



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

**“FARMACOCINÉTICA COMPARATIVA DE LA KETAMINA EN EQUINOS DE
TRABAJO A NIVEL DEL MAR Y A 3000 MSNM”**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A:
RITA ARELY QUEZADA ASCENCIO

TUTOR: MSc RENÉ ROSILES MARTÍNEZ
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

COMITÉ TUTORAL:
PHD HÉCTOR SALVADOR SUMANO LÓPEZ
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA (UNAM)
MC JUAN RAÚL OLMOS ZÚÑIGA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)

MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE 2015



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.

DEDICATORIAS

A mi hijo Ulises Emiliano por ser mi mayor motivo para seguir creciendo como persona y profesional, te amo y espero ser una inspiración en tu vida.

A mis padres Guadalupe Ascencio y José Quezada, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado y por su confianza durante mi formación académica.

A los maravillosos equinos de trabajo alrededor del mundo quienes día a día otorgan lo mejor de sí durante su larga jornada laboral.

Caballos, inseparables compañeros del viento...

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, ya que es un enorme orgullo ser parte de ella y a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada durante el desarrollo de la investigación la cual fue de utilidad para mi manutención y parte de los insumos de mi proyecto.

A la Asociación Británica The Donkey Sanctuary México (DS-UNAM) por el apoyo económico brindado para la realización de la presente investigación y a todo su personal por la ayuda para realizarlo, gracias por la oportunidad y por todo el aprendizaje adquirido.

A Laboratorios PiSA Agropecuaria® por la donación del estándar y de todos los fármacos utilizados (Anesket® y Procin equus®) además de su interés para el desarrollo de este estudio.

A cada uno de los maravillosos equinos que permitieron hacer este trabajo posible, así como a sus propietarios por la disposición y el interés de procurar la salud de sus compañeros de labor.

Al Dr. René Rosiles Martínez gracias por el apoyo incondicional bajo su tutoría, su calidez humana, paciencia, consejos, enseñanzas y por aportar gran parte de los recursos para el desarrollo del experimental.

Al Dr. Raúl Olmos Zúñiga por ser una gran persona y estar siempre dispuesto a apoyarme en el desarrollo del trabajo y por supuesto por las invaluable observaciones, consejos, orientación y dedicación que tuvo para la mejora del presente trabajo.

Al Dr. Héctor Sumano López por sus enseñanzas y recomendaciones en la farmacocinética.

Al Dr. Enrique Núñez Hernández y al Dr. Mariano Hernández Gil por apoyarme cuando les propuse mi tema de investigación para poder llevarlo a cabo, gracias por formar parte del desarrollo del proyecto, por los consejos y la asesoría.

Gracias a los MVZ y amigos del programa DS-UNAM: Luis Alberto Huerta López y José Antonio Fernando Martínez, mil gracias por estar dispuestos siempre a ayudarme en todo momento y por dedicarme su tiempo en mi proceso de muestreo en Tlaxcala y Veracruz así como a sus servicios sociales; al HC Ángel Granillo por brindarme su ayuda incondicional; a la Lic. Valeria Reyes Corona, Anita Avilés, Karla Villalobos, Luis Aguilar, Dra. Bertha Mendoza por conseguir el material brindado por el Donkey Sanctuary, gracias por estar siempre pendientes de mi trabajo.

A los Doctores del jurado calificador: René Rosiles Martínez, Sara Caballero Chacón, Rogelio Jasso Victoria, Javier Espinosa Aguirre y Enrique Núñez Hernández.

Al MVZ Miguel Ángel y a Julio por apoyarme en la búsqueda de los caballos muestra y a sus familias quienes nos recibieron siempre de manera cálida en Tlaxcala y Veracruz respectivamente.

Al MVZ Sergio Joao Sánchez Balcázar, gracias por la ayuda y apoyo en todo momento.

A Daniel Díaz Espinosa de Los Monteros por el apoyo estadístico.

Por último y no menos importante a mi familia y a mi hijo gracias nuevamente por el apoyo y la confianza, por permitirme culminar un éxito más en mi vida, nada sería igual sin ustedes.

CONTENIDO

	PAGINA
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Historia y usos de la Ketamina	3
2.2 Composición química de la Ketamina	5
2.2.1 Enantiómeros	5
2.2.2 Características fisicoquímicas de la Ketamina	7
2.2.3 Farmacocinética de la ketamina en equinos	7
2.2.4 Farmacodinamia de la ketamina	9
2.2.5 Factores que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos	11
2.3 Sustancia de abuso y antagonistas	11
2.4 Anestesia total intravenosa en equinos (ATIV)	13
2.4.1 Anestesia total intravenosa Xilacina-ketamina	15
2.4.2 Técnicas de ATIV con ketamina	18
2.5 Anestesia en altitud	20
2.5.1 Presión barométrica a diferente altitud	21
2.5.2 Fisiología de la altitud e hipoxemia	21
2.5.3 Adaptación fisiológica a la altura	23
2.5.4 Relación hipoxia con Citocromo P450	25
2.6 Ajuste de la relación PaO ₂ /PaFiO ₂ a la presión barométrica	26
2.7 Presión arterial media (PAM)	27
2.8 Gasometría	27
2.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	28
3. Justificación	29
4. Objetivos	29

4.1 Objetivo general	29
4.2 Objetivos específicos	29
5. Hipótesis	30
6. Material y métodos	30
6.1 Criterios de inclusión	30
6.1.1 Criterios de exclusión	30
6.1.2 Criterios de eliminación	31
6.2 Grupos de estudio	31
6.3 Hemograma y química sanguínea preanestésica	31
6.4 Colocación de catéteres	32
6.4.1 Venoso	32
6.4.2 Arterial	32
6.5 Técnica anestésica	33
6.5.1 Calculo de la dosis y forma de administración	33
6.6 Evaluación	33
6.6.1 Parámetros cardiorrespiratorios	34
6.6.2 Parámetros indicativos de profundidad anestésica	34
6.7 Gasometría	34
6.8 Determinación de la farmacocinética de la ketamina sérica durante la anestesia a 3080 msnm y a 16 msnm	34
6.9 Análisis estadístico	36
7. Resultados	36
7.1 Farmacocinética	36
7.2 Edades y pesos	42
7.3 Hallazgos de los parámetros cardiorrespiratorios.	42
7.3.1 Frecuencia cardiaca	43

7.3.2 Frecuencia respiratoria	43
7.4 Saturación de Oxígeno por pulsioximetría (SO_2), gasometría arterial (SaO_2) y Presión arterial de Oxígeno PaO_2 .	44
7.5 Presión arterial de bióxido de carbono ($PaCO_2$) y bicarbonato (HCO_3)	46
7.6 Presión Arterial Media	47
7.7 Tiempo efectivo de anestesia, primer movimiento y de pie	48
7.8 Correlación entre tiempo anestésico y constantes fisiológicas orgánicas entre grupos	49
7.8.1 Correlación entre el porcentaje de eliminación de Ketamina y constantes fisiológicas orgánicas entre grupos	52
7.9 Ajuste de la relación PaO_2/FiO_2 a la presión barométrica- PaO_2/FiO_2	58
8. Discusión	59
8.1 Pruebas hematológicas	59
8.2 Comportamiento anestésico	60
8.3 Enantiómeros	61
8.4 Farmacocinética de la ketamina en ambos grupos de estudio	62
8.4.1 Hipoxia y actividad del P-450	63
8.5 Frecuencia Cardíaca	64
8.5.1 Frecuencia respiratoria	64
8.5.2 Presión Arterial Media	64
8.5.3 Bicarbonato	64
8.6 Anestesia en altitud	65
8.6.1 Presión barométrica a diferente altitud	65
8.6.2 Hipoxemia en altitud	65
8.7 Adaptación fisiológica a la altura	66
8.8 Ajuste $PaO_2/PaFiO_2$ con la presión barométrica	68

8.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	68
9. Conclusiones	69
10. Literatura Citada	72
11. Anexos	86

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Coeficientes de la cinética de la ketamina en suero sanguíneo de caballos en Tlaxcala Grupo I 10 msnm.	37
Cuadro 2. Coeficientes de cinética de la ketamina en suero sanguíneo de caballos en Veracruz Grupo II a 3080 msnm.	38
Cuadro 3. PaO ₂ mmHg ajustada bajo la fórmula de la variación en la presión barométrica, se señala el error estándar obtenido.	57
Cuadro 4. PaFiO ₂ mmHg ajustada bajo la fórmula de la variación en la presión barométrica, se señala el error estándar obtenido.	58
Cuadro 5. Anexo 1. Abreviaturas para referir los parámetros farmacocinéticos comparativo de las primeras farmacocinéticas de la Ketamina.	86
Cuadro 6. Anexo 2. Parámetros según la calidad y tiempo de inducción anestésica.	87
Cuadro 7. Anexo 3. Cuestionario realizado a los propietarios de los equinos con el respectivo examen físico general justificando el estado de de los caballos muestra.	88
Cuadro 8. Anexo 4. Resultados de laboratorio clínico del primer muestreo en Tlaxcala hubo 2 muestreos para biometría hemática y hemograma y en Veracruz sólo uno.	90
Cuadro 9. Anexo 5. Material utilizado en el experimento.	92
Cuadro 10. Anexo 6. Hoja de registro de datos individual por caballo durante el periodo anestésico para el presente estudio.	93
Cuadro 11. Anexo 7. Resultados de los muestreos, tomas de constantes fisiológicas, gasometrías y tiempo total de anestesia.	94
Cuadro 12. Anexo 9. Rango de los gases sanguíneos a nivel del mar y en los equinos considerados normales o saludables.	96

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Extrapolación de los datos de C_{max} a C_{s0} de ketamina en caballos anestesiados en Veracruz (3080 msnm) y en Tlaxcala (10 msnm), y su curva de eliminación tomando como variable la $T_{1/2\beta}$ promedio en cada ubicación geográfica. 39

Figura 2. (A) Grafica de puntos y líneas de la concentración de Ketamina en suero ug/ml. (B) Porcentaje de eliminación del anestésico en caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz evaluados a diferentes tiempos durante la anestesia. (C) Grafica de la pendiente de la regresión que muestra las diferencias en la eliminación de acuerdo al tiempo (D) Gráfica de Prueba de Ajuste F_x suma de cuadrados de la regresión lineal. 40

Figura 3 (A) Gráfica de caja y alambre de la edad de los caballos y figura (B) gráfica de dispersión de pesos de los caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz. Los grupos se compararon mediante una t de student a dos colas para medias independientes. 42

Figura 4 (A) Grafica de puntos y líneas de la frecuencia cardíaca (FC) y figura 4 (B) frecuencia respiratoria (FR) en caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz, anestesiados con Ketamina y evaluados a diferentes tiempos transanestésicos. 43

Figura 5. (A) “superior e inferior” Graficas de puntos y líneas de la SO_2 y figura 5 (B) grafica de barras de la PaO_2 (gasometría) medida en caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz anestesiados con Ketamina y evaluados a diferentes tiempos de la anestesia. En 4A se presentan los valores obtenidos mediante pulsioxímetro (panel superior) y gasómetro (panel inferior), así como sus correspondientes ajustes. 45

Figura 6. (A) Gráfica de puntos de la Presión parcial de bióxido de carbono ($PaCO_2$) y figura 6 (B) barras flotantes que muestran los valores mínimos y máximos del porcentaje de Bicarbonato ($\%HCO_3^-$) medido en caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz. 47

Figura 7. (A) Gráfica de la presión arterial media en ambos grupos 48

Figura 8 (A) Graficas de barras del tiempo registrado al primer movimiento y la incorporación en pie. Figura 8 (B) graficas antes-después de los valores individuales de los caballos de cada grupo y Figura 8 (C) graficas de barras del tiempo transcurrido entre el primer movimiento y la puesta de pie en caballos de Tlaxcala y Veracruz anestesiados con Ketamina. 48

Figura 9. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el tiempo de anestesia en caballos del grupo I. Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre las variables.	51
Figura 10. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el tiempo de anestesia en caballos del grupo II. Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre las variables.	52
Figura 11. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el porcentaje de ketamina eliminada en caballos de Tlaxcala.	54
Figura 12. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el porcentaje de ketamina eliminada en caballos de Veracruz.	56
Figura 13 (A) muestra las medias de la presión arterial de oxígeno ajustada a la presión barométrica de cada lugar según el tiempo del muestreo. Figura 13 (B) muestra las medias de la presión arterial según la fracción inspirada de oxígeno ajustada a la presión barométrica de cada lugar según el tiempo del muestreo.	58
Figura 13. Anexo 8. Gráfica que muestra la relación existente entre el cambio de la PiO_2 respecto a la presión barométrica dependiente de la altitud sobre el nivel del mar.	96
Figura 14. Anexo 10. Imágenes del procedimiento anestésico, muestreo y análisis experimental	97

ABREVIATURAS

O ₂	Oxígeno	IV	Intravenoso
CO ₂	Bióxido de carbono	NMDA	N-metil-d-aspartato
PO ₂	Presión parcial de oxígeno	AMPA	Ácido alfa amino 3 hidroxy 5, metilsoxazole 4 propionico
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno	KA	Acido Cainato
PCO ₂	Presion parcial de bióxido de carbono	FDA	Food and Drugs Administration
PaCO ₂	Presión arterial de bióxido de carbono	Cmax	Concentración máxima
SO ₂	Saturación de Oxígeno	CS ₀	Concentración sérica tiempo cero
pH	Concentración de hidrogeniones	T _{1/2}	Vida media farmacológica
HCO ₃	Bicarbonato	T _{1/2β}	Vida media beta
CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución	Tmaxc	Tiempo de concentración máxima
ATIV	Anestesia Total Intravenosa	AUC	Area bajo la curva
mnsn	Metros sobre el nivel del mar	FC	Frecuencia Cardiaca
TCO ₂	Concentración plasmática total de bióxido de carbono	FR	Frecuencia Respiratoria
PAM	Presión arterial media	T°C	Temperatura en grados centígrados
FiO ₂	Fracción inspirada de Oxígeno	lpm	Latidos por minuto
mmHg	milímetros de mercurio	rpm	Respiraciones por minuto
mg/kg/pc	miligramos/kilogramo/peso corporal	TLLC	Tiempo de llenado capilar
µg/ml	microgramos por mililitro	PCP	Fenciclidina
		2,3 DPG	2,3 difosfoglicerato

