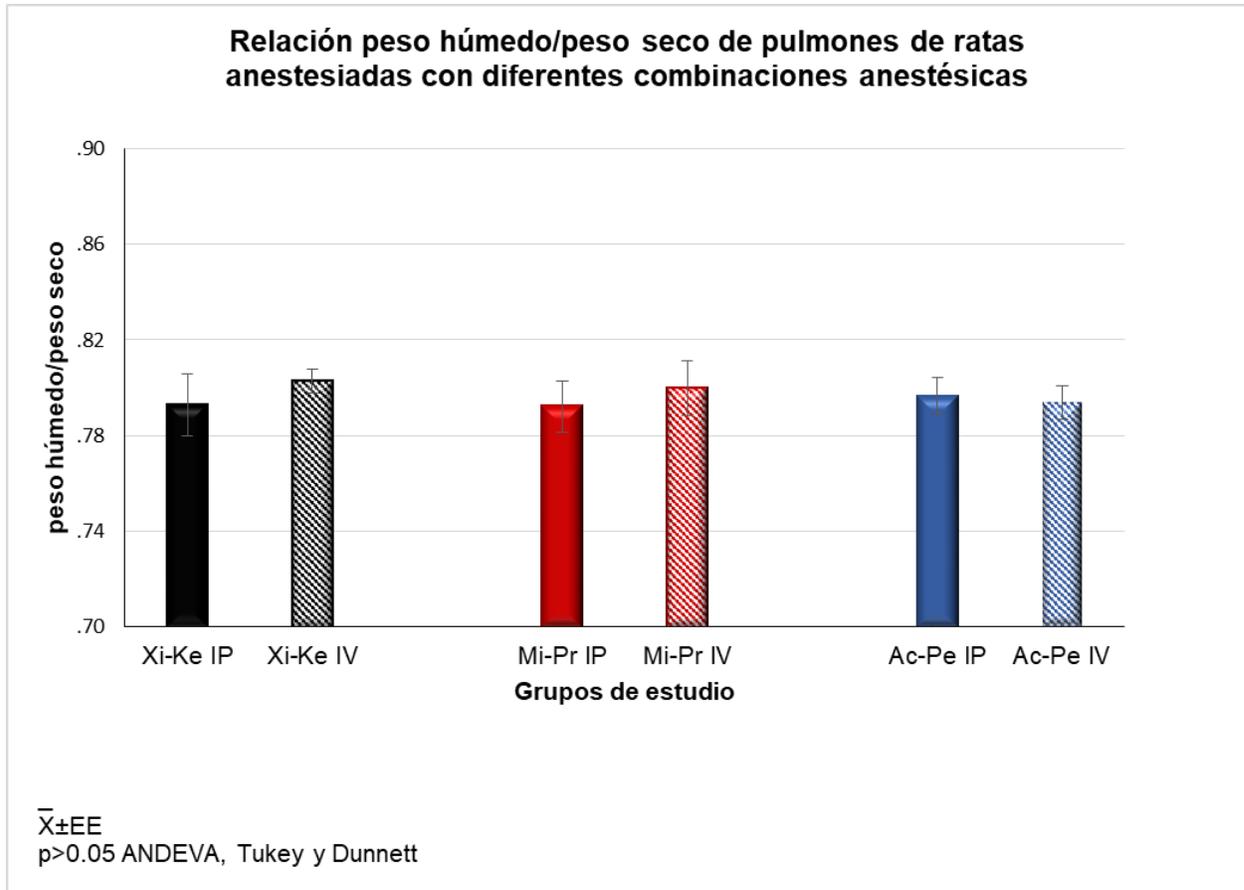
* $p < 0.05$ ANDEVA, Tukey, Dunnett.

Cuadro 4. Parámetros en la mecánica ventilatoria observados a diferentes tiempos en ratas sometidas a diferentes protocolos anestésicos												
Parámetros mecánica ventilatoria	Grupo	Basal	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	180 min	240 min	300 min Inicio Toracotomía	320 min
Cstat (ml/cmH ₂ O)	<i>Xi-Ke IP</i>	0.31±0.02	0.31±0.03	0.29±0.01	0.29±0.01	0.25±0.03	0.22±0.03	0.23±0.03	0.27±0.03	0.26±0.03	0.27±0.04	0.26±0.01
	<i>Xi-Ke IV</i>	0.28±0.05	0.32±0.03	0.33±0.04	0.34±0.02	0.32±0.03	0.28±0.03	0.28±0.03	0.26±0.02	0.25±0.03		
	<i>Mi-Pr IP</i>	0.30±0.01	0.35±0.00	0.32±0.01	0.34±0.01	0.30±0.01	0.25±0.01	0.34±0.01				
	<i>Mi-Pr IV</i>	0.32±0.01	0.33±0.01	0.26±0.03								
	<i>Ac-Pe IP</i>	0.39±0.03	0.38±0.02	0.36±0.02	0.36±0.02	0.31±0.02	0.39±0.04	0.38±0.03	0.36±0.04	0.32±0.02		
	<i>Ac-Pe IV</i>	0.39±0.07	0.32±0.05	0.38±0.03	0.35±0.04	0.32±0.04	0.28±0.06	0.31±0.05	0.34±0.06	0.40±0.04		
Cdyn (ml/cmH ₂ O)	<i>Xi-Ke IP</i>	0.34±0.01	0.29±0.00	0.27±0.01	0.30±0.01	0.25±0.01	0.29±0.02	0.30±0.03	0.28±0.02	0.27±0.03	0.27±0.02	0.26±0.02
	<i>Xi-Ke IV</i>	0.33±0.02	0.34±0.02	0.35±0.03	0.30±0.03	0.31±0.03	0.29±0.03	0.28±0.03	0.25±0.02	0.25±0.03		
	<i>Mi-Pr IP</i>	0.40±0.02	0.32±0.01	0.29±0.00	0.31±0.01	0.30±0.02	0.27±0.01	0.35±0.02				
	<i>Mi-Pr IV</i>	0.33±0.01	0.31±0.02	0.32±0.00								
	<i>Ac-Pe IP</i>	0.40±0.03	0.35±0.03	0.30±0.04	0.31±0.03	0.31±0.03	0.30±0.01	0.32±0.03	0.31±0.04	0.39±0.05		
	<i>Ac-Pe IV</i>	0.38±0.03	0.33±0.02	0.37±0.03	0.42±0.03	0.42±0.03	0.38±0.03	0.42±0.02	0.36±0.02	0.37±0.02		
Raw (cmH ₂ O/l)	<i>Xi-Ke IP</i>	315.6±17.2	350±18.9	366.6±14.8	369.5±27.0	368.8±24.8	364±15.4	386.5±31.7	397±31.2	374.67±29.4	357±30.4	370±24.3
	<i>Xi-Ke IV</i>	353.6±17.2	374±30.1	339.1±37.1	354.1±22.7	394±30.0	386.1±32.6	389.3±31.8	382.1±39.9	397.1±15.5		
	<i>Mi-Pr IP</i>	321.6±5.3	386.5±22.8	324.1±4.0	307±10.4	338.5±5.9	376.6±4.5	336.8±12.0				
	<i>Mi-Pr IV</i>	363.5±11.2	362.1±23.5	359.1±15.2								
	<i>Ac-Pe IP</i>	325±18.4	330±19.9	321±23.7	338.5±12.7	325.3±33.0	312±21.0	335.8±22.2	335.6±15.6	377.1±24.3		
	<i>Ac-Pe IV</i>	313.5±14.0	322.8±16.6	325.4±19.1	318.6±18.1	311.8±16.3	330.5±11.1	328.8±14.2	364.3±18.4	390.8±42.5		