Resumen

La anestesia equina es un desafío en la medicina veterinaria para la realización de procedimientos quirúrgicos, para este estudio se utilizaron 19 caballos dedicados al trabajo de campo en dos localidades de la República Mexicana a diferente altitud, los cuales se anestesiaron con el protocolo Xilacina-Ketamina. La población muestra se dividió en 2 grupos: El Grupo I en Terrenate Tlaxcala (3080 metros sobre el nivel del mar) con 10 caballos y el Grupo II en Nautla Veracruz (16 msnm) con 9 equinos. Los caballos fueron clínica y hematológicamente saludables. El objetivo del estudio fue identificar la diferencia de respuesta de los caballos por efecto de una anestesia total intravenosa con clorhidrato de ketamina en dos altitudes. Durante la anestesia Xilacina-Ketamina se identificaron los parámetros de profundidad y duración, así mismo se identificaron los gases sanguíneos, parámetros fisiológicos cardiorrespiratorios a los 0, 5, 10, 15 y 20 minutos postanestesia y la concentración sérico-sanguínea de ketamina en progresión 0, 5, 10, 20 y 40 minutos mediante análisis cromatográfico. La cuantificación de la Ketamina sérica se realizó únicamente en 14 caballos de los 19 totales, 7 animales de cada sitio geográfico, En el análisis diferencial de los coeficientes de la cinética de la ketamina a 3080 y a 16 msnm se observó que el promedio de la vida media $T_{1/2}$ (min) es de 11.04 ± 1.5 DE para el grupo I y 5.9 ± 0.7 DE para el grupo II; la concentración máxima C_{max} ($\mu\text{g/ml/min}$) 4.39 ± 2.0 DE para grupo I y 2.4 ± 1.8 DE en el grupo II. En el caso de la concentración del área bajo la curva AUM ($\mu\text{g/ml/h}$) para el grupo I fue de 197.92 ± 111.4 DE y para el grupo II de 47.2 ± 34.4 DE; el tiempo de residencia (hrs) en grupo I fue de 31.9 ± 4.4 DE y de 16.0 ± 1.3 DE en el grupo II. Se correlacionaron parámetros fisiológicos con el tiempo de anestesia y con el porcentaje de la eliminación del fármaco a 3080 y 16 msnm tomando en cuenta una significancia estadística $P < 0.05$, se analizó presión barométrica y cantidad de disposición de oxígeno midiendo la saturación y la presión arterial de oxígeno hallando diferencias en la cantidad de oxígeno y velocidad de eliminación del fármaco.

Palabras clave: Ketamina, anestesia, farmacocinética, equinos, altitud, eliminación, cromatografía.

Abstract

Equine anesthesia is a challenge in veterinary medicine for performing surgical procedures, for this study 19 horses dedicated to field work at two locations in Mexico at different altitudes, which were anesthetized with xylazine-ketamine protocol used; the population sample was divided into 2 groups: Group I Terrenate Tlaxcala (3080 meters above sea level) with 10 horses and Group II in Nautla Veracruz (16 m) 9 horses. The horses were clinically healthy and haematologically. The aim of the study was to identify the difference in response of the horses the effect of total intravenous anesthesia with ketamine hydrochloride two altitudes. During anesthesia xylazine-ketamine, parameters identified depth and duration, also blood gases, cardiorespiratory physiological parameters at 0, 5, 10, 15 and 20 minutes post-anesthesia and blood serum-concentration of ketamine in progression identified 0, 5, 10, 20 and 40 minutes by chromatographic analysis. Quantification of serum Ketamine was performed only 14 of the 19 horses total, 7 animals each geographic site, in the differential analysis of the kinetic coefficients of ketamine 3080 and 16 m was observed that the average life $T_{1/2}$ average (min) is 11.04 ± 1.5 SD for group I and 5.9 ± 0.7 SD for group II; The maximum concentration C_{max} ($\mu\text{g/ml/min}$) 4.39 ± 2.0 SD in group I to 2.4 ± 1.8 SD and group II. In the case of the area under the concentration curve AUM ($\mu\text{g/ml/h}$) for group I was 197.92 ± 111.4 SD and the group II 47.2 ± 34.4 SD; the residence time (hrs) in group I was 31.9 ± 4.4 SD and 16.0 ± 1.3 SD in group II. Physiologic parameters correlated with the time of anesthesia and the percentage obtained with drug elimination of 3080 and 16 m, considering a statistic significance of $P < 0.05$, similarly barometric pressure and the amount of available oxygen was analyzed by measuring the saturation and blood pressure oxygen finding differences in the amount of oxygen and the elimination rate of the drug.

Keywords: ketamine, anesthesia, pharmacokinetics, horses, altitude, elimination, chromatography.

1. Introducción

La Anestesia es un procedimiento necesario en la práctica médica para realizar cualquier intervención quirúrgica y evitar que el paciente tenga percepción nociceptiva con o sin pérdida de la consciencia. El campo de la cirugía equina ha estado estrechamente ligado a los avances obtenidos en el campo de la anestesiología; este hecho se relaciona especialmente en la cirugía abdominal y ortopédica las cuáles requieren anestесias prolongadas, sin olvidar las cirugías en tiempo corto realizadas cotidianamente como la orquiectomía. La anestesia total intravenosa (ATIV) es una práctica común en la medicina veterinaria y resulta de primera elección en la clínica equina, debido a que resulta práctica para realizar técnicas quirúrgicas de corta duración.

En cualquier tipo de cirugía dependiendo de su duración aproximada y que requiera de un plano anestésico quirúrgico profundo, se debe tomar en cuenta una técnica confiable y eficaz según las necesidades, pertinentes e individuales de cada paciente. La anestesia total intravenosa es una excelente alternativa segura y económica comparada con la anestesia inhalada que requiere de equipos complejos y costosos aunado a un hospital para poder realizar cirugías; la ATIV requiere una administración sencilla, puede realizarse en un hospital o en campo de manera práctica dónde habita el caballo.

Las cirugías que se realizan en campo son muy solicitadas y la anestesia de corta duración indicada para estos casos, nos permite disminuir los problemas transanestésicos y postanestésicos; la finalidad es realizar una técnica anestésica en la cual la inducción y la recuperación sean suaves y tranquilas, donde el mantenimiento sea lo suficientemente profundo para poder realizar la cirugía sin complicaciones con una duración efectiva constante y predecible, evitando recuperaciones abruptas indeseables (García, 2000). Las anestесias cortas evitan el daño producido por la recumbencia en periodos prolongados al decúbito, esto debido al peso considerable en los caballos, en cirugías mayores a 40

minutos pueden presentarse miopatías y neuropatías así como mala perfusión tisular (Núñez, 1982).

2. Antecedentes

Existen diversas combinaciones de fármacos anestésicos que incluyen sedantes, tranquilizantes y anestésicos que pueden utilizarse de forma parenteral y elegirse de acuerdo a la condición de salud del paciente en cuestión; antes de realizar un procedimiento anestésico se debe tener en cuenta que la anestesia en los equinos es un procedimiento de riesgo notorio (Stanway, 2001) y considerar el tamaño, temperamento, anatomía y fisiología de esta especie sin olvidar la seguridad del personal médico que realiza la anestesia.

En equinos la técnica por excelencia es la combinación de un sedante de la familia de los agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos (Clorhidrato de Xilacina) a dosis de 1.1 mg/kg/pc IV y una ciclohexilamina o agente disociativo (Clorhidrato de Ketamina) con una dosis de 2.2 mg/kg/pc IV como anestésico. Esta combinación se caracteriza por proveer al paciente un estado de anestesia profunda en un tiempo suficiente para una técnica quirúrgica corta. Su duración promedio a partir de la inducción hasta la recuperación transcurre en 30-45 minutos; con un tiempo óptimo de anestesia de 15-20 minutos en decúbito (Muir et. al 1977).

Dicha combinación se sigue utilizando en la clínica equina ya que se caracteriza por proveer al paciente un estado de anestesia profunda en un tiempo suficiente para una técnica quirúrgica rápida la cual en ocasiones debe ser redosificada. Con la ventaja de que induce mínimas alteraciones en las constantes fisiológicas, además de que la inducción y la recuperación suelen ser lo suficientemente tranquilas en una sola dosificación de ambos fármacos. El paciente a anestesiar debe estar clínicamente sano al examen físico, la duración promedio de dicha combinación anestésica a partir de la inducción hasta la recuperación según la experiencia clínica observada es de 25-40 minutos, pero cabe señalar los tiempos reportados de 26.1 minutos y tiempos de 23 minutos de duración anestésica en promedio en diferentes estudios. (Muir et al 1977, Matthews et al 1991)

A pesar de tener los datos señalados, en México se han encontrado diferencias significativas en el tiempo de duración de la anestesia total intravenosa inducida con el protocolo anterior en equinos y éstas son perceptibles al cambiar la ubicación geográfica dónde se administra dicha combinación anestésica, por lo cual se procede a administrar nuevamente dosis bajas de Xilacina y Ketamina para poder culminar con éxito el procedimiento quirúrgico, lo cual se traduce a recuperaciones tardías y atáxicas. Los Médicos Veterinarios dedicados a la práctica equina en México reportan haber observado marcadas diferencias en cuanto a duración y profundidad, algunos reportan una duración anestésica de 5 minutos, otros van hasta 40 minutos mientras que algunos no caen en decúbito con la dosis indicada de 2.2 mg/kg/pc en bolo, cerciorándose de haber administrado la Ketamina de manera correcta. Lamentablemente no se han encontrado trabajos científicos que fundamenten dichos cambios en la duración de la acción farmacológica de la ketamina debido a los cambios geográficos y lo que ellos conllevan.

El presente trabajo pretende relacionar si el cambio de altitud sobre el nivel del mar, presión barométrica, temperatura y la cantidad de oxígeno presente, influyen directamente en el metabolismo del fármaco en los equinos de trabajo.

2.1 Historia y usos de la ketamina

Desde hace 45 años inicia el uso de la Ketamina en medicina humana y veterinaria pero específicamente hace 35 años inició la nueva era de una anestesia más segura en équidos, la técnica Xilacina-Ketamina ofreció una nueva y excelente opción, produce anestesia relativamente segura con mínimos efectos adversos en procedimientos cortos (Matthews, 1991).

La historia de dicho fármaco inicia con los investigadores de Parke Davis en Detroit, en 1950 sintetizan un nuevo compuesto denominado fenciclidina 1-(1-fenilciclohexilpiperidina) HCL, en 1956 con la denominación experimental CI-395 (Maddox, 1965), se recibe en 1958 y es sometido a prueba en diversas especies

animales observando excitación en roedores y una inmovilización cataléptica en cerdos (Chen et al, 1959), con el nombre comercial Sernyl® en medicina humana y Sernylan® en medicina veterinaria el producto es investigado en caninos, los cuales mostraron un estado cataléptico y los monos una marcada anestesia (Domino, 1964).

Los humanos presentan efectos adversos, un marcado delirio posquirúrgico y psicosis mencionando no sentir los miembros y alteración de los sentidos (Greifenstein et al, 1969), la fenciclidina fue utilizada para simular la esquizofrenia, cabe mencionar que la fenciclidina presenta una larga vida media en humanos y el Colegio Americano de Neuropsicofarmacología realizó diversos estudios en los cuales se decidió que no era conveniente su uso para la anestesia humana (Domino, 1981).

Parke Davis decide sintetizar una serie de derivados de la fenciclidina creando una familia de ciclohexilaminas para obtener una anestesia de corta duración, las pruebas se realizan en monos (McCarthy et al, 1965), alrededor de 200 son aisladas destacando que uno de los agentes derivados produce excelente anestesia de corta duración y lo denominan CI-581, posteriormente denominado como ketamina e inicia la investigación aprobada por Parke Davis y el comité de uso en el ámbito clínico humano, probando con 20 reos voluntarios de la prisión de Jackson en Michigan; el 3 de agosto de 1964 fue el día en que al primer humano se le administró ketamina endovenosa a dosis efecto, iniciando una fase de consciencia dónde se mostraba fuera de sí hasta un estado suficiente de anestesia general, los efectos secundarios se presentaban en uno de cada tres voluntarios, el delirio fue mínimo pero los voluntarios describieron sensación de flotar en el espacio y no sentir piernas y brazos y en los subsecuentes estudios se definió como un esquizofrenomimético el cuál no querían aprobar para su uso en el mercado, hasta que los psiquiatras concluyeron que tiene efectos parecidos al Dietiléter; así inicia la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) acordando desarrollar la ketamina en el mercado (Domino, 2010).

La Ketamina es un agente analgésico y anestésico efectivo de administración endovenosa a dosis de 1 a 2 mg/kg, sin mostrar taquifilaxia en dosis repetidas; la depresión respiratoria es ligera y transitoria, entre las características indeseables está la taquicardia e hipertensión. (Domino et al, 1965). Guenter, Domino y Choddoff acordaron describir el estado peculiar como estar soñando hasta que la esposa de Domino lo define como un estado de desconexión del medio ambiente refiriéndose al término de anestesia disociativa y los científicos de Parke Davis decidieron definir a la ketamina como un derivado de la fenciclidina productor de anestesia disociativa (Domino, 2010).

2.2 Composición química de la ketamina

La Ketamina es una arilciclohexilamina derivada de la Fenciclidina (PCP) que a su vez proviene de la familia de las ciclohexilaminas, ketamina es un (clorhidrato de 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona, cuya formulación química (C₁₃H₁₆ClNO-HCL), el preparado comercial es una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros ópticos o enantiómeros que la componen S(+) y R(-), el isómero S(+) denominado levógiro es cuatro veces más potente como anestésico ya que se une con mayor rapidez al receptor glutamatérgico ionotrópico N-Metil-D-Aspartato, que el isómero R(-) o dextrógiro (Himmelseger et al 2000).

2.2.1 Enantiómeros

Un enantiómero es una isoforma estructural, son moléculas con la propiedad de poseer una imagen especular no superpuesta. Estos compuestos son conocidos como quirales (Navarro et al 2012) pertenecen a un grupo de moléculas que tienen la misma cantidad de átomos enlazados de la misma forma pero con diferente distribución espacial, también llamados estereoisómeros; químicamente el efecto se manifiesta por la capacidad de rotación que tiene un compuesto al cambiarse de su forma dextrógira a levógira, el fundamento químico para esta capacidad está basado en la sustitución de diferentes radicales en el carbono con efecto quiral, en el caso de la ketamina el carbono con efecto quiral es el que tiene sustituido en cada una de sus valencias y 4 diferentes radicales. El carbono 2

quiral cuenta con un sustituto de anillo bencénico o aromático, una sustituta amina, un sustituto carbonilo y un metilo.