$\bar{x} \pm EE$
* $p < 0.05$ ANDEVA, Tukey, Dunnett.

7.4 Hallazgos gravimétricos.

Gravimétricamente, la relación peso húmedo/peso seco fue similar en todos los grupos de estudio (Gráfica 1).



Gráfica 1. Relación peso húmedo/peso seco de las ratas anestesiadas con diferentes protocolos anestésicos al final del estudio.

7.5 Hallazgos microscópicos

Microscópicamente ningún animal del estudio presentó infiltrados inflamatorios, hemorragia, ni edema pulmonar al finalizar el estudio (Figura 2).

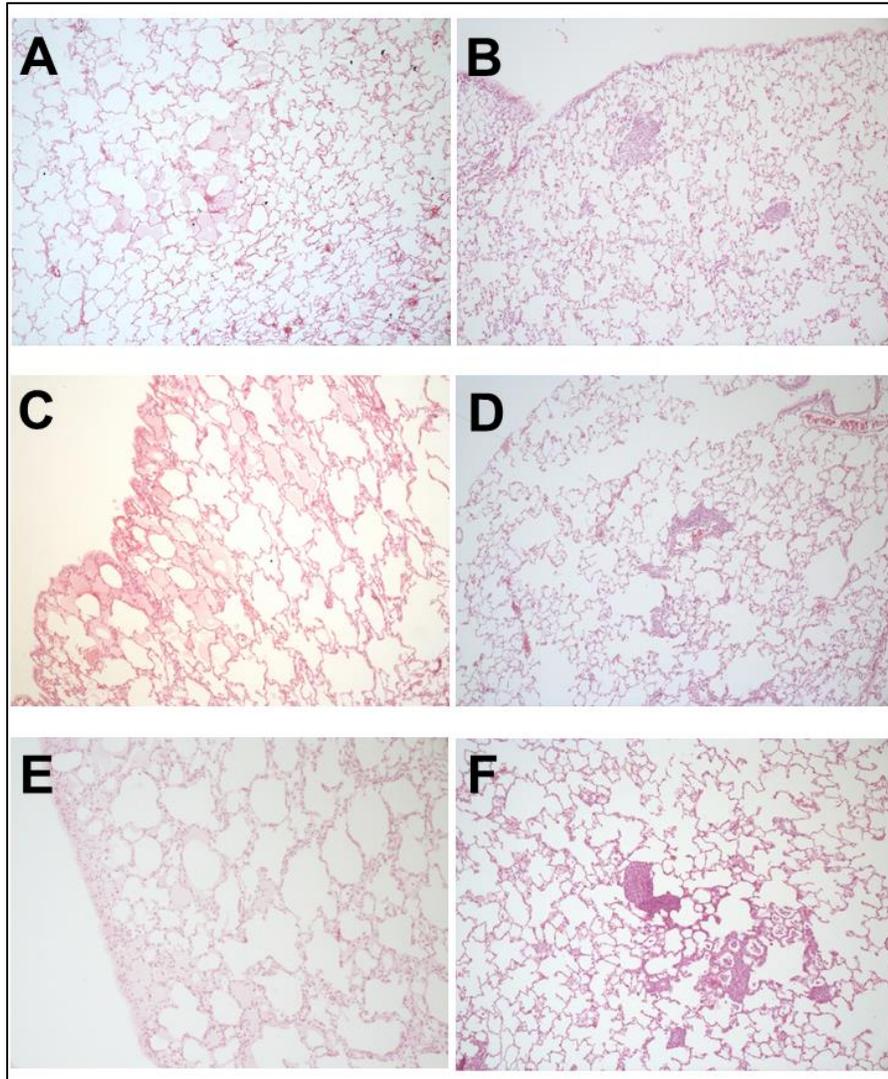


Figura 2. Se observa el tejido pulmonar sin cambios después del tiempo anestésico A y B) combinación Xi-Ke IP e IV, C y D) combinación Mi-Pr IP e IV y E y F) combinación Ac-Pe IP e IV. H y E, 10X.