Como ya se mencionó la producción de la ketamina es un racemato S(+) y R(-) levógira y dextrógira (White 1980), a cada racemato se le atribuyen efectos distintos por ejemplo al racemato S(+) se le atribuyen los efectos hipnóticos y anestésicos deseables además de una potencia 3 veces mayor como analgésico y 1.5 veces mayor en sus efectos hipnóticos además de causar una actividad locomotora menor que el enantiómero R(-) al cual se le atribuye la rigidez muscular clásica y la etapa excitatoria que en humanos produce alucinaciones y/o delirio (White 1982), en equinos produce rigidez muscular, vocalizaciones, temores y excitación si no se le administra de manera rápida o en bolo, en general a los enantiómeros R(-) de otros fármacos también se les atribuye mayor toxicidad. Las diferencias en el metabolismo de los enantiómeros de ketamina después de la administración de la mezcla racémica cuando se compara con la única administración de S(+) ketamina, podría explicar parcialmente la recuperación más rápida de la función psicomotora observada cuando se administra sola S(+) ketamina ya que la misma no tiene los efectos musculares de la R (-) (Larenza et al, 2007).

Se sabe que la ketamina no debe administrarse en pacientes con daño cerebro vascular o que hayan sufrido traumatismo craneo encefálico ya que aumenta la presión intracraneal, en la actualidad se están reevaluando los efectos del estereoisómero S (+) ya que varios experimentos muestran que éste produce protección neuronal luego de una isquemia cerebral incompleta, también reduce la injuria por reperfusión a nivel cardiaco al evitar la adhesión de los neutrófilos polimorfonucleares al endotelio (Fernández 2002). Se ha observado que la S (+) ketamina demetila más rápido en los microsomas hepáticos al igual que la eliminación es mucho más veloz en comparación al racemato R (-).

En síntesis se ha comprobado que existen potenciales ventajas de usar enantiómeros puros respecto a la mezcla racémica ya que esto brinda un perfil farmacocinético menos complejo y más selectivo, un mayor índice terapéutico, una farmacocinética más simple que evita interacciones negativas con otros fármacos, la ketamina S (+) enantiómero puro sólo se encuentra en el mercado en algunos países Europeos como Alemania, Austria y Suiza (Errando 2002) la cuál utilizan para sedación vía rectal en infantes para la línea humana (White et al, 1985). En el resto del mundo aún se comercializa la ketamina en forma racémica ya que el purificar un solo estereoisómero resulta más costoso pero de hacerlo esto resultaría beneficioso para la práctica anestésica médica humana y veterinaria.

2.2.2 Características fisicoquímicas de la ketamina

La molécula de ketamina ($C_{13}H_{16}ClNO-HCL$), comercialmente contiene 50% de cada estereoisómero que la componen S(+) y R(-). Posee un peso molecular de 237.74 C 65.68%, H 6.78%, Cl 14.92%, N 5.89%, O 6.73%; generalmente se redondea 238 daltons y un pKa de 7,5. Soluble en agua, se presenta como un polvo blanco cristalino, en su forma comercial se encuentra diluida en cloruro de benzetonio como vehículo y preservante; su punto de fusión es de 258-261 °C, pH de 3.5-4.1 en una solución 1 en 10; se conserva en contenedores de vidrio, se debe proteger de la luz y el calor, soluble en agua y en metanol, escasamente en cloroformo (Navarro, 2012)

2.2.3 Farmacocinética de la ketamina en equinos

La ketamina se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos: inicialmente se diluye en el torrente sanguíneo y se distribuye con rapidez al primer compartimento dónde están los tejidos altamente perfundidos, corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado, éste compartimento recibe el 75% del gasto cardíaco y representa exclusivamente el 10% de toda la masa corporal y es donde inicialmente se distribuye el fármaco; posteriormente pasa al segundo compartimento periférico rápido donde el fármaco difunde con rapidez desde el central y está constituido por territorios menos irrigados como la masa muscular;

por último el tercer compartimento lento el cual está constituido por los tejidos pobremente perfundidos como piel o grasa, es el compartimento donde el fármaco difunde con lentitud mayor desde el central. Este compartimento tiene gran importancia ya que puede captar a los fármacos muy liposolubles como los barbitúricos incluso después de suspender su infusión, pudiendo actuar como “reservorio” y siendo el responsable de los episodios de “despertar” prolongado (Domino, 2010; Lankveld, 2006).

La ketamina distribuye rápidamente después de su administración endovenosa y tiene una unión a proteínas plasmáticas del 45 al 60% (Kaka et al, 1979), disminuye velozmente la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente en cerebro, es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por las oxidasas del citocromo P-450 (Meunier et al, 2004) específicamente en los microsomas de hígado y pulmón (Schmitz et al, 2008), en los equinos es metabolizada particularmente por la fracción CYP2B6 (Peters et al 2012), siendo la ruta principal la N-demetilación para formar norketamina (metabolito I). Esta puede ser entonces hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos como la dehidronorketamina (metabolito II) que pueden conjugarse con ácido glucurónico, produciendo compuestos mucho más hidrosolubles que pueden ser excretados por la orina, siendo escasísimas las cantidades de metabolitos o de la propia ketamina halladas en orina o heces sin conjugarse (Chang et. al. 1965; Livingston-Waterman 1978).

Al aislar la fracción CYP2B6 encargada del metabolismo hepático de la ketamina se realizó un estudio agregando el fármaco clopidogrel y éste demostró capacidad de inhibir el CYP2B6 evitando el metabolismo de la ketamina, lo cual aumenta la vida media y por lo tanto la acción prolongada del fármaco (Peter et al, 2012).

Existen 2 farmacocinéticas previas de la ketamina en equinos (Kaka et. al 1978, Waterman 1987), las cuales tienen variantes en cuanto a los parámetros cinéticos

dónde la vida media ($T_{1/2}$) de eliminación es de 1 hora y se necesita que haya 1.15 $\mu\text{g/ml}$ de concentración plasmática para obtener la recumbencia esternal (Kaka et. al 1978) **Ver anexo 1**

2.2.4 Farmacodinamia de la ketamina

Se define como la relación que existe entre la concentración plasmática y su efecto, en definitiva “lo que el fármaco hace en el organismo”, es el mecanismo de acción y los efectos bioquímicos y fisiológicos que produce. El Clorhidrato de ketamina se administra a los equinos vía endovenosa aunque la compatibilidad tisular en monos y perros muestra buena tolerancia administrada por arterias, venas y músculos, también pueden utilizarse las vías oral y rectal.

Es hidrosoluble y de 5 a 10 veces más liposoluble que el Tiopental para atravesar la barrera hematoencefálica. Los efectos depresores de la ketamina son dosis dependiente y conducen al estado denominado disociativo o cataléptico (Domino, 2010; Rebozo, 1999), caracterizado por que el paciente presenta mirada fija y movimiento ocular ligero o nistagmo, analgesia y amnesia, aunque el paciente no esté dormido parece estar inconsciente o desconectado del medio. El estado cataléptico se relaciona con la inhibición de las vías talamocorticales y la estimulación del sistema límbico, la hipnosis es asociada al antagonismo de la transmisión excitatoria de los receptores NMDA.

La neurofarmacología de la ketamina es compleja y se ha estudiado a mayor profundidad en seres humanos, interactúa con varios sitios de unión siendo los principales los receptores glutamatérgicos ya que éstos dan cuenta del efecto analgésico, amnésico, psicomimético y neuroprotector, también actúa con receptores nicotínicos, muscarínicos, monoaminérgicos y opioides (Finck et al, 1982).

El glutamato es el mayor neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central de los mamíferos, junto al aspartato, la hiperalgia depende de la activación de los receptores de glutamato y aspartato en SNC, existen 3 tipos de receptores glutamatérgicos excitatorios: los ionotrópicos que se componen de N-

metil-D-aspartato (NMDA), los ácido alfa amino 3 hidroxyl 5, metiloxazole 4 propionico (AMPA) y los Cainato (KA) y los metabotrópicos en serpentina (Traynelis et al, 2010). NMDA y AMPA se encuentran a nivel postsináptico y los caínato son presinápticos. NMDA sólo se encuentra en las neuronas mientras que AMPA y KA se encuentran en células neurogliales y neuronas (Mori et al, 1995).

El receptor NMDA se encuentra distribuido en el sistema nervioso central y se caracteriza por contar con un sitio de unión a la fenciclidina al cuál se une la ketamina; dichos receptores se encargan del aprendizaje, la memoria, desarrollo neural, nocicepción y disociación, también a la respuesta al dolor crónico (Sukiennik et al, 1995). También existen receptores NMDA en los axones sensitivos periféricos (Pedersen et al, 1998). En ensayos con ratas, la inyección de glutamato en un miembro delantero provoca comportamiento de alodinia e hiperalgesia así que se ha planteado en investigaciones recientes si además de los receptores NMDA, los AMPA y los KA están involucrados en la transmisión nociceptiva periférica (Zhou et al, 1996)

Los receptores NMDA intervienen en las señales neuronales y regulan la expresión genética neuronal, su activación se ha vinculado con la centralización de los estímulos nociceptivos periféricos, recientes investigaciones describen la posible existencia de receptores NMDA periféricos. La concentración de glutamato y aspartato en el asta dorsal del cordón espinal aumentan la inducción de artritis aguda en ratas y simios mientras la administración de un antagonista NMDA directamente al asta dorsal, a través de microfibras, bloquea la respuesta de hiperalgesia asociada a la artritis (Lawand et al, 1997).

Cuando la ketamina llega a Sistema Nervioso Central se dirige a los receptores NMDA que en condiciones normales está bloqueado por el magnesio Mg sin embargo los aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato y los péptidos neuromoduladores como la sustancia P, pueden removerlo de su sitio de unión lo que permite la entrada de Ca^{+} en las neuronas de amplio rango del asta

dorsal. El resultado es una sensibilización central a los estímulos nociceptivos que se manifiestan como alodinia e hiperalgesia (Yamamura et al 1990). La ketamina actúa mediante inhibición no competitiva del canal NMDA y al entrar en contacto con los mismos el receptor se liga y abre un canal iónico, siendo los únicos receptores en los que la activación del canal requiere la unión del glutamato y la glicina como co-agonista obligatorio, el canal es más permeable al calcio Ca^{++} que al sodio Na^+ y potasio K^+ ; el receptor está inhibido por magnesio Mg^{++} y es voltaje dependiente de forma que a mayor polarización de la neurona postsináptica, mayor bloqueo por parte del Mg^{++} el cual tiene que moverse para que la ketamina entre al sitio de unión específico de la fenciclidina aumentando el bloqueo del receptor NMDA reduciendo la liberación presináptica del glutamato (Beverley 1997). La aplicación combinada de magnesio con S (+) ketamina reducen los requerimientos de morfina en los postoperatorios creando un sinergismo (Himmelseger et al, 2000)

La Ketamina también interactúa con receptores opioides sigma a los cuales se le atribuyen las reacciones disfóricas en la recuperación y a los Ω a la excitación en la inducción además de que los efectos de la ketamina pueden ser antagonizados por la naloxona (Finck et al, 1989); también interactúa con receptores muscarínicos μ_1 provocando broncodilatación, midriasis, amnesia y aumento del tono simpático. La ketamina actúa con receptores opioides siendo mayor el efecto de la ketamina S (+) con μ y κ , la cual es 3 veces mayor que el isómero R (-). La inhibición de los canales de potasio K se implica en la aparición de los efectos colaterales psicomiméticos en mezcla racémica (Reich et al 1989; Rivera et al 2004).

2.2.5 Factores que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos.

Existen diferencias entre individuos de la misma especie y esto lleva a que reaccionen de maneras diversas ante la acción de un fármaco, es distinta la respuesta a los fármacos debido a diferencias genéticas, por combinaciones de

fármacos y/o interacciones farmacológicas, cantidad de enzimas, presencia de patologías hepáticas y renales que influyan sobre el metabolismo y eliminación del fármaco, temperamento, cantidad de proteínas sanguíneas, así como factores externos como la temperatura medioambiental la cual se relaciona al horario de administración (día-noche), dosis administrada, idiosincrasia, taquifilaxia, peso, edad, sexo, dieta, pH, presión arterial, entre otros (Toutain et al, 2010).

2.3 Sustancia de abuso y antagonistas

Después de que la Ketamina fue aprobada por la FDA como anestésico, los soldados heridos en la guerra de Vietnam fueron medicados con dicho fármaco por su gran margen de seguridad. La Fenciclidina y la Ketamina fueron clasificadas como drogas de abuso, la DEA (Drug Enforcement Administration) las incorpora en 1973 quedando la fenciclidina en el grupo I y la ketamina en el grupo III de estimulantes del SNC, años después la ketamina fue considerada ya en el grupo II, el fármaco está en el mercado disponible en la línea veterinaria donde es ampliamente utilizado como anestésico en pequeñas y grandes especies, se adquiere con receta cuantificada debido a que el humano lo utiliza ilegalmente como psicotrópico recreacional, provoca diversos efectos que van desde sensaciones de relajación y calma hasta alucinaciones, psicosis, sensaciones cercanas a la muerte, coma, aumento de la presión arterial y hasta infarto cerebral. La ketamina es conocida en el mercado ilícito como polvo de ángel, o special K y según sea combinada con marihuana (Mary Kay) o cocaína (Calvin Klein), Vitamina K (Jansen et al, 2001). Se han administrado dosis subanestésicas de ketamina en personas voluntarias saludables entre 21 y 25 años y los resultados muestran efectos psicodélicos como sensación de abandonar su cuerpo hasta la presencia de ansiedad con cantidades sanguíneas entre 50 y 200 ug/ml (Bowdle et al, 1998). Se ha comprobado que la Naloxona antagoniza los efectos de la Ketamina, en humanos se realizó un estudio donde se administró previa a una administración de Ketamina y no se obtuvieron los efectos deseables esperados de la Ketamina, Y la Fisostigmina que actúa como antídoto de anticolinérgicos (Toro-Matos et al 1980).