8. DISCUSIÓN.

El uso de animales de experimentación ha sido parte fundamental en el entendimiento de muchas enfermedades, desarrollo de nuevos tratamientos y técnicas quirúrgicas. La rata es uno de los animales de laboratorio más utilizado como modelo animal en varios campos de investigación, como el trasplante de órganos, la medicina regenerativa y la imagenología (86). En la mayoría de estas investigaciones es necesario el uso de anestesia general en la que se utilizan fármacos que ocasionan alteraciones fisiológicas las cuales pueden afectar el objetivo del estudio, debido a esto es necesario evaluar diferentes combinaciones anestésicas que provoquen mínimas alteraciones o no causen cambios fisiológicos en el modelo animal (63, 64, 87). Con base en esto, el objetivo de este estudio fue determinar los cambios en la función respiratoria y cardiaca a través de la hemodinamia, mecánica pulmonar y signos vitales ocasionados por tres combinaciones anestésicas aplicados por dos vías diferentes en ratas de laboratorio, lo cual puede ser una herramienta fundamental para el desarrollo de futuras investigaciones.

En este estudio, a todos los animales se les administró como analgésico preoperatorio meloxicam SC porque se ha estudiado que su uso puede reducir la dosis de anestésicos (88, 89). Además, este analgésico, en comparación con otros AINE'S, presenta una mayor actividad inhibitoria de la COX-2 y tiene una vida media aproximada de 20-24 horas que permite regular la respuesta inflamatoria que estimula las terminaciones nerviosas que generan dolor, antes, durante y después de la cirugía (50, 90). Así mismo, se ha observado que su uso no modifica la

agregación plaquetaria, ni inhibe la síntesis de prostaglandinas renales (lo que permite una función renal normal) y disminuye el riesgo de que existan accidentes cerebro vasculares (91, 92).

De la misma manera, en todos los animales se mantuvo la temperatura corporal en 37°C debido a que la anestesia general en los roedores produce pérdida de calor conduciendo a un estado de hipotermia, la cual impide el metabolismo de los anestésicos, prolonga el período de despertar y es una causa frecuente de muerte trans y postanestésica (93). También se utilizó terapia de líquidos debido a que, durante el periodo anestésico, una terapia óptima favorece la perfusión de los tejidos, el suministro de oxígeno a las células, un correcto balance electrolítico y volemia adecuada, por lo que favorece una mejor recuperación postquirúrgica (94-97).

Respecto a la inducción de la sedación nosotros administramos una dosis mayor de ketamina (120mg/kg) IP (77) porque se ha reportado que el uso de dosis menores genera una variabilidad de respuestas donde puede o no alcanzarse una inducción al plano anestésico correcta. En los grupos I (A y B) observamos que con esta dosis los animales presentaron pérdida total de postura, locomoción y no respondieron a estímulos táctiles 10 minutos después de su administración probablemente porque este fármaco tiene una amplia difusión por tejidos irrigados incluyendo el cerebro, además tienen una alta solubilidad en el tejido adiposo, y en combinación con la xilacina pueden aumentar su distribución por todos los tejidos del organismo (30, 98, 99).

Por otro lado, los grupos II (A y B) presentaron los mismos signos de sedación 30 min después de la administración de la acepromacina ya que se ha reportado que este sedante deprime el tallo encefálico, bloquea los receptores dopaminérgicos y alfa-adrenérgicos periféricos que provocan relajación muscular y reducción de la actividad espontánea del paciente 20-30 minutos después de su administración IP (33, 53)

Sin embargo, en los animales en los que se administró midazolam observamos que estos no presentaron pérdida de la conciencia probablemente porque este fármaco, dependiendo de la dosis, produce escalonadamente sedación consciente (ansiolisis), efecto anticonvulsivo, amnesia anterógrada, sedación profunda (hipnosis), efecto relajante muscular central y anestesia (100) y la dosis que se administró en este estudio fue menor a la reportada en otros estudios en donde administran 20 y 100 mg/kg vía IP y observan pérdida de la conciencia en menos de 5 minutos (101), además, este fármaco es administrado en combinación con un analgésico opioide que favorece el efecto sedante con una dosis menor y en menos tiempo (78). No obstante, en este estudio no se utilizó de esta forma debido a que los opioides provocan una depresión respiratoria, hipotensión y arritmias (102, 103). Para la inducción del plano anestésico en los grupos de Xi-Ke no fue necesaria la redosificación del fármaco debido a que la dosis administrada, además de promover sedación, provoca una anestesia disociativa, relajación muscular, pérdida de la coordinación y de las funciones corporales (33). Mientras que en las ratas que recibieron Pr se tuvieron que administrar 5 dosis completas vía IP para observar una sedación completa probablemente porque, la dosis administrada de Midazolam como sedante fue muy baja y la absorción del propofol por vía IP presenta una

amplia variabilidad por lo que no se puede alcanzar el plano anestésico adecuado (24), debido a esto posiblemente sea necesario la administración de hasta 80mg/kg para alcanzar el plano anestésico correcto con una sola administración IP como se ha reportado en otros estudios (101).

Por otro lado, las ratas a las que se les administró Pe entraron en plano anestésico 5 minutos después de la administración de una sola dosis de este fármaco porque se ha demostrado que al administrarse a dosis de 30mg/kg induce una depresión general en el SNC.

Una vez que los animales se encontraron en plano anestésico quirúrgico observamos que en las ratas que se mantuvieron con Ketamina IP el tiempo entre redosificaciones fue mayor porque su absorción y metabolismo por esta vía es más lento y la combinación Xi-Ke administrada para la inducción, tiene una vida media de 1.3 hrs que provee un plano anestésico aproximado entre 20-60 minutos antes de presentar un reflejo podal positivo, como lo observamos en este estudio (30, 56, 98, 99, 104). En contraste, las ratas que fueron redosificadas por vía IV permanecieron menos tiempo en el plano quirúrgico debido a que la ketamina administrada por esta vía presenta sus efectos de manera más rápida por lo que su metabolismo y eliminación se comporta de la misma manera (30, 99, 104).