2.4 Anestesia total intravenosa en equinos (ATIV)

La Anestesia general es la pérdida reversible de la conciencia, sensibilidad, reflejos motores y tono muscular generalmente empleada con un fin quirúrgico (Mashour, 2006). La Anestesia Total Intravenosa es la que más se utiliza de manera rutinaria en equinos, su empleo tiene algunas ventajas sobre la anestesia inhalada entre las cuales podemos citar su práctico y sencillo uso, reduce costos ya que no requiere equipos anestésicos que se necesitan para la anestesia inhalada y puede hacerse en cualquier lugar que adecuemos para que se realice la técnica elegida de la manera más segura posible. La anestesia general cuenta con tres etapas importantes:

- a) Inducción: Generalmente sucede en el quirófano y se define como el tiempo que transcurre desde que el anestesiólogo administra la primera droga, hasta que el cirujano puede comenzar a operar. En esta etapa se van administrando diferentes fármacos para cumplir los objetivos de la anestesia (bloqueo sensitivo, de la conciencia, motor y autonómico, y estabilidad hemodinámica) que deben mantenerse durante la siguiente etapa.
- b) Mantenimiento: Consiste en el mantenimiento del paciente dentro del plano anestésico durante toda la cirugía en la que el anestesiólogo debe controlar las funciones autonómicas del paciente y asegurarse que no se pierda eficacia anestésica.
- c) Recuperación: Una vez finalizada la cirugía, el anestesiólogo debe revertir los efectos logrados para que el paciente vuelva a su habitación o, si la cirugía es más importante, pase a la sala de recuperación anestésica. Debe también elaborar, si es necesario, un plan analgésico adecuado para brindar comodidad al paciente durante el postoperatorio inmediato (Brown et al. 2010).

Existen parámetros que miden la calidad de la inducción y la recuperación anestésica. (Mama et al. 1992) **Ver Anexo 2**

Es importante señalar la definición de profundidad anestésica durante la fase de mantenimiento ya que ha evolucionado conforme lo han hecho las técnicas y los fármacos disponibles. Inicialmente se explicaba como un fenómeno dosis dependiente o unidimensional pero al tener simultáneamente combinaciones de fármacos con acciones diferentes, actuando sobre un mismo paciente se debería determinar la potencia de cada uno de estos efectos de forma separada, esto es: profundidad de la hipnosis, profundidad de la analgesia, de la relajación muscular, etcétera; siendo la profundidad anestésica entonces la suma de las distintas profundidades descritas como un fenómeno multidimensional (Thompson et al. 2006).

Cuando se administra un hipnótico, la transición del estado de conciencia al estado de hipnosis se produce dependiendo entre varios factores, de la dosis adecuada y del tiempo que requiere el fármaco en alcanzar el sitio donde ejercerá su acción en caso de los hipnóticos es el sistema nervioso. Durante ese proceso, el anestesiólogo identifica unos signos clínicos que le indican que el sujeto está dormido, como la relajación muscular y la presencia de ciertos reflejos, el desarrollo de la anestesia es un proceso dinámico, condicionado tanto por el efecto depresor de los fármacos en el sistema nervioso central como por los estímulos nociceptivos o la manipulación quirúrgica que tienden a superficializar al paciente (Weber et al. 2006).

La profundidad del mantenimiento anestésico es un tema importante a señalar ya que anestesias muy profundas pueden provocar alteraciones hemodinámicas y prolongación en la fase de recuperación hasta efectos adversos a largo plazo. Una anestesia demasiado superficial puede producir el fenómeno de despertar intraoperatorio lo cual es un evento peligroso e indeseable para el paciente y el cirujano, para medir la profundidad en campo sin monitores anestésicos modernos se recurre a observar el aumento de parámetros fisiológicos como FC, FR, PAM, ya que cuando se va perdiendo el plano anestésico éstas van en incremento así como los movimientos voluntarios (Weber et al, 2006).

2.4.1 Anestesia total intravenosa Xilacina-ketamina

Es la técnica anestesia equina más utilizada, se utilizan dos fármacos que contrarrestan sus efectos causando una anestesia de corta duración con una inducción y recuperación suaves. La combinación está formada por la Xilacina (2-(2,6-dimethylphenilamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) la cual es un fármaco agonista alfa 2 adrenérgico con un pH de 5.5, cristal incoloro, soluble en agua de sabor agrio, con una potente capacidad sedante y analgésica en el caballo, así como de relajación muscular deprimiendo el Sistema Nervioso Central actuando como un simpaticolítico. En la actualidad existen otros fármacos que actúan de la misma forma pero son mucho más potentes como la Detomidina, Medetomidina, Dexmedetomidina y la Romifidina (England et al, 1992) los cuales tienen una mayor especificidad por los dichos receptores, los agonistas alfa 2 adrenérgicos fueron los primeros agentes reportados en reducir significante y consistentemente los requerimientos de anestésicos inhalatorios (Daunt et al, 2002), estos fármacos tienen en promedio una vida media de hasta 1.5 horas con volúmenes de distribución relativamente pequeños 0.5-1.6 L/kg (Schwartz et al 1998)

La Xilacina tiene más de 40 años en el mercado veterinario, es un potente sedante hipnótico lo cual se logra de 2 a 5 minutos post administración endovenosa (Daunt et al, 2002) se utiliza en un preparado comercial al 10% en équidos y al 2% en pequeñas especies, se une a los receptores alfa 2 adrenérgicos presinápticos en el sistema nervioso central e inducen hiperpolarización e inhibición de la liberación de catecolaminas noradrenalina y dopamina, el núcleo cerúleo localizado en la parte superior del tallo cerebral es el sitio que participa de manera más importante en los efectos de los agentes agonistas alfa adrenérgicos, dichos adrenoreceptores presinápticos al ser estimulados inhiben la liberación de noradrenalina, deprimen la actividad cortical neuronal, alteraciones en la función cardiovascular, intervienen en la liberación de neurotransmisores, contracción de músculo liso y alteran la función metabólica renal y pancreática.

También se utiliza en lo equinos como analgésico en casos de dolor visceral. La Xilacina es hipertensora inicialmente seguida de un marcado y prolongado efecto hipotensor, provoca arritmias cardíacas, bradicardias e incluso bloqueos atrioventriculares (Greene et al, 1988), en caballos enfermos se ha observado que puede causar depresión respiratoria por lo tanto disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) e incremento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), inhibe motilidad y secreción del tracto gastrointestinal, disminuye la adrenalina y noradrenalina, además de provocar hiperglucemia por disminución de la insulina sérica, cabe señalar que la Xilacina provoca poliuria en caninos y equinos debido a que disminuye la ADH (vasopresina) también conocida como hormona antidiurética; se presenta midriasis por estimular alfa 2 adrenoreceptores localizados en el iris (Núñez 2001).

El clorhidrato de Xilacina está indicado en equinos para facilitar el manejo de animales briosos, en procedimientos quirúrgicos simples, como medicación terapéutica para sedación y analgesia post-quirúrgica, como agente preanestésico en conjunción de algún anestésico general usualmente con Ketamina, así como relajantes musculares como el Gliceril Guayacol Éter (GGE) y Diacepam, en el famoso tripe goteo Xilacina-GGE-ketamina (Mama et al, 2004) con una duración promedio de 51-95 min. en infusión (Young et al, 1993). La Xilacina también suele administrarse posterior a la anestesia inhalada para evitar recuperaciones abruptas o cuando se han subdosificado bolos de Xilacina-ketamina para prolongar la anestesia.

Los efectos sedantes visibles de dicho fármaco post administración incluyen la cabeza baja, movimientos atáxicos, relajación de músculos faciales y del belfo inferior, el pene también sufre una relajación transitoria. (Clarke et al, 1969; Kerr et al., 1972). El animal está sedado pero responde a estímulos. La Xilacina se absorbe rápidamente Vía IM pero su biodisponibilidad en caballos es de 40-48%; en equinos comienza a actuar 1-2 minutos post administración vía intravenosa, su efecto puede durar hasta 1-5 horas dosis dependiente; la vida media de la Xilacina

es aproximadamente de 50 minutos y la recuperación total del caballo se da hasta las 2-3 horas.

La dosis en equinos depende de la finalidad de uso del fármaco, 1.1 mg/kg IV, y 2.2 mg/kg IM. Como analgésico en casos de síndrome abdominal agudo se recomienda una dosis de 0.2 – 0.5 mg/kg IV para obtener analgesia de 20 a 30 minutos, una dosis de 0.6 a 1 mg/kg IM tiene efecto aproximado de 1 a 2 horas. Si la Xilacina no ha mostrado efecto obvio de sedación no debe administrarse la ketamina y se buscara otro método de inducción anestésica (Muir 1977, García 2001)

La ketamina se administra de 3 a 5 minutos posterior a la Xilacina o hasta de la misma haya tenido el efecto sedante deseado; la ketamina se caracteriza por ser un fármaco simpaticomimético que no abate reflejos laríngeo, faríngeo, corneal y anal; comúnmente se presenta nistagmo además se caracteriza por no deprimir el sistema cardiovascular y tener efectos broncodilatadores evitando problemas de constricción en vías aéreas relajando el músculo liso bronquial, conserva el tono musculo esquelético y del diafragma, produce un incremento del gasto cardiaco y la presión arterial sin alterar la resistencia periférica.

Se han realizado numerosos estudios en cuanto a los efectos al administrar el protocolo Xilacina-ketamina en caballos, los efectos cardiopulmonares de esta combinación con las dosis Xilacina 1.1 mg/kg/pc y ketamina 2.2 mg/kg/pc lo cual provee excelente analgesia y una anestesia corta, después de la administración intravenosa de ketamina existe un incremento en la frecuencia cardiaca, presión sanguínea y el gasto cardiaco permaneciendo dentro de los límites de un caballo adulto. El patrón respiratorio es irregular y con periodos cortos de apnea, aunque el pH y el CO₂ en la sangre arterial se ve mínimamente afectado, desarrollando una ligera acidosis durante el periodo anestésico. La ketamina se caracteriza por inducir tremores y pobre relajación muscular en todas las especies (Muir 1977, Muir 1990, Riebold 1990).

Sin embargo se debe recordar que la combinación Xilacina-ketamina no debe administrarse en pacientes con traumatismo craneoencefálico o daño cerebrovascular debido a que aumenta la presión intracraneal aunque como ya se mencionó en la actualidad se siguen realizando estudios con la ketamina S(+) purificada ya que muestra protección neuronal después de la isquemia cerebral incompleta.

La ketamina se puede administrar con benzodiazepinas sin los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 . En los potros el diazepam o midazolam (0.10-0.25mg/kg/pc IV) seguido de ketamina (2.2 mg /kg/pc IV) brinda una anestesia muy satisfactoria; se utiliza en potros con éxito; sin embargo, en caballos adultos la combinación es más difícil de emplear cuando se administran juntos debido a que la calidad de la inducción es muy variable en función de qué agente surta primero su efecto. En el estudio realizado por Luna en 1997 la utilización de midazolam/ketamina se encontró que, incluso después de tres horas de la anestesia con halotano, la recuperación se complicó. En éste proceso se presentó debilidad muscular y en algunos casos fue necesario antagonizar el midazolam residual. Cuando se utiliza benzodiazepinas con Ketamina la frecuencia cardíaca, la presión arterial media (PAM) y la PaCO₂ se mantienen a un valor considerablemente mayor que cuando se utilizan los alfa 2 adrenérgicos en el protocolo de inducción.

2.4.2 Técnicas de ATIV con ketamina

Xilacina-Diazepam-ketamina. Xilacina de 0.5 – 1 mg/kg IV, Diazepam o Midazolam a dosis de 0.05 - 0.1 mg/kg prolongando la duración anestésica y la relajación muscular con mínimas alteraciones cardiovasculares y la ketamina 2 - 2.2 mg/kg, se puede administrar el Diazepam o Midazolam y la ketamina en la misma jeringa para disminuir la intensidad de los movimientos tónico-clónicos provocados por la ketamina. También se ha utilizado el Temazepam en combinación Xilacina-ketamina para prolongar la recumbencia sin deprimir las constantes (Brock et al, 1990, Matthews et al, 1991)

Xilacina-Butorfanol-ketamina. La xilacina debe reducir su dosis a 0.3-0.5 mg/kg IV debido a el butorfanol a dosis de 0.02- 0.04 mg/kg IV aporta analgesia y tiene menos efectos cardiovasculares que la xilacina; el butorfanol es un fármaco opioide que nos brinda un efecto analgésico, en la práctica de campo se utiliza dicha técnica principalmente en híbridos mulares que han mostrado un metabolismo y resistencia mayor a los efectos de los anestésicos; se administra Xilacina-Butorfanol incluso en la misma jeringa brindando una neuroleptoanalgesia que se traduce a sedación profunda con analgesia quirúrgica y posteriormente al lograr la sedación profunda se administra la ketamina a dosis de 2.2 mg/kg. Es una anestesia rápida y sin excitación con la certeza de que tenemos efecto analgésico en el paciente; la Xilacina puede sustituirse por Detomidina a 0.005 mg/kg pero traerá consigo una ligera ataxia (Matthews et al, 1991; García et al 2002).

Detomidina-ketamina. La Detomidina es un fármaco 80-100 veces más potente que la Xilacina brindando un efecto sedante más duradero, es también un agonista $\alpha 2$ adrenérgico y se administra a una dosis de 20 μ g/kg IV, posterior al efecto sedante se administra ketamina a dosis de 2.2 mg/kg obteniendo una anestesia tranquila y suave con una recumbencia esternal a los 2 minutos y lateral inmediatamente después, con un tiempo de duración de 26-28 minutos en promedio en los caballos. Se debe tener cuidado con la Detomidina ya que causa mayor depresión cardiorrespiratoria que la Xilacina. (Clarke et al, 1986; Muir 1991)

Xilacina-Guaifenesina(GGE)-ketamina. La técnica popular del triple goteo, excelente y efectiva combinación para intervenciones que se prolonguen hasta una hora, produce buena relajación muscular y analgesia aceptable (Brouwer, 1985) además de una recuperación suave y sin complicaciones, se recomienda preparar una infusión con 250 mg de Xilacina y 500-1000 mg de ketamina en 500 ml de Guaifenesina al 5%, esto tendrá una concentración de 50 mg/ml de Guaifenesina, 1-2 mg/ml de ketamina y 0.5 mg/ml de Xilacina en una infusión de 1.5 ml/kg/h. (Brock et al, 1990). La Xilacina puede sustituirse por 10 mg de Detomidina. Es preciso señalar que al añadir Guaifenesina a la infusión se complica la evaluación anestésica ya que éste evita las respuestas motoras a los

estímulos. Si se utilizan por separado se recomienda administrar Acepromacina 0.02 mg/kg, Guaifenesina 25-50 mg/kg y Diacepam o Midazolam 0.05-0.1 mg/kg y ketamina 2.2 mg/kg.

Detomidina-Guaifenesina-ketamina. Dosis 0.02mg/kg, GGE a efecto y 2 mg/kg de ketamina respectivamente. Se asemeja a la técnica anterior con mayor efecto sedante, sin embargo la recuperación es de menor calidad con una ataxia marcada y una reducción del gasto cardiaco, quizá debido a la bradicardia aunque el volumen-latido no se afecta ya que el GGE sólo, no afecta el gasto cardiaco y la ketamina provoca un efecto simpaticomimético, se considera que la detomidina es responsable de éste efecto, la presión arterial el hematocrito y el pH disminuyen ligeramente (García 2001).