En los grupos en los que se administró Mi-Pr tanto IP como IV fue necesaria más redosificaciones entre los 20 y 30 minutos en ambas vías probablemente porque el propofol es un fármaco dosis-efecto dependiente con una vida media de entre 23-69 minutos. Además, para la administración por vía IV se ha reportado que la aplicación de bolos dosis-efecto se utiliza para mantener la anestesia en

procedimientos de corta duración y para estudios de larga duración como el nuestro, esta administración se da mediante infusiones continuas (28, 101, 105, 106), pero el volumen en roedores es muy bajo por lo que existe el riesgo de administrar mayor líquido del requerido para el mantenimiento anestésico y predisponer a la formación de edema (107, 108).

Por otro lado, en los grupos en los que se mantuvo el plano anestésico con Pe se observó que el tiempo entre redosificaciones vía IP (21 ± 3.40 min) e IV (25.75 ± 7.88 min) fue similar a lo descrito en otros estudios los cuales reportan que la duración del efecto de este fármaco para un plano anestésico correcto es de 15-60 minutos (24,106).

Respecto a los hallazgos hemodinámicos, las ratas a las que se les administró Xi-Ke presentaron una disminución tanto en la FC como en la PAS, PAD y PAM debido a que la xilacina aumentó la estimulación del tono parasimpático regulando los efectos de la ketamina (28, 33, 109), la cual administrada como único agente puede causar un aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y un aumento del gasto cardíaco, mediados principalmente por el sistema nervioso simpático (16,24, 28). Cabe mencionar que nuestros resultados concuerdan con los de otros autores que han evaluado los cambios hemodinámicos ocasionados por la combinación de estos fármacos (110, 111, 112).

Los animales del grupo II (Mi-Pr) mostraron una disminución de la FC que pudo presentarse porque ambos fármacos ocasionan una depresión del SNC la cual disminuye el ritmo cardíaco (105). Sin embargo, también se observó un incremento en las PAS, PAD y PAM posiblemente porque con la dosis administrada los

animales presentaron reflejo podal positivo y respiraciones espontáneas en menor tiempo, por lo que el tiempo en el que estuvieron en plano quirúrgico fue menor y los animales probablemente podían sentir dolor.

Con la combinación de Ac-Pe las ratas presentaron valores hemodinámicos con pocas alteraciones a lo largo del estudio porque al igual que lo reportado en otros estudios, las dosificaciones en bolos de 5 a 10 mg/kg preservan la regulación cardiovascular y únicamente ocasionan hipotensión leve y taquicardia acompañadas de una depresión relacionada con la dosis tanto de la PAM como de la FC (112, 113).

En todos los grupos observamos que durante todo el tiempo de estudio el valor de la PVC se mantuvo sin cambios porque ninguno de los fármacos administrados ocasiona cambios directos sobre este parámetro (37,113-117), y generalmente los cambios en la PVC se asocian con alteraciones en la presión intratorácica (118) y en ninguno de los animales del estudio se observó la presencia de daño y edema pulmonar.

En cuanto a la mecánica ventilatoria, la Ppic, Pmed, Pplat, Cstat, Cdyn y la Raw no presentaron diferencia entre los grupos de estudio, porque en el análisis macroscópico, gravimétrico y microscópico en ningún animal se observó la presencia de inflamación y edema pulmonar, lo que confirma que la terapia de líquidos y los parámetros ventilatorios fueron usados de forma correcta (80, 83, 119, 120).

Ningún animal pudo completar las 6hr de estudio probablemente porque en las ratas del grupo I se usó una dosis mayor a la que se ha reportado en otros estudios, en los que se utilizan dosis de 80mg/kg de ketamina y 10 mg/kg de xilacina y se ha observado que las ratas tuvieron un tiempo de mantenimiento anestésico de hasta 15hr (98, 121), en comparación con lo observado en este estudio en donde presentaron una sobrevida promedio de 5 hrs. Por otro lado, en las ratas a las que se administró Mi-Pr se observó el tiempo de estudio más corto (30-120 min) debido a que el número de redosificaciones administradas pudo generar una sobredosificación de anestésico lo que aumento la mortalidad (36,122). Finalmente, las ratas anestesiadas con Ac-Pe presentaron un tiempo de sobrevida de aproximadamente 5 hrs porque el pentobarbital presenta alta afinidad hacia el tejido adiposo en donde es absorbido y acumulado, por lo que al ser dosificado varias veces pudo provocar una alteración en su farmacocinética y se alcanzó más rápido su dosis letal (112,113).

9. CONCLUSIÓN

La administración de Xi-Ke y Ac-Pe proporcionan sedación y profundidad anestésica adecuadas, y mantienen los parámetros hemodinámicos y ventilatorios sin cambios; no obstante, la combinación de Ac-Pe ocasiona una menor depresión sobre el sistema cardiovascular por lo que puede representar una mejor opción anestésica para realizar procedimientos en ratas de laboratorio.

10. REFERENCIAS

- 1.- Tranquilli WJ, Grimm KA. Introduction: Use, definitions, history, concepts, classification, and considerations for anesthesia and analgesia. En: *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p 1–10. DOI: 10.1002/9781119421375.ch1.
- 2.- García-Alonso I, Herrero de la Parte B, González Bada A. Conceptos básicos de anestesia [internet]. 2016. Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.eus/Departamento/OfertaDocente/Teledocencia/Leioa/Fundamentos/Cap%2039%20Anestesia.pdf>
- 3.- Arribas Blanco JM, Rodríguez Pata N, Esteve Arrola B, Beltrán Martín M. Anestesia local y locorregional en cirugía menor. *SEMERGEN*. 2001; 27: 471–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(01\)74380-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(01)74380-8).
- 4.- Reyes Patiño RD, Aldana Díaz JL. Anestésicos locales: de los conceptos básicos a la práctica clínica. *Rev Col Or Tra*. 2010; 24:32-39.
- 5.- Whizar Lugo VM, Santos Moreno F. Anestesia general versus anestesia regional en el anciano. *Anestesia en México*. 2004; 16: 40–52.
- 6.- Penna SA, Gutiérrez RR. Neurociencia y anestesia. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2017; 28: 650–60. DOI: 10.1016/j.rmclc.2017.08.002.

- 7.- Siddiqui BA, Kim PY. Anesthesia Stages [Internet]. Finlandia: StatPearls; 2023. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32491528/>.
- 8.- Vats A, Marbaniang MJ. The principles and conduct of anaesthesia. *Surgery*. 2022; 40: 361–9. DOI: 10.1016/j.mpsur.2022.04.002.
- 9.- Castellanos-Olivares A, Rascón-Martínez DM, Genis-Zárate HJ, Vásquez-Márquez PI. Profundidad anestésica y morbimortalidad postoperatoria. *Rev Mex Anest*. 2014; 37:108-112.
- 10.- Evers AS, Crowder MC, Balse JR. Anestésicos generales. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.p 341–367.
- 11.- Walton TEF, Palmer J. Maintenance of anaesthesia. *Anaesth Intensive Care Med*. 2020; 21: 121–126. DOI: 10.1016/j.mpaic.2019.12.007.
- 12.- Hernández-de la Vega L. Sedación consciente e inconsciente. *Rev Mex Anest*. 2004; 27: 95-97.
- 13.- Green SM, Irwin MG, Mason KP; International Committee for the Advancement of Procedural Sedation. Procedural sedation: providing the missing definition. *Anaesthesia*. 2021; 76: 598-601. DOI: 10.1111/anae.15213.
- 14.- Álvarez I, Tendillo FJ. Métodos de anestesia, analgesia y eutanasia. En: *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal*. Madrid: McGrawHill-Interamericana; 2001. p 385-418.

- 15.- Pypendop BH, Ilkiw JE: Anesthesia and Perioperative Care. En: The Cat: Clinical Medicine and Management. Missouri: Elsevier Saunders; 2012. p112-150. DOI:10.1016/B978-1-4377-0660-4.00007-7
- 16.- Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook: Pocket size. 6a ed. Estados Unidos de América: Wiley-Blackwell; 2008.
- 17.- Flecknell P. Basic principles of anaesthesia. En: Laboratory Animal Anaesthesia. Academic Press: 2016; 1–75. DOI:10.1016/b978-0-12-800036-6.00001-6.
- 18.- Cordero IS, Cabezas MÁ. Manual clínico de farmacología y complicaciones en anestesia de pequeños animales. 2ª edición. España: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2018.
- 19.- He S, Atkinson C, Qiao F, Chen X, Tomlinson S. Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2010; 49: 45–51.
- 20.- Steblaj B, Campagna I, Hartnack S, Kutter APN. Effects of acepromazine and dexmedetomidine, followed by propofol induction and maintenance with isoflurane anaesthesia, on the microcirculation of Beagle dogs evaluated by sidestream dark field imaging: an experimental trial. Vet Anaesth Analg. 2022; 49: 364–371. DOI: 10.1016/j.vaa.2022.04.001.
- 21.- Panahi Y, Sajedianfard J, Vesal N, Mohammadabad AR. Comparison of the arrhythmogenicity of acepromazine, xylazine and their combination in pentobarbital-

anesthetized rats. *Scand J Lab Anim Sci.* 2014; 40; 1-5.

DOI:<http://dx.doi.org/10.23675/SJLAS.V40I0.323>

22.- Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. En: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Alemania: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p 335–360. DOI:10.1007/978-3-540-74806-9_16.

23.- Raffe MR. Total intravenous anesthesia for the small animal critical patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020; 50: 1433–1444. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.07.007.

24.- Lofgren JLS, Foley PL, Golledge HDR. Anesthesia, analgesia, and euthanasia. *The Laboratory Rat*. UK: Academic Press; 2020.p 699–745. DOI:10.1016/b978-0-12-814338-4.00017-9.

25.- Regueiro-Purriños M, Ajenjo JM, Pérez de Prado A, García-Gómez M, Altónaga JR, Gonzalo-Orden JM, et al. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13: 47–56. DOI:10.1016/S1131-3587(13)70092-X.

26.- Wilder-Smith OHG, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth.* 2001; 48: 439–45. DOI: 10.1007/BF03028305.

27.- Dossa F, Megetto O, Yakubu M, Zhang DDQ, Baxter NN. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21: 22. DOI: 10.1186/s12876-020-01561-z.

- 28.- Lester PA, Moore RM, Shuster KA, Myers DD. Anesthesia and Analgesia. En: The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. UK: Academic Press; 2012. p 33–56. DOI:10.1016/b978-0-12-380920-9.00002-x.
- 29.- Linsenmeier RA, Beckmann L, Dmitriev AV. Intravenous ketamine for long term anesthesia in rats. *Heliyon*. 2020;6:e05686. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05686.
- 30.- Struck MB, Andrutis KA, Ramirez HE, Battles AH. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011; 50: 344-8.
- 31.- Bocanegra-Rivera J, Tafur L, Botero L. *Anestesia Balanceada*. 1 edición. Colombia: Corporación Integral de Servicios Scare; 2011.
- 32.- Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014; 14: 100–5. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkt039.
- 33.- Lozano EA. Evaluación de la inducción de la xilazina en el efecto anestésico de la ketamina en rata de laboratorio cepa Wistar vía Intraperitoneal. Tesis de Licenciatura de químico farmacéutico biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. 2013.
- 34.- Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res*. 2014; 8: 283–290. DOI: 10.4103/0259-1162.143110.
- 35.- Johnson AB, Sadiq NM. Pentobarbital [Internet]. Finlandia: StatPearls; 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424872/>.