Detomidina-Butorfanol-ketamina. La dosis de Detomidina es de 0.02 mg/kg, Butorfanol 0.04 mg/kg y ketamina 2.2 mg/kg. Esta técnica endovenosa tiene una mayor duración debido al Butorfanol con inducción suave y recuperación satisfactoria. (Taylor et al, 1988)

Xilacina-Midazolam-ketamina. Esta técnica también en infusión se prepara agregando 25 mg de Midazolam, 650 mg de ketamina y 325 mg de Xilacina en 500 ml de solución salina al 0.5%, esto tendrá una concentración de 0.05 mg/ml de Midazolam, 1.3 mg/ml de ketamina y 0.65 mg/ml de Xilacina en una infusión de 1.6 ml/kg/h. No puede sustituirse el Midazolam por Diazepam ya que éste no es soluble en agua y puede precipitar (Hubbell et al, 2012).

2.5 Anestesia en altitud

La anestesia en altitud es un reto para el anestesiólogo ya que se deben tomar en cuenta pacientes aclimatados y nativos; Una gran altura se considera a partir de una elevación de 3000 msnm o más (Colonel, 2002).

Una gran cantidad de equinos de trabajo viven en altitudes mayores a 3000 msnm y desempeñan su trabajo en las labores agrícolas como el arado, otros se dedican al transporte y muchos otros al corte del ganado. Algunos équidos dedicados al deporte también deben ser transportados por sus actividades en diversas

competencias y tienen que desempeñarse de la manera más eficiente posible y algunos requieren procedimientos quirúrgicos. (Mama, 2009) Los caballos del deporte enfrentan entrenamientos anticipados para mejorar su rendimiento si existe algún cambio drástico de región y altura; los équidos presentan ajustes de aclimatación que se producen en los seres humanos, con algunas excepciones importantes. El hecho de que los équidos funcionen bien en altitudes elevadas puede deberse a su capacidad superior como atleta, sin embargo siempre hay que tener cuidado al introducir équidos en altitudes mayores. (Wrickler et al, 2003)

2.5.1 Presión barométrica a diferente altitud

En México existen múltiples en sitios montañosos que rebasan los límites considerados de gran altitud 3,000 m, (Vázquez et al 2000). Los equinos de trabajo forman parte del campo mexicano, y las comunidades rurales varían en altura, hay caballos que desempeñan su trabajo a nivel del mar y otros lo desempeñan en la montaña en sitios que llegan a más de 4000 msnm. El caballo es un excelente atleta y como tal se habitúa fisiológicamente a las condiciones de oxigenación que se presenten. La presión barométrica a nivel del mar es de 760 mmHg con una disposición de PO_2 de 159 mmHg, a 3000 msnm es de 520 mmHg y disponiendo de PO_2 110 de mmHg; éste descenso de la presión barométrica es la causa básica de todos los problemas de hipoxia en la fisiología de los animales en las grandes alturas, debido a que a medida que disminuye la presión barométrica también disminuye la PaO_2 proporcionalmente (Velez, 2007).

2.5.2 Fisiología de la altitud e hipoxemia

Existen habitantes en el mundo que viven a altitudes mayores a 3000 msnm y aunque la fisiología humana en altura ha sido muy investigada por la ciencia, existe poca información específica que limita al paciente equino respecto a las adaptaciones fisiológicas que estos sufren al cambio de altitud; cuando se asciende rápidamente a un cambio de altitud inicialmente se muestra taquipnea, taquicardia, cefalea, cianosis, desorientación, disminución del apetito, náuseas, vómito e insomnio (Ostadal et al, 2007). También puede provocar edema

pulmonar y cerebral que comprometa la vida del individuo, estos cambios son en su mayoría el resultado de la hipoxia, alcalemia respiratoria, acidemia metabólica, y cambios en el tono cerebral y vascular. La hipoxemia es la disminución de la concentración de oxígeno en la sangre y se establece cuando la presión arterial de oxígeno (PaO_2) es inferior a la descrita según la especie, en los equinos el rango normal es de 80-90 mmHg, (Taylor, 1999) (McDonnell et al 2007). Resulta de suma importancia conocer los valores de oxígeno en sangre ya que la hipoxemia es una de las principales causas de complicación anestésica en los equinos. (Whittehair et al 1999, Muir 2009)

El O_2 es transportado a la sangre desde los capilares pulmonares y posteriormente a los tejidos, finalmente en los tejidos difunde desde los capilares a la mitocondria intracelular donde será utilizado (Colonel, 2002).

La hipoxia es un factor muy importante que afecta a las actividades de vida en individuos de altura, lo que tiene graves repercusiones en la fisiología e induce cambios patológicos en el cuerpo. Existe una estrecha relación entre estos cambios y la farmacocinética de los fármacos, por ejemplo en la sangre, el pH tiene un impacto en la absorción y distribución de fármacos; la hipoxemia y desequilibrio de base (acidosis) tienen efectos significativos sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos (Wenbing et al, 2015).

La anestesia general en los equinos produce un grado importante de hipoxemia, la simple posición en decúbito prolongado así como el tamaño y volumen visceral comprometen la distensión diafragmática correcta, acompañada de deterioro del intercambio gaseoso pulmonar y la oxigenación de la sangre arterial, aunado a que los anestésicos generales deprimen la función respiratoria correcta y dificultan la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) de la circulación sanguínea así como la captación de oxígeno (O_2) desde el espacio alveolar. Equinos anestesiados con (Xilazina-Diacepam-Ketamina) a 1523 msnm han presentado valores de la PaO_2 entre 40 y 50 mmHg cuando no son suplementados con oxígeno (Mama, 2009) lo cual nos muestra un grado importante de hipoxia. Los caballos bajo anestesia

pueden desarrollar hipercapnias arteriales importantes que pueden comprometer la función fisiológica respiratoria, la PaCO₂ tiene valores referencia de 35-45 mmHg. Los fármacos anestésicos producen depresión respiratoria la cual se traduce en hipoventilación y consecuentemente se presenta hipercapnia o aumento de la PaCO₂ y del CO₂ espirado; la hipercapnia puede corregirse con ventilación mecánica mientras la hipoxemia es una complicación más difícil de corregir durante la anestesia. Varios estudios han revelado cambios considerables en la ventilación y la distribución sanguínea del pulmón equino durante la anestesia; una marcada reducción de la ventilación es dependiente de la recumbencia dorsal o lateral (Hall 1971, Nyman et al 1989).

Estudios mostraron que en decúbito lateral no hubo cambios significativos comparados con decúbito dorsal, pero el volumen tidal fue más alto en dorsal, la ventilación volumen por minuto no mostró diferencia entre las dos condiciones. La PaO₂ fue más alta en decúbito lateral izquierdo, sin embargo la PaCO₂ no tuvo cambios significativos. Los “shunts” o corto circuitos son 20% más bajos en recumbencia lateral en comparación al decúbito dorsal y el espacio muerto es más alto en recumbencia lateral que en decúbito dorsal. (Nyman et al 1989). En un estudio con caballos árabes, cuarto de milla y ponis que fueron trasladados para su habituación durante seis semanas se observó hipoxia, hipocapnia e hipertensión pulmonar, la PaCO₂ aumentó hasta el día 5 siendo esto una respuesta distinta a lo que presentan los humanos y los 3 primeros días de exposición a la altura tuvieron cambios en los valores de los gases sanguíneos (PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃⁻) para después regresar a los datos basales (Greene et al 1999)

2.5.3 Adaptación fisiológica a la altura

Un organismo que permanece a grandes alturas durante días, semanas o años se aclimata cada vez más a la PaO₂ baja, de manera que le cause menos efectos perjudiciales al organismo tratando de compensar la hipoxemia. La adaptación a la hipoxia hipobárica ocurre principalmente por los siguientes puntos:

- Aumento en la Ventilación Pulmonar. El aumento inmediato de la ventilación al ascender a una altura elevada elimina grandes cantidades de CO_2 , reduciendo la PCO_2 y aumentando el pH de los líquidos corporales. Estas alteraciones inhiben el centro respiratorio, oponiéndose al efecto de la PO_2 baja en la estimulación de la respiración por medio de los quimiorreceptores arteriales periféricos de los cuerpos carotídeos y aórticos; los centros respiratorios responden mucho más al estímulo de los quimiorreceptores periféricos que produce la hipoxia después de que los riñones compensen la alcalosis. La ventilación puede aumentar hasta 5 veces más de lo normal.
- Aumento de los Eritrocitos y de la Hemoglobina. La hipoxia es el estímulo principal para que aumente la producción de hematíes, en una aclimatación completa a la escasez de O_2 el hematocrito se eleva desde un valor normal con un incremento medio de la hemoglobina y del volumen sanguíneo aumenta, estos aumentos son lentos y se manifiestan hasta las dos semanas de habituación (Ostadal et al, 2007). En caballos existe un reservorio de glóbulos rojos en el bazo, los cuales son liberados con demanda por ejercicio, catecolaminas en condiciones de estrés, transporte, deshidratación lo cual puede aumentar el hematocrito en corto tiempo en animales no aclimatados (Wickler et al, 2004).
- Aumento de la Capacidad de Difusión. La capacidad normal del oxígeno puede incluso triplicarse con el ejercicio, en las grandes alturas se produce un aumento similar de la difusión a consecuencia de un gran aumento de volumen sanguíneo capilar pulmonar, que expande los capilares y aumenta la superficie a través de la cual el oxígeno puede difundir a la sangre. Una parte es consecuencia del incremento de la presión arterial pulmonar y esto hace que la sangre penetre en un número mayor de capilares alveolares para llegar a partes poco perfundidas.
- Aumento de la Capilaridad Tisular. Ocurre especialmente en los animales nacidos y criados a grandes alturas, y menos en animales que se han expuesto a la altitud en fases más tardías de su vida.

- Adaptación celular. En animales nativos de altitudes de 3900 a 4100 msnm, las mitocondrias y ciertos sistemas enzimáticos oxidativos celulares son ligeramente más abundantes que de aquellos que habitan a nivel del mar, se cree que los seres humanos aclimatados igual que los animales pueden usar el oxígeno más eficaz que sus congéneres a nivel del mar aunque aún resulta dudoso.

La aclimatación de los organismos nativos inicia en la lactancia. El tamaño del tórax está aumentado mientras que la talla corporal es menor, lo que determina una elevada relación entre capacidad ventilatoria y masa corporal. Sus corazones en especial la mitad derecha que suministra una elevada presión arterial pulmonar para bombear sangre a través del sistema capilar pulmonar es de mayor tamaño que los corazones de habitantes de tierras bajas.

Investigaciones señalan que la PaO_2 de los nativos que habitan a gran altura es de sólo 40 mmHg pero debido a la mayor cantidad de hemoglobina la cantidad de oxígeno en sangre es mayor que la de la sangre de los nativos a altitudes menores, lo que indica que el transporte de O_2 a los tejidos es sumamente eficaz en los nativos aclimatados a gran altura (Guyton, Hall 1998). Otro cambio incluye el aumento de 2,3-difosfoglicerato (2,3 DPG) un importante modulador de la hemoglobina al oxígeno, se ha observado que éste aumenta cuando los caballos se exponen a diferente altura en distintos periodos (Wickler et al, 2004)

2.5.4 Relación hipoxia con Citocromo P450

Cómo se ha mencionado las isoenzimas hepáticas P450 son las encargadas de metabolizar la Ketamina para que ésta sea eliminada. La hipoxia juega un papel importante en la actividad de las oxidasas dependientes del O_2 , estudios señalan que los pacientes con alguna patología que derive en hipoxemia eliminaran los fármacos más lentamente; la reducción en la eliminación del fármaco se debe a las isoformas P450. En estudios en animales in vivo e in vitro con hipoxia aguda PaO_2 35-50 mmHg se reduce la eliminación de fármacos metabolizados por algunas variedades de CYP entre ellas el CYP2B6 encargada de la biotransformación de la Ketamina, la cual decrece en cantidad y

consecuentemente en actividad en presencia de hipoxia (Fradette et al, 2004). Se investiga sobre un ajuste de la dosis de fármacos, que son biotransformados por las isoformas CYP, y que la hipoxia tisular aumenta la expresión de proteínas transportadoras de flujo de salida de membrana, aumentando la probabilidad de resistencia a los medicamentos (Du Soich et al, 2011). En humanos sometidos a hipoxia aguda observó un decremento en la eliminación de algunos fármacos pero aún se realizan estudios (Jürgens et al, 2002).

La Fase I del metabolismo por oxidasas de función mixta parece ser más sensible a la hipoxia que la fase II, aunque los requisitos de O_2 de las reacciones de conjugación, tales como la glucuronidación, se pueden mejorar en gran medida por la mala nutrición o el ayuno. Los estudios en humanos son pocos, pero, en general, afirman la importancia potencial de los efectos de los estados hipoxémicos en la eliminación del fármaco hepático. Actualmente hay evidencia, para tomar atención en pacientes hipóxicos con fármacos que sean ampliamente metabolizados por el hígado, en particular los que tienen una relación terapéutica baja (Angus et al, 1990).

2.6 Ajuste de la relación $PaO_2/PaFiO_2$ a la presión barométrica.

La hipoxemia es común en el paciente en estado crítico y puede ser causada por hipoventilación, trastornos en la relación ventilación/perfusión, cortocircuito de derecha-izquierda, o limitación de la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar. También puede ocurrir por inspirar bajas presiones O_2 , por ejemplo en las grandes alturas. El aire atmosférico está compuesto por una mezcla de gases principalmente nitrógeno y oxígeno, este último ocupa un volumen del 20.93 (21%) del total el cual es una constante sin importar la altitud sobre el nivel del mar. El cálculo de la presión parcial de un gas, es el producto de la presión atmosférica por la presión de dicho gas, de dicha expresión se dice que la PO_2 es dependiente de la presión atmosférica ya que su concentración es constante.

A mayor altitud menor presión atmosférica y viceversa. Con la inspiración la vía aérea superior lleva a cabo funciones de limpieza, calentamiento, humidificación

de los gases inspirados y en ella se encuentra vapor de agua, ocupando un volumen y ejerciendo una presión de 47 mmHg, ocasionando un desplazamiento de oxígeno de la mezcla gaseosa que se halla en la vía aérea superior ocasionando una caída de la PO_2 . En el alveolo aparece un gas diferente el CO_2 el cuál sale del capilar para eliminarse en la fase espiratoria; la presión de éste gas genera disminución de la PO_2 produciendo un valor nuevo de presión PAO_2 (Montes de Oca et al, 2010). Para calcular la PiO_2 en las vías aéreas superiores (presión inspirada de O_2) se utiliza la siguiente fórmula: $PiO_2 = (P \text{ atmosférica} - P \text{ vapor de } H_2O) \times FiO_2$ y la PAO_2 se calcula mediante la ecuación de gas alveolar: $PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2$ (Montes de Oca et al, 2010).

2.7 Presión arterial media (PAM)

Dentro de la monitorización anestésica básica del caballo se debe tomar en cuenta la Presión Arterial Media. La presión arterial (PA), o presión arterial sistémica, es aquella que ejerce la sangre en las arterias del cuerpo; al medir la presión arterial se usan dos puntos de tiempo: el tiempo inmediatamente después de que el corazón se contrae y bombea sangre hacia las arterias (presión sistólica), y el tiempo entre latidos, cuando el corazón se relaja y la presión está en su punto más bajo (presión diastólica). El resultado de la toma de presión se da en términos de presión sistólica y diastólica. El promedio entre ambos valores se denomina presión arterial media (PAM), (Taylor, 1981). La medición en caballos se realiza cateterizando la arterial facial transversa o la metatarsiana (Rose y Rosdale, 1981). La presión arterial indica la profundidad anestésica y la media no debe descender de niveles de 75 mm Hg, pues por debajo de esta presión habrá hipoperfusión tisular y riesgo de miopatía. (Domínguez et al 2002.)

2.8 Gasometría

Es la medición de gases en un fluido se puede realizar en sangre venosa central, periférica y en la sangre arterial que resulta una excelente opción para conocer el equilibrio del estado ácido-base y conocer la función respiratoria. Las bases de la

gasometría actual se remontan a los trabajos de Henderson en 1908 y Hasselbalch en 1916. (Greene et al, 1999).

Los parámetros principales a medir en sangre arterial son los siguientes:

- **pH** equivale a la concentración de hidrogeniones $[H^+]$ existente en sangre, se define como el logaritmo negativo de la concentración del ion hidrógeno. El logaritmo debe ser definido como de base 10 y la concentración debe ser medida como la actividad en moles por litro y la resultante del equilibrio-ácido base sus rangos van de 7.36-7.44
- **PaO₂** mide la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, relacionado con la ventilación y la eliminación de CO₂. Una PaCO₂ baja significa una hiperventilación lo cual puede resultar en alcalosis y la PaCO₂ alta significa una hipoventilación. La PaO₂ también evalúa la oxigenación o la captación de oxígeno del aire atmosférico si se encuentra baja es hipoxemia y si la hallamos alta en una hiperoxia. Sus rangos van de 80-100 mmHg
- **PaCO₂** mide la presión parcial de dióxido de carbono arterial sus rangos van de 35-45 mmHg.
- **HCO₃** mide la situación equilibrio ácido-base 18-24 mmol/L
- **SO₂** El valor de saturación de oxihemoglobina SO₂% corresponde al porcentaje de hemoglobina que se halla unida reversiblemente al O₂. Respirando aire ambiente y a nivel del mar, en un individuo sano debe ser superior al 90%. (Vázquez et al, 2000)

2.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en CLAR es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria. A diferencia de la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos de alto resolución por sus siglas en inglés (HPLC, de high-performance liquid chromatography) no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra. La CLAR es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase

móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la selectividad, en adición a una fase estacionaria activa. La CLAR ofrece una mayor variedad de fases estacionarias, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación.

3. Justificación

Existe extensa investigación científica en torno a la Ketamina sin embargo no se cuenta con investigación suficiente sobre factores externos que influyan en las variantes de su duración efectiva farmacológica, aunado a que se debe evitar redosificar ya que esto altera el mantenimiento y la recuperación anestésica, además de analizar si los parámetros farmacocinéticos varían en relación con la altitud, disponibilidad de oxígeno, temperatura, humedad relativa y presión atmosférica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general.

Correlacionar la duración anestésica de la Xilacina-Ketamina en caballos clínica y hematológicamente sanos con los parámetros farmacocinéticos de la ketamina, constantes fisiológicas y gases sanguíneos en caballos que viven en México a 3080 msnm en Villareal Tlaxcala y a 16 msnm en Nautla Veracruz.

4.2 Objetivos específicos.

- Analizar parámetros bioquímicos hepáticos y renales previos a la anestesia.
- Analizar y comparar los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de la ketamina durante la anestesia en ambas altitudes 3080 y 16 msnm.
- Analizar y comparar los parámetros de la oximetría de pulso, presión media arterial sistémica (PAM), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura en ambas altitudes.
- Correlacionar las concentraciones de gases arteriales PaO_2 y PaCO_2 saturación de O_2 con la concentración de ketamina sérica, así como la relación de la presión arterial de O_2 y la fracción inspirada de O_2 (Pa/FiO_2).

- Analizar los parámetros de la profundidad anestésica: intensidad de los reflejos, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, respuesta al dolor al pincharlo, presión arterial media; para la duración se tomará en cuenta el tiempo desde que el animal cae en decúbito lateral hasta que manifiesta intentos de recuperación y la cuadripedestación.
- Analizar las diferencias estadísticas e interactivas de los parámetros del estudio.

5. Hipótesis

Existe modificación de la farmacocinética, constantes fisiológicas cardiorrespiratorias, gases sanguíneos, duración y profundidad anestésica a 16 y a 3080 msnm en caballos de trabajo.

6. Material y métodos

Sujetos experimentales:

Diecinueve caballos machos fueron utilizados para este trabajo; con un rango de edad entre 2-16 años dedicados al trabajo de campo, peso promedio corporal 350 kg, condición corporal promedio grado 3 en escala 1:5.

6.1 Criterios de inclusión

Que los propietarios de los equinos estuvieran de acuerdo en el procedimiento y los animales resultaran completamente sanos después de realizar el historial clínico, inspección física externa mediante examen clínico y la comprobación del estado de salud interna la cual se realizó por medio del hemograma y perfil preoperatorio de bioquímica clínica.

6.1.1 Criterios de exclusión

Animales caquéxicos, mayores a 17 años, con enfermedad, presencia de alguna alteración evidente en el perfil hematológico, además de los animales temperamentales.

6.1.2 Criterios de eliminación

Animales con enfermedades crónicas, alteraciones que indiquen daño hepático y/o renal que comprometa la respuesta a la anestesia, parasitosis severa, cardiopatías y problemas respiratorios. Todos los caballos fueron desparasitados y vitaminados 1 mes antes del experimento. Se obtuvo el consentimiento de cada propietario para realizar la anestesia y el muestreo de cada uno de sus animales, los mismos accedieron para obtener información importante sobre el estado de salud de cada uno de sus caballos mediante un cuestionario. **Ver anexo 3**

6.2 Grupos de estudio

Los animales se dividieron en 2 grupos de estudio de acuerdo al sitio de origen y todos fueron sometidos a anestesia general mediante una combinación de Xilacina-ketamina todos los fármacos tomados del mismo lote.

Para iniciar el estudio en el grupo I se seleccionaron 12 caballos por cada sitio con un total de 24, se tomó en cuenta a 2 caballos adicionales en caso de que alguno no cubriera con el índice de salud requerido para cubrir la $n=10$. La población muestra final fueron 19 caballos:

Grupo I ($n=10$): caballos mantenidos en altitud de 3080 msnm

Grupo II ($n=9$): caballos radicados a 16 msnm

6.3 Hemograma y química sanguínea preanestésica

Se tomaron 2 muestras sanguíneas de la vena yugular a cada equino para bioquímica clínica y hemograma en tubos rojos y violeta con EDTA respectivamente, estas fueron preservadas en hielo hasta su llegada al laboratorio, el suero sanguíneo fue separado en tubos de microcentrífuga (Eppendorf®) y congelado antes de las 24 horas de colectadas las muestras hasta su análisis posterior en el laboratorio de patología clínica de la FMVZ-UNAM la finalidad fue conocer el estado de salud interno de cada sujeto muestra. De los sujetos muestreados se excluyeron 4 que tuvieron problemas de hiperazotemia severa y parasitosis. **Ver anexo 4**

Antes de realizar las anestесias ya con los resultados de los análisis preoperatorios tomando en cuenta los criterios de exclusión; se realizó auscultación previa para FC y FR, T°C vía rectal y en los animales muestra que fue posible se realizó gasometría basal, todo se encontró dentro de los rangos para proceder con la anestesia.

6.4 Colocación de catéteres

Para las anestесias y el estudio farmacocinético se obtuvieron muestras arteriales y venosas de la siguiente manera:

6.4.1 Venoso

Se rasuró el tercio medio de la yugular izquierda, continuando la antisepsia de la región con un lavado quirúrgico a 3 tiempos de alcohol y yodo espuma, se procedió al enguantado estéril para colocación de un catéter endovenoso # 14, seguido de una llave de 3 vías y una extensión de 50 cm con tapón para tener una vía permeable de administración de los fármacos, lo anterior fue suturado a la piel con hilo nylon evitando la movilidad del catéter. **Ver anexo 5**

Mediante la llave de 3 vías se obtuvieron muestras sanguíneas con jeringa a diferentes tiempos, las cuales fueron vaciadas mediante las paredes de tubos estériles, se dejaron a temperatura ambiente hasta que se separó el suero, el cual se congeló para su preservación hasta el análisis cromatográfico de alta resolución (CLAR), que se llevó a cabo en el laboratorio de Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia para cuantificar la ketamina.

6.4.2 Arterial

La primera muestra basal de la presión arterial fue tomada de la arteria facial transversa con una jeringa heparinizada de 1 ml tomando muestras de 0.5 ml, posteriormente se procedió a la antisepsia previa mediante lavado quirúrgico y enguantado para la colocación de un catéter arterial # 20 en el miembro posterior para tener acceso a la arteria metatarsiana con la finalidad de medir la presión arterial media (PAM) mediante el método invasivo conectando dicho catéter a un

manómetro aneroide mediante una extensión que contiene solución salina heparinizada la cual se conecta con jeringa y otra extensión a dicho catéter mediante válvulas de 3 vías, esto mide la fuerza de la presión de la sangre arterial, además el catéter arterial sirvió para tener una vía permeable para la extracción de muestras para gasometría (Taylor, 1981).

6.5 Técnica anestésica

Todos los caballos se sometieron a un ayuno de 8 horas preanestesia. El protocolo consistió en una (ATIV) con la combinación de un agente sedante (Clorhidrato de Xilacina, Procin Equus®, PiSA agropecuaria) y el anestésico disociativo (Clorhidrato de Ketamina, Anesket®, PiSA agropecuaria). Para la inducción de la anestesia, la dosis de Xilacina fue de 1.1 mg/kg de peso corporal posterior a 5 minutos de evidente sedación se administraron 2.2 mg/kg de ketamina en bolo hasta que se obtuvo el decúbito lateral indicativo de que el animal se encontraba en plano quirúrgico. (Muir et al 1976, Mama et al 2004). Antes, durante y después de la anestesia, los animales no recibieron ningún soporte ventilatorio y todos tuvieron una fracción inspirada de O₂ del 21% (contenido en el aire ambiental).

6.5.1 Cálculo de la dosis y forma de administración

El cálculo de la dosis se realizó según el peso de los animales con báscula, por ejemplo un caballo de 380 kg x dosis de 2.2 mg/kg entre 100 o bien según sea la concentración de la presentación farmacológica, lo cual nos da como resultado la dosis o cantidad en mililitros a administrar. Los fármacos se administraron vía endovenosa mediante el catéter seguido de solución salina fisiológica heparinizada para evitar la coagulación en el catéter.

6.6 Evaluación

El estudio tuvo una duración de 40 minutos y se realizó evaluación de la cinética del fármaco, parámetros fisiológicos, hemodinámicos y gasométricos.

6.6.1 Parámetros cardiorrespiratorios

Se evaluaron previo a la anestesia y cada 5 minutos hasta que concluyo el estudio. Se valoró oximetría de pulso, presión media arterial sistémica (PAM), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura, así como la relación de la presión arterial de O₂ y la fracción inspirada de O₂ (Pa/FiO₂).

6.6.2 Parámetros indicativos de profundidad anestésica

Se sabe que con la anestesia disociativa el paciente está con los ojos abiertos, con mirada inexpresiva y leve nistagmus, pupilas ligeramente midriáticas, profunda analgesia pero mantiene los reflejos corneales y a la luz. (Corssen et al, 1968). Es importante recordar que la ketamina no abate reflejos, lo que dificulta la evaluación del plano anestésico, sobre todo si no se tiene la experiencia para ello (García et al, 2002). Se pueden observar también movimientos musculares espasmódicos sin relación con el dolor, así como un cierto aumento del tono muscular esquelético. Lo observado son las vocalizaciones, resoplidos, así como aumento paulatino de la FC, FR y la PA que son indicativos de la pérdida de profundidad anestésica o de un plano anestésico ligero.

6.7 Gasometría

El estudio gasométrico se llevó a cabo en etapa de preanestesia (tiempo cero o basal), 5, 10, 20 y 40 minutos post-administración de la Ketamina. Una vez que se obtuvo la muestra, estas se analizaron con un gasómetro portátil (Abott® i-Stat, Illinois, USA) colocando una gota de sangre en cada cartucho para la identificación de la saturación de oxígeno (SO₂), presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), pH y porcentaje de bicarbonato (%HCO₃⁻). (Valenzuela, 2007)

6.8 Determinación de la farmacocinética de la ketamina sérica durante la anestesia a 3080 msnm y a 16 msnm.

La cuantificación de la eliminación de la Ketamina se realizó con la técnica de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) a los siguientes tiempos:

antes de anestesiarse a los animales (cero o basal), 5, 10, 20 y 40 minutos post-administración de la Ketamina. La identificación del fármaco se realizó por CLAR de acuerdo a la metodología descrita para obtener la velocidad de su metabolismo y excreción, al cuantificar las concentraciones del fármaco sérico. El análisis para la cuantificación de la Ketamina sérica se realizó únicamente en 14 caballos de los 19, 7 en cada sitio geográfico debido a complicaciones y diferencias en cuanto a establecer la técnica que mejor se adecuara para la determinación del fármaco.

La técnica cromatográfica es la descrita por (Legrand et al, 2008). Las proteínas del suero se precipitaron con metanol y se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 minutos. El desarrollo de la cromatografía de separación líquida sólida para la preparación de la muestra se desarrolló en un cartucho Oasis MAX 3cc de Waters® con la ayuda de succión en un matraz de Kitasato. La muestra obtenida se suspendió en 200 µl de fase móvil. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

- Volumen del asa de inyección 20 µl.
- Columna C18, 4.6/250 mm, tamaño de partícula 5 µm.
- Fase móvil ac. clorhídrico al 0.5% y acetonitrilo (90/10, v/v).
- Detector de Luz ultravioleta a 215 nm.
- Para la fabricación de la curva patrón la concentración de la Ketamina fueron de 1, 2, y 4 µg/20 µl.