- 36.- Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57: 1539–1558. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3.
- 37.- Haberer J-P. Propofol: farmacodinámica y uso práctico. *EMC - Anest-Reanim.* 2021; 47: 1–91. DOI:10.1016/s1280-4703(20)44593-1.
- 38.- Soler E, Faus M, Burguera R, Fernandez J, Mula P. Anestesiología. *Farmacia hospitalaria.* 2016. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP02.pdf>.
- 39.- Katzung BG, Vanderah TW. *Farmacología básica y clínica.* 9ª ed. México. Manual Moderno; 2005.
- 40.- Temple E, Wiles M. Inhalational anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med.* 2019; 20: 109–17. DOI:10.1016/j.mpaic.2018.12.011.
- 41.- Jedlicka J, Groene P, Linhart J, Raith E, Mustapha D, Conzen P. Inhalational Anaesthetics: An Update on Mechanisms of Action and Toxicity. *J Exp Neurol.* 2021; 2: 62-69. DOI:10.33696/Neurol.2.037.
- 42.- Miller AL, Theodore D, Widrich J. *Inhalational Anesthetic [Internet].* Finlandia: StatPearls; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>.
- 43.- Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Miller LK. *Anestesia.* 9ª ed. España: Elsevier; 2021.

44.- Tobias JD. Therapeutic applications and uses of inhalational anesthesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9: 169–179. DOI:10.1097/PCC.0b013e31816688ef.

45.- Rahmanian-Schwarz A, Held M, Knoeller T, Amr A, Schaller H-E, Jaminet P. The effect of repetitive intraperitoneal anesthesia by application of fentanyl-medetomidine and midazolam in laboratory rats. *J Invest Surg*. 2012; 25: 123–126. DOI:10.3109/08941939.2011.611582.

46.-Puebla-Diaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología*. 2005; 28: 33-37.

47.- López RR. Eficacia del sulfato de magnesio en la analgesia multimodal durante cirugía abdominal. Tesis de especialidad en anestesiología. Universidad Nacional Autónoma de México. 2017.

48.- Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. *Antiinflamm Antiallergy Agents. Med Chem*. 2012; 11: 52–64. DOI: 10.2174/187152312803476255.

49.- Coppens M, Steenhout A, De Baerdemaeker L. Adjuvants for balanced anesthesia in ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2023; 37; 409-420. DOI:10.1016/j.bpa.2022.12.003.

50.- Silinsky JD, Marcet JE, Anupindi VR, Karkare SU, Shah DR, Mack RJ, et al. Preoperative intravenous meloxicam for moderate-to-severe pain in the immediate post-operative period: a Phase IIIb randomized clinical trial in 55 patients undergoing

primary open or laparoscopic colorectal surgery with bowel resection and/or anastomosis. *Pain Manag.* 2021; 11: 9–21. DOI: 10.2217/pmt-2020-0061.

51.- Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibancovich-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, et al. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One.* 2020;15:e0223697. DOI:10.1371/journal.pone.0223697.

52.- Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo V, Díaz-Mendiondo M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Rev Mex Anest.* 2014; 37: 18-26.

53.- Inspección General de Sanidad de la Defensa. Subinspección General de Apoyo Veterinario. Manual de procedimientos en medicina y cirugía experimental. España: Ministerio de Defensa; 2013.

54.- Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia?. *Br J Anaesth.* 2019; 122: e127–135. DOI:10.1016/j.bja.2019.02.018.

55.- Carcamo-Cavazos V, Cannesson M. Opioid-Free Anesthesia: The Pros and Cons. *Adv Anesth.* 2022; 40: 149-166. DOI: 10.1016/j.aan.2022.07.003.

56.- Davis JA. Mouse and rat anesthesia and analgesia. *Curr Protoc Neurosci.* 2008; 42: 4A-4B. DOI:10.1002/0471142301.nsa04bs42.

- 57.- Gilsanz F, Guasch E, Brogly N. Mecanismos de acción de los anestésicos en el sistema nervioso central. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*.2021; 6: 261-318.
- 58.- Laredo Alvarez FG, Belda Mellado E. Accidentes y complicaciones en anestesia de pequeños animales (I). *An. Vet. Murcia*. 2000;16:89-100.
- 59.- Saraswat V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth*. 2015; 59: 557-564. doi: 10.4103/0019-5049.165850.
- 60.- Bigatello L, Pesenti A. Respiratory physiology for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2019; 130: 1064–1077. DOI:10.1097/aln.0000000000002666.
- 61.- Hedenstierna G, Rothen HU. Respiratory function during anesthesia: Effects on gas exchange. *Comprehensive Physiology*. Wiley. 2012:69–96. DOI:10.1002/cphy.c080111.
- 62.- Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29: 273–284. DOI:10.1016/j.bpa.2015.08.008
- 63.- Uhlig C, Krause H, Koch T, Gama de Abreu M, Spieth PM. Anesthesia and Monitoring in Small Laboratory Mammals Used in Anesthesiology, Respiratory and Critical Care Research: A Systematic Review on the Current Reporting in Top-10 Impact Factor Ranked Journals. *PLoS One*. 2015; 10: e0134205. DOI:10.1371/journal.pone.0134205
- 64.- Bryda EC. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo Med*. 2013; 110 : 207-211.

65.- Ingelse SA, Juschten J, Maas MAW, Matute-Bello G, Juffermans NP, van Woensel JBM, et al. Fluid restriction reduces pulmonary edema in a model of acute lung injury in mechanically ventilated rats. *PLoS One*. 2019; 14: e0210172. DOI: 10.1371/journal.pone.0210172.

66.- Zhang, L., Wang, W., Qiao, Q.-Q., Bu, X.-S., Tang, L.-H., Jia, Y.-F., Meng, Q.-T. (2019). Dexmedetomidine preconditioning protects against lung injury in hemorrhagic shock rats. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 69(2), 160–167. DOI: 10.1016/j.bjane.2018.09.005.

67.- Almeida FM, Battochio AS, Napoli JP, et al. Creatine Supply Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation in Rats. *Nutrients*. 2020;12(9):2765. Published 2020 Sep 10. DOI:10.3390/nu12092765

68.- Santana Rodríguez, N., Martín Barrasa, J. L., López García, A., Rodríguez Suárez, P., Ponce González, M., & Freixinet Gilart, J. (2004). Lung Transplantation in Rats: a Viable Experimental Model. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 40(10), 438–442. DOI:10.1016/s1579-2129(06)60352-2

69.- Connell AR, Hookham MB, Fu D, Brazil DP, Lyons TJ, Yu JY. Comparisons of α 2-Adrenergic Agents, Medetomidine and Xylazine, with Pentobarbital for Anesthesia: Important Pitfalls in Diabetic and Nondiabetic Rats. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2021; 29. Epub ahead of print. DOI: 10.1089/jop.2021.0084.

70.- Saha JK, Xia J, Grondin JM, Engle SK, Jakubowski JA. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for

preclinical models. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005; 230: 777-84. DOI: 10.1177/153537020523001012.

71.- Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013; 6: 14-7.

72.- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol*. 2010; 8: e1000412. DOI:10.1371/journal.pbio.1000412.

73.- Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies?. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4: 303-306. DOI:10.4103/0976-500X.119726

74.- Arifin WN, Zahiruddin WM. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *Malays J Med Sci*. 2017; 24: 101-105.

75.- Estados Unidos Mexicanos. AFÍA. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. *Diario Oficial de la Federación* 6 dic, 1999.

76.- National Institutes of Health U.S.A. Guía Para el Cuidado y Uso de Los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health U.S.A. Edición Mexicana Auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, D.F. 2002.

77.- Olmos-Zuñiga JR, Silva-Martínez M, Jasso-Victoria R, Baltazares-Lipp M, Hernández-Jiménez C, Buendía-Roldan I, et al. Effects of pirfenidone and collagen-polyvinylpyrrolidone on macroscopic and microscopic changes, TGF- β 1 expression,

and collagen deposition in an experimental model of tracheal wound healing. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1–10. DOI: 10.1155/2017/6471071.

78.- Tsukamoto A, Uchida K, Maesato S, Sato R, Kanai E, Inomata T. Combining isoflurane anesthesia with midazolam and butorphanol in rats. *Exp Anim.* 2016; 65: 223-230. DOI: 10.1538/expanim.15-0113.

79.- Flecknell P, Lofgren JLS, Dyson MC, Marini RR, Swindle MM, Wilson RP. Preanesthesia, Anesthesia, Analgesia, and Euthanasia. *Laboratory Animal Medicine.* UK: Elsevier Inc.2015:1135-1200. DOI:10.1016/b978-0-12-409527-4.00024-9.

80.- Diehl K-H, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol.* 2001; 2: 15–23. DOI: 10.1002/jat.727.

81.- Takemoto Y. Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. *J Anesth.* 2005; 19: 40–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-004-0267-z>.

82.- Wenger S. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *J Exot Pet Med.* 2012; 21: 7–16. DOI: 10.1053/j.jepm.2011.11.010.

83.- Parker JC, Townsley MI. Evaluation of lung injury in rats and mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 286: L231-46. DOI:10.1152/ajplung.00049.2003.

84.- Pearce ML, Yamashita J, Beazell J. Measurement of pulmonary edema. *Circ Res.*1965; 16: 482–488. DOI: 10.1161/01.res.16.5.482.

- 85.- Koksel O, Kaplan MB, Ozdulger A, Tamer L, Degirmenci U, Cinel L, et al. Oleic acid-induced lung injury in rats and effects of caffeic acid phenethyl ester. *Exp Lung Res.* 2005; 31: 483–496. DOI: 10.1080/01902140590918876.
- 86.- Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Biomed.* 2018; 89: 337-342. doi:10.23750/abm.v89i3.5824
- 87.- Maldonado-Villamizar J, Aquino-Guerra A. Experimentación con biomodelos animales en ciencias de la salud. *Avances en Biomedicina.* 2016; 5: 173-177.
- 88.- Rascón-Martínez DM, Rojas-Vera AF. Analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest.* 2019; 42: 221-223.
- 89.- Sáez VP. Revisión: efecto de la analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012; 59: 43–50. DOI:10.1016/j.redar.2011.11.003.
- 90.- Bekker A, Klopping C, Collingwood S. Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018; 34: 450-457. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_133_18.
- 91.- Velázquez de Campos OJ. Meloxicam, un AINE con características especiales. *Salud (i) Ciencia.* 2020; 23; 650-652.
- 92.- Clàriaa J. Los nuevos antiinflamatorios. *Medicina Integral.* 2001; 38: 175-183.
- 93.- Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on

physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res.* 2014; 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-014-0198-3>

94.- Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69: 488–498. DOI: 10.1017/S0029665110001734.

95.- Ortega JP, López AY. Manejo de líquidos en el perioperatorio: principios generales. *Rev. mex. anesthesiol.* 2019; 42: 285-291

96.- Ocón MJ, Peteiro CM. Papel de la endocrinología en la recuperación intensificada. En: *Rehabilitación multimodal en cirugía.* Ruiz-Tovar J, Ramírez JM. Editores. 1ª edición. Elsevier: España; 2022. p 79-80.