El cálculo de la concentración de ketamina se estimó considerando el tamaño de la señal (área) en el cromatograma, el aforo, el volumen de inyección y tamaño de la muestra. La transformación del área en concentración se realizó por medio de una regresión simple, hecha con concentraciones conocidas del patrón de la ketamina. La cinética de depuración también se identificó por la transformación de los valores absolutos de la concentración de ketamina en el suero, a porcentaje de eliminación. Lo anterior se realizó con el fin de uniformar los valores y poder hacerlos comparativos entre todos los caballos.

6.9 Análisis estadístico.

El análisis de los resultados de los datos paramétricos se realizó con ANDEVA y Tukey, *t* de student, pKa Analyst (Pharmacokinetic software). Se realizaron correlaciones y regresiones para ver qué relación había entre la eliminación del fármaco, tiempo y los parámetros evaluados. Todos los valores a un nivel de significancia de $p < 0.05$ se consideraron como significativos. Para el análisis se utilizó el programa estadístico PRISM® versión 6 para Windows (PRISM® California USA) y el programa SPSS versión 20 para windows (IBM SPSS®, Chicago IL, USA).

Los resultados de la edad y peso de los caballos se sujetaron a un análisis de caja y alambre y a una gráfica de dispersión de pesos. Los grupos se compararon mediante una *t* de student de dos colas para medias independientes. Los puntos experimentales de respuesta en la gráfica de dispersión se compararon mediante ANDEVA de medidas repetidas, seguida de la prueba de comparación múltiple de Tukey, se realizaron graficas de barra para identificar la diferencia entre el primer movimiento y la puesta en pie postanestésica comparada mediante la prueba de *t* de student. También se llevaron a cabo análisis de correlación lineal simple entre el tiempo de anestesia y el porcentaje de depuración de la ketamina con los parámetros fisiológicos: SO_2 (oxímetro y gasómetro), PO_2 , $\%HCO_3^-$, FC, FR, $T^{\circ}C$.

7. Resultados

Todos los animales completaron el estudio sin ninguna complicación, los 19 sujetos muestra se recuperaron satisfactoriamente y permanecieron saludables en el periodo postanestésico.

7.1 Farmacocinética

Con el programa pK Analyst se obtuvieron los valores de la cinética de la Ketamina mediante las concentraciones obtenidas por CLAR, los valores fueron los siguientes: Los resultados de cada grupo se describen en los cuadros 1 y 2 (Cuadro 1 a 3080 msnm, Cuadro 2 a 16 msnm) (Figuras 1, 2A y 2 B

Cuadro 1

Coeficientes de cinética de la ketamina en suero sanguíneo de caballos en Tlaxcala (Grupo I). Muestra el promedio \pm la desviación estándar en minutos de la farmacocinética de la ketamina en los caballos a 3080 msnm. C indica el número de caballo.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	NÚMERO DE CABALLO							PROM	DE
	C1	C2	C3	C4	C6	C6	C7		
K _{AE} _HALF T _{1/2} (vida media/min)	11.12	11.87	8.89	8.99	12.56	11.61	12.26	11.04	1.5
T_CONC_MAX (concentración máxima/min)	16.04	17.12	12.83	12.97	18.12	16.75	17.82	15.95	2.2
CONC_MAX: Concentración máxima µg/ml)	3.32	2.68	4.92	2.55	7.25	3.09	6.95	4.39	2.0
AUC: µg/ml/h	144.66	124.67	171.62	89.90	357.11	140.67	356.81	197.92	111.4
AUMC: µg/ml/h ²	4641.5	4270.0	4404.5	2332.4	12941	4711.8	12940	6606.0	4402.2
RESIDENCE_TIME: Tiempo de retención h	32.09	34.25	25.66	25.94	36.24	33.50	35.94	31.95	4.4
TRAPEZOIDAL_AUC:	149.68	124.35	245.68	92.51	441.87	141.43	441.57	233.87	149.5
AUC_TO_LAST_T:	138.75	118.06	169.19	73.09	333.73	133.82	333.43	185.72	105.0
AUMC_TO_LAST_T:	4121.1	3687.3	4191.4	1602.0	10881	4109.1	10881	5639.1	3692.5
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T:	29.70	31.23	24.77	21.92	32.61	30.71	32.31	29.04	4.1
TRAPEZOIDAL_AUC_T O_LAST_T:	149.68	124.35	220.40	71.75	377.73	141.43	377.43	208.96	123.2

Cuadro 2

Coeficientes de la cinética de la ketamina en suero sanguíneo de caballos en Veracruz (Grupo II). Muestra el promedio \pm la desviación estándar en minutos de la farmacocinética de la ketamina en los caballos a 16 msnm.

C indica el número de caballo.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	NÚMERO DE CABALLO							PROM	DE
	C1	C2	C3	C4	C6	C6	C7		
K_AE_HALF T1/2 (vida media/min)	6.0	5.0	5.5	5.3	7.0	6.0	6.5	5.9	0.7
T_CONC_MAX (concentración máxima/min)	8.7	7.2	8.0	7.6	9.0	7.5	8.3	8.1	0.7
CONC_MAX: Concentración máxima $\mu\text{g/ml}$)	1.6	4.8	0.6	1.7	1.9	5.1	0.9	2.4	1.8
AUC: $\mu\text{g/ml/h}$	38.5	94.9	13.4	36.1	38.8	95.2	13.7	47.2	34.4
AUMC: $\mu\text{g/ml/h}^2$	670.7	785.3	214.4	549.0	671.0	785.6	214.7	555.8	246.6
RESIDENCE_TIME: Tiempo de retención h	17.4	14.4	16.0	15.2	17.7	14.7	16.3	16.0	1.3
TRAPEZOIDAL_AUC:	37.1	94.4	13.1	36.5	37.4	94.7	13.4	46.6	34.4
AUC_TO_LAST_T:	36.3	92.4	12.9	34.9	36.6	92.7	13.2	45.6	33.7
AUMC_TO_LAST_T:	574.5	753.6	190.5	497.3	574.8	753.9	190.8	505.1	234.9
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T:	15.8	13.7	14.8	14.3	16.1	14.0	15.1	14.8	0.9
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T:	37.1	94.4	13.1	36.5	37.4	94.7	13.4	46.6	34.4

Cuadros 1 y 2.- En el análisis diferencial de los coeficientes de la ketamina en el suero sanguíneo de caballos entre 3080 y 16 msnm se observó que el promedio de $T_{1/2}$ (min) es de 11.04 ± 1.5 DE para el grupo I y 5.9 ± 0.7 DE para el grupo II; la C_{max} ($\mu\text{g/ml/min}$) 4.39 ± 2.0 DE para grupo I y 2.4 ± 1.8 DE en el grupo II. En el caso de la concentración del AUM ($\mu\text{g/ml/h}$) para el grupo I fue de 197.92 ± 111.4

DE y para el grupo II de 47.2 ± 34.4 DE; el tiempo de residencia (hrs) en grupo I fue de 31.9 ± 4.4 DE y de 16.0 ± 1.3 DE en el grupo II.

En el análisis diferencial de los coeficientes de la ketamina en el suero sanguíneo de caballos entre el grupo I (3080 msnm) y el grupo II (16 msnm) se observó que la eliminación del fármaco lleva más tiempo a 3080 msnm que a 16 msnm ($p < 0.05$); sin embargo esta diferencia no fue significativa ($p < 0.05$ mediante ANDEVA). Se observan diferencias entre los dos orígenes siendo los valores del grupo I mayores a los del grupo II, lo que nos señala un metabolismo más intenso en los caballos a 3080 msnm que en los caballos a 16 msnm.

La gráfica de la farmacocinética fue calculada a tiempo cero para calcular la concentración máxima al ser un fármaco endovenoso, cabe recordar que el muestreo post-administración se inició a los 5 minutos y fue en progresión.

Figura 1. Gráfica farmacocinética de la Ketamina

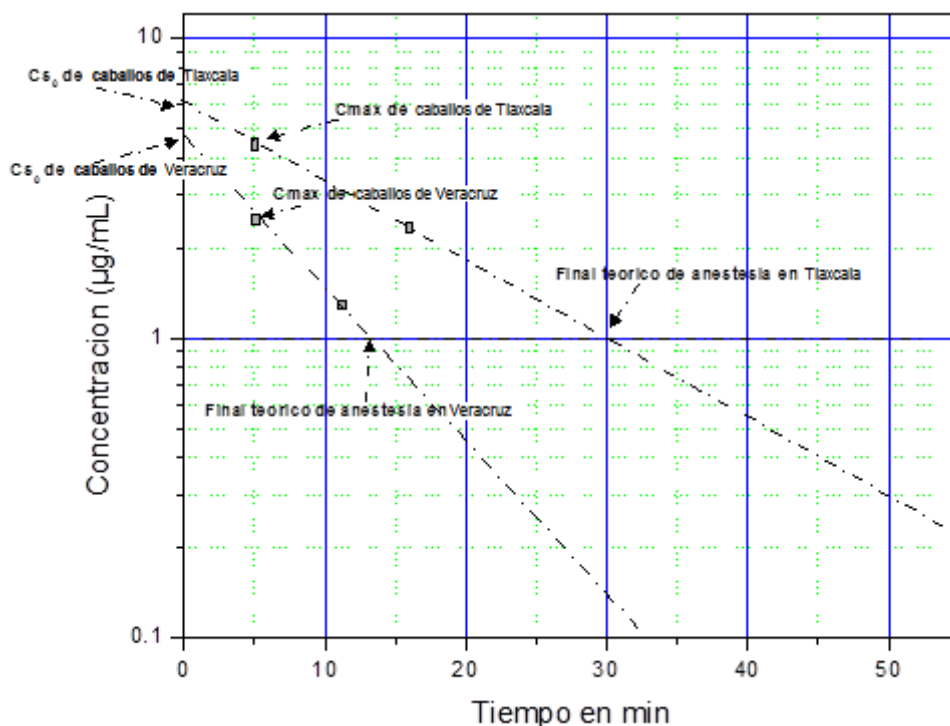
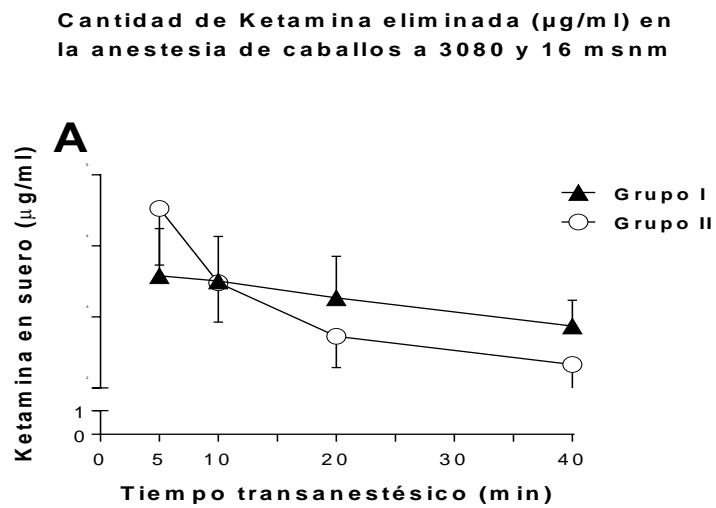


Figura 1. Extrapolación de los datos de C_{max} a C_{s_0} de ketamina en caballos anestesiados del Grupo I en Tlaxcala (3080 msnm) y del Grupo II en Veracruz (16

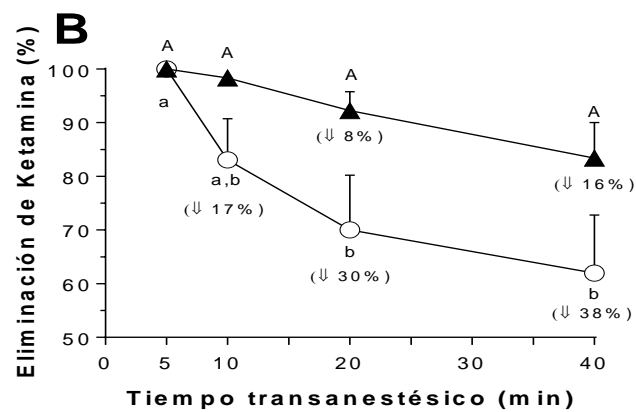
msnm) y su curva de eliminación tomando como variable la $T_{1/2\beta}$ promedio en cada ubicación geográfica.

Figura 2. Eliminación de Ketamina por CLAR en suero sanguíneo de los caballos a 3080 msnm y a 16 msnm de 0 a 40 minutos.



$\bar{X} \pm \text{DS}$
 $p > 0.05$, ANDEVA

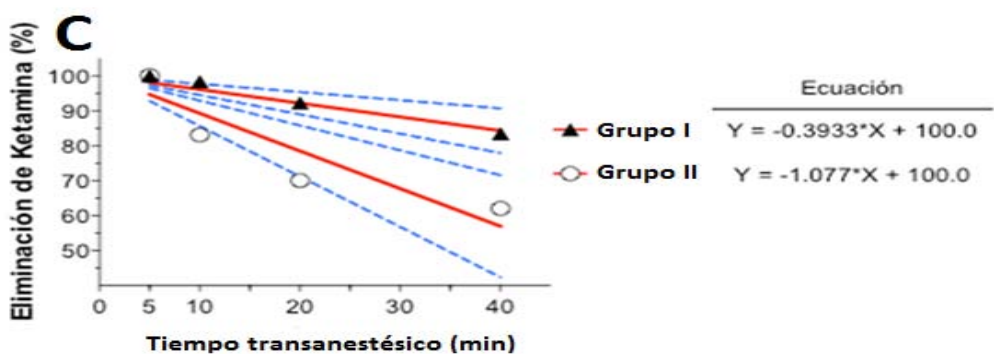
Porcentaje de ketamina eliminada en caballos anestesiados a 3080 y 16 msnm



$\bar{X} \pm \text{DS}$
 $p > 0.05$, ANDEVA

Figura 2. En el ANDEVA de ambos grupos después de la administración del anestésico se consideró que a los 5 minutos postadministración del anestésico fue la concentración máxima del mismo durante la anestesia. Con base en esto se observó que los animales del grupo uno requieren menor cantidad de Ketamina para alcanzar el plano anestésico. A los 10 minutos presentaron el mismo nivel de eliminación transanestésico, posteriormente y hasta finalizar el estudio disminuyen de manera similar; sin embargo en los caballos del grupo II esta eliminación fue mayor, aunque no fue significativa ($p > 0.05$ ANDEVA) (Figura 2 A y 2 B). a,b Diferentes literales entre tiempos para los caballos de Veracruz indican diferencias significativas en el porcentaje de eliminación de Ketamina.