97.- Fantoni D, Shih AC. Perioperative fluid therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017; 47:423–434. DOI: 10.1016/j.cvsm.2016.11.004.

98.- Bhatia A, Saikia PP, Dkhar B, Pyngrope H. Anesthesia protocol for ear surgery in Wistar rats (animal research). *Animal Model Exp Med.* 2022; 5:183–8. DOI: 10.1002/ame2.12198.

99.- Veilleux-Lemieux D, Castel A, Carrier D, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of ketamine and xylazine in young and old Sprague-Dawley rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2013; 52: 567–570.

100.- Valdivieso A. Dolor Agudo, analgesia y sedación en el niño(III b): Farmacocinética y farmacodinamia de los sedantes. *An Esp Pediatr.* 1998; 48: 541-548.

101.- Pain L, Oberling P, Sandner G, Di Scala G. Effect of midazolam on propofol-induced positive affective state assessed by place conditioning in rats. *Anesthesiolog.* 1997; 87:935-943. DOI: 10.1097/00000542-199710000-00029.

102.- Mildh L. Effects of opioids on ventilation and hemodynamics. Tesis de disertación académica. Facultad de medicina, Universidad de Helsinki. Finlandia.2007.

103.- Palkovic B, Marchenko V, Zuperku EJ, Stuth EAE, Stucke AG. Multi-level regulation of opioid-induced respiratory depression. *Physiology (Bethesda).*2020;35: 391–404. DOI:10.1152/physiol.00015.2020.

104.- Ritschl L, Fichter A, Häberle S, von Bomhard A, Mitchell D, Wolff K-D, et al. Ketamine-xylazine anesthesia in rats: Intraperitoneal versus intravenous administration using a microsurgical femoral vein access. *J Reconstr Microsurg.* 2015; 31: 343–347. DOI:10.1055/s-0035-154629.

105.- Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 40: 466–470. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.07.001.

106.- Lee-Parritz D. Animal surgery and care of animals. En: *Biomaterials Science.* 4ª edición. Academic Press: Reino Unido; 2013. p 635–652. DOI: 10.1016/b978-0-08-087780-8.00056-5.

107.- Burbano NM, Cuello OA, Gomez J, Rivas LM, Vargas EO, Molina Z, et. al. Síndrome de infusión por propofol: artículo de revisión. *Ciencia Latina.*2022; 6: 868-884. DOI:10.37811/cl_rcm.v6i4.2633.

108.- Pardo GC, Orduz AJ, Tibaduiza LJA, Hernández GFR. Síndrome por Infusión de Propofol, una perspectiva en las Unidades de Cuidado Intensivo. Rev electrón Anestesia R. 2022;14. DOI:10.30445/rear.v14i6.1089.

109.- Hawkins MG, Pascoe PJ. Anesthesia, analgesia, and sedation of small mammals. En: Ferrets, Rabbits, and Rodents. 4ª edición. Elsevier: EUA; 2020. p 536–58. DOI:10.1016/b978-0-323-48435-0.00037-x.

110.- Taie S, Leichtweis SB, Liu KJ, Miyake M, Grinberg O, Demidenko E, et. al. Effects of ketamine/xylazine and pentobarbital anesthesia on cerebral tissue oxygen tension, blood pressure, and arterial blood gas in rats. Adv Exp Med Biol. 1999; 471: 189-98. DOI:10.1007/978-1-4615-4717-4_23.

111.- Picollo C, Serra AJ, Levy RF, Antonio EL, Dos-Santos L, Tucci PJF. Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. Arq Bras Med Vet Zootec. 2012; 64: 860–864. DOI: 10.1590/s0102-09352012000400011.

112.- Saha DC, Saha AC, Malik G, Astiz ME, Rackow EC. Comparison of cardiovascular effects of tiletamine-zolazepam, pentobarbital, and ketamine-xylazine in male rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2007; 46: 74–80.

113.- Yang CC, Kuo TB, Chan SH. Auto- and cross-spectral analysis of cardiovascular fluctuations during pentobarbital anesthesia in the rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1996; 270: H575–82. DOI:10.1152/ajpheart.1996.270.2.h575.

114.- Suleiman Z, Kolawole I, Bolaji B. Evaluation of the cardiovascular stimulation effects after induction of anaesthesia with ketamine. *J West Afr Coll Surg.* 2012; 2: 38–52.

115.-Haskins SC, Patz JD, Farver TB. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *Am J Vet Res.* 1986; 47: 636–641.

116.- de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth.* 2016; 116: 784–789. DOI:10.1093/bja/aew126.

117.- Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth .* 2011; 23: 218–223. DOI:10.1016/j.jclinane.2010.09.006.

118.- Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous function and central venous pressure. *Anesthesiology.* 2008; 108: 735–748. DOI:10.1097/aln.0b013e3181672607.

119.- Pecchiari M, Monaco A, Koutsoukou A, Valle PD, Gentile G, D'Angelo E. Effects of various modes of mechanical ventilation in normal rats. *Anesthesiology.* 2014; 120: 943–950. DOI:10.1097/aln.0000000000000075.

120.- Pearce ML, Yamashita J, Beazell J. Measurement of pulmonary edema. *Circ Res.*1965; 16: 482–488. DOI:10.1161/01.res.16.5.482.

121.- Barriga-Rivera A, Tatarinoff V, Lovell NH, Morley JW, Suaning GJ. Long-term anesthetic protocol in rats: feasibility in electrophysiology studies in visual prosthesis. *Vet Ophthalmol.* 2018; 21: 290–297. DOI:10.1111/vop.12507.

122.- Alves HN, da Silva AL, Olsson IA, Orden JM, Antunes LM. Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2010; 49: 454–9.

Hallazgos Macroscópicos:

Registro Patología	
Número de muestra	Lóbulo

PESO PULMON IZQUIERDO	
Fecha	Peso (Gramos)