Al no tener diferencias significativas entre grupos para el porcentaje de eliminación de ketamina con el ANDEVA y con el fin de identificar la diferencia de las concentraciones de ketamina entre alturas, se aplicó la prueba de F extra de suma de cuadrados a las pendientes, resultando significativa $p < 0.05$ Figuras 2 C y D.



D Cuadro resumen de los parámetros de ajuste de la regresión lineal del porcentaje de eliminación de Ketamina en caballos de Tlaxcala y de Veracruz

Parámetro	Sitio		Comparación de parámetros **
	Grupo I Tlaxcala	Grupo II Veracruz	
Pendiente	-0.39 ± 0.07 *	-1.07 ± 0.17 *	$p < 0.05$
Intercepto al origen	100	100	

* La pendiente resultó significativamente diferente de 0

** Las pendientes de ambos grupos se compararon mediante la prueba F extra de suma de cuadrados

Figura 2C y 2D. Se realizó una prueba de ajuste Fx suma de cuadrados de la regresión lineal, que es una asociación funcional para comparar las pendientes la cual mostró la disminución de la ketamina sérica por minuto entre el grupos, la cual fue mayor y significativa $P < 0.05$ para el grupo II.

7.2 Edades y pesos

Respecto a las edades y los pesos de la población muestra incluida en este estudio se observó que ésta fue similar en ambos grupos ($p > 0.05$ t student): 9.0 ± 5.3 años para el grupo (Figura 3A) y 7.4 ± 4.9 años para el grupo II; mientras que el peso fue significativamente menor ($p < 0.05$ t de student) en los animales del grupo I en comparación con los del grupo II (Figura 3B).

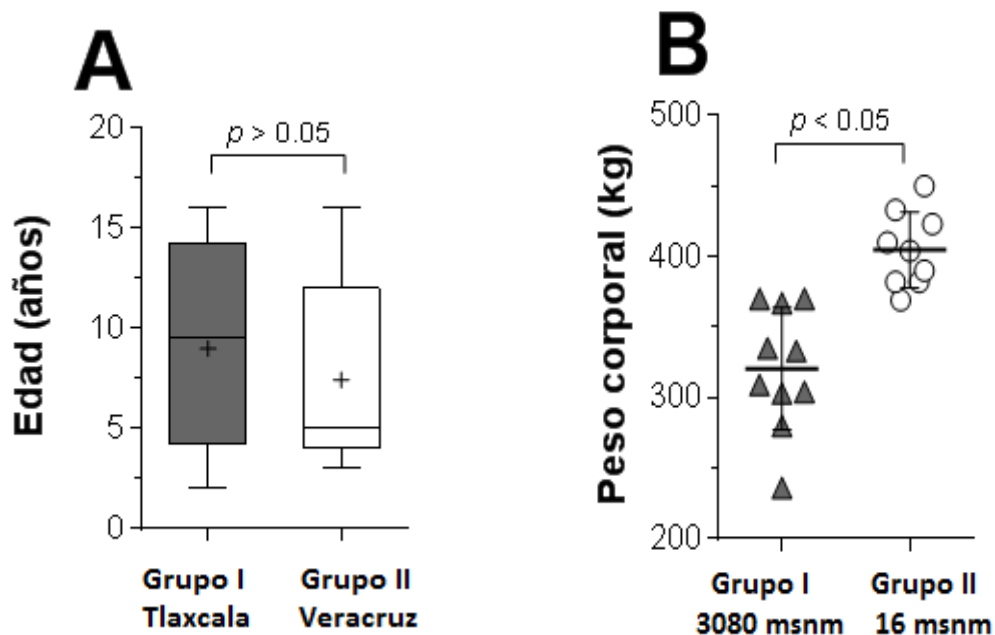


Figura 3 A) Gráfica de caja y alambre de la edad de los caballos y **B)** gráfica de dispersión de pesos de los equinos de ambas alturas. Los grupos se compararon mediante una *t* de student a dos colas para medias independientes.

7.3 Hallazgos de los parámetros cardiorrespiratorios.

Estos se evaluaron previo a la anestesia y cada 5 minutos hasta que concluyó el estudio. Se valoró oximetría de pulso SO_2 , PAM, FC, FR, $T^{\circ}C$, así como la

relación de la PaO₂ y la fracción inspirada de O₂ (Pa/FiO₂). Los parámetros señalan las medias ± la desviación estándar (DE).

7.3.1 Frecuencia cardiaca

En respuesta a la anestesia se presentó una reducción de la frecuencia cardiaca (FC) en los caballos del grupo I. En comparación al registro inicial de la FC (42 ± 3.3 DE lpm= latidos por minuto), a los 15 y 20 minutos (min) durante la anestesia, la FC disminuyó significativamente hasta 34.3 ± 1.4 DE y 34 ± 1.2 DE lpm, respectivamente (Fig. 4A; $p < 0.05$). En los equinos del grupo II no se registraron diferencias estadísticamente significativas de la FC (Fig. 4A; $p > 0.05$). La comparación entre ambos grupos nos indicó que la FC fue similar ($p > 0.05$) en cada tiempo para los caballos de ambas altitudes.

7.3.2 Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria (FR) resultó similar a lo largo del experimento para los equinos del grupo I ($p > 0.05$), en el grupo II se presentó una reducción en esta variable a los 5 min (Fig. 4B; $p < 0.05$). De ésta forma, la comparación entre grupos demostró diferencias significativas ($p < 0.05$) a los 5 minutos durante la anestesia.

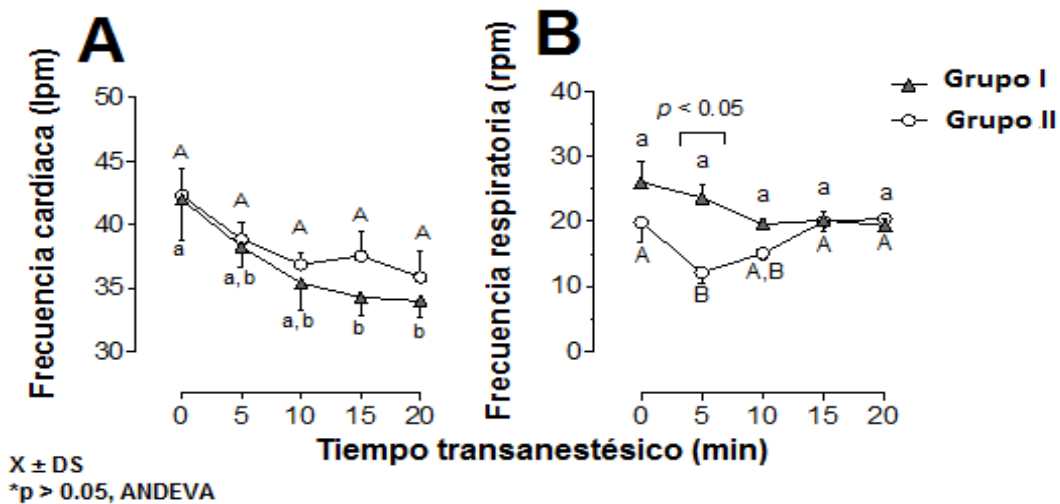


Figura 4.A Grafica de puntos y líneas de la frecuencia cardíaca (FC) en caballos nativos de 3080 y 16 msnm, anestesiados con Ketamina y evaluados cada 5

minutos. Los puntos experimentales se compararon mediante ANDEVA de medidas repetidas seguida de la prueba de comparación múltiple de Tukey para los diferentes tiempos. a,b Diferentes literales entre tiempos para Tlaxcala indica diferencias significativas.

Figura 4.B Grafica de puntos y líneas de la frecuencia respiratoria (FR) en caballos anestesiados con Ketamina a 3080 y 16 msnm. La cuál fue evaluada cada 5 minutos. Los puntos experimentales se compararon mediante ANDEVA de medidas repetidas seguida de la prueba de comparación múltiple de Tukey para los distintos tiempos. A,B Diferentes literales entre tiempos para Veracruz indica diferencias significativas.

7.4 Saturación de Oxígeno por pulsioximetría (SO₂), gasometría arterial (SaO₂) y Presión arterial de Oxígeno PaO₂.

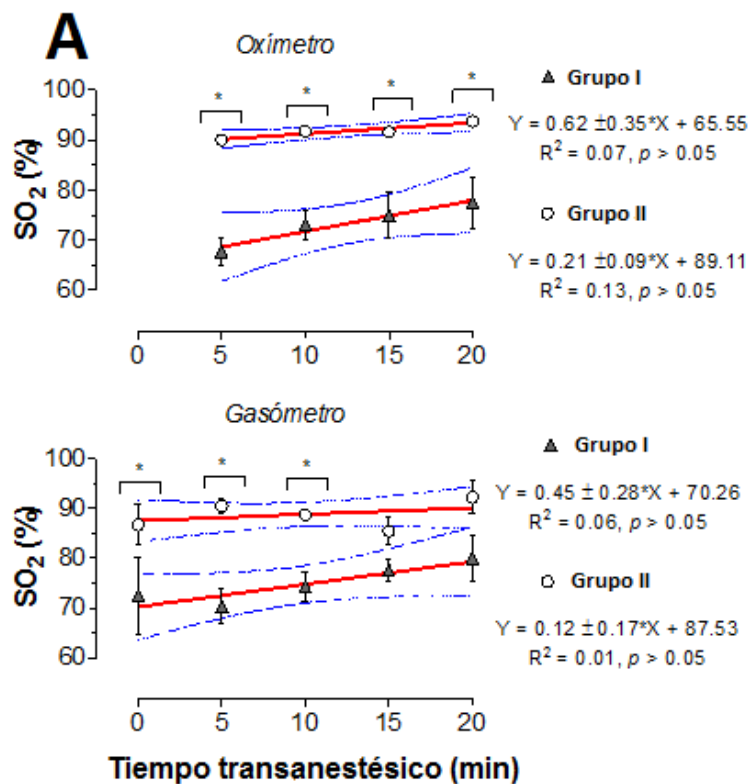
Cuando se utilizó el pulsioxímetro como instrumento de medición de la saturación de oxígeno (SO₂), los valores resultaron diferentes ($p < 0.05$) en cada período entre los caballos de ambos grupos (Fig. 5A, panel superior). A los 5 min durante la anestesia, los valores de SO₂ fueron de 67.7 ± 2.7 y 90.1 ± 1.2 % para el grupo I y II respectivamente. Mientras que a los 20 min durante la anestesia los valores para los caballos del grupo I y grupo II correspondieron a 77.5 ± 5.0 y 93.7 ± 0.9 %, respectivamente. De forma contrastante, la medición con el gasómetro únicamente demostró la existencia de diferencias entre grupos antes de la anestesia y a los 5 y 10 min en la anestesia (Fig. 5A, panel inferior). Al final de la anestesia (20 min) los ambos grupos tuvieron valores de SaO₂ correspondientes a 80.0 ± 4.7 y 92.2 ± 3.2 %, respectivamente, los cuales fueron similares ($p > 0.05$).

Adicionalmente, con la intención de demostrar si los valores de SO₂ cambiaron a lo largo del tiempo, se realizó un ajuste lineal para los puntos experimentales medidos con ambas técnicas (pulsioxímetro y gasómetro). Los resultados fueron consistentes entre ambas mediciones y demostraron en general, una pendiente no significativa y valores del coeficiente de determinación bajos y no significativos

dentro del modelo. Con lo cual se concluyó que los valores se conservaron similares durante el tiempo de la anestesia (Fig. 5A; $p > 0.05$).

La PO_2 de los caballos de Veracruz resultó más elevada ($p < 0.05$) previa a la inducción de la anestesia (0 min) y después, tanto al inicio como al final del período anestésico (5 y 20 min, respectivamente).

A pesar de las diferencias encontradas, el tiempo de la anestesia no afectó los valores de PaO_2 medidos en los caballos de cada grupo. Ya que no se detectaron diferencias significativas a lo largo del tiempo. De hecho, al observar la PaO_2 en los caballos provenientes de Tlaxcala, se aprecia la poca variabilidad que mostraron los valores durante el experimento (Fig. 5B).



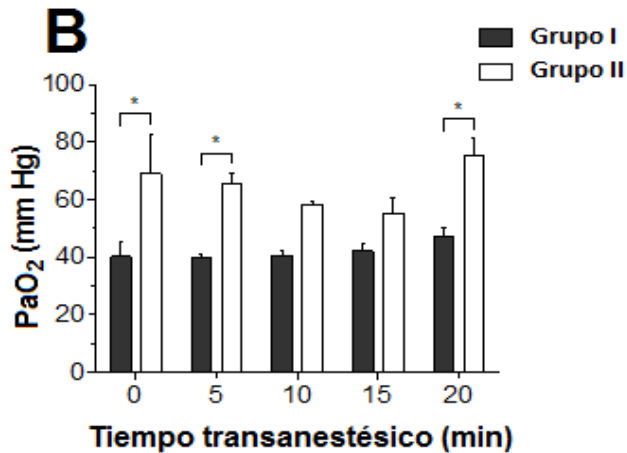


Figura 5. A (superior e inferior) Graficas de puntos y líneas de la SO_2 y B) grafica de barras de la PaO_2 (gasometría) de caballos grupo I y II anestesiados con Ketamina y evaluados a diferentes tiempos de la anestesia. En 5A se presentan los valores obtenidos mediante pulsioxímetro (panel superior) y gasómetro (panel inferior), así como sus correspondientes ajustes lineales con la intención de comparar la existencia de un incremento a lo largo del tiempo. Se presentan los parámetros de ajuste de cada modelo. Los puntos experimentales se compararon mediante ANDEVA de dos vías seguida de la prueba de comparación múltiple de Tukey. * Indica diferencias significativas entre grupos en cada tiempo evaluado a un nivel de $p < 0.05$.

7.5 Presión arterial de bióxido de carbono y bicarbonato

Los valores de $PaCO_2$ y HCO_3 no cambiaron a lo largo del tiempo de evaluación para los caballos de cada grupo. De hecho, la comparación entre grupos demostró que en el tiempo de la anestesia no se produjeron cambios en éstas variables fisiológicas (Fig. 6; $p > 0.05$).

Gráficas de PaCO₂ y %HCO₃⁻ en caballos anestesiados con Ketamina a 3080 y 16 msnm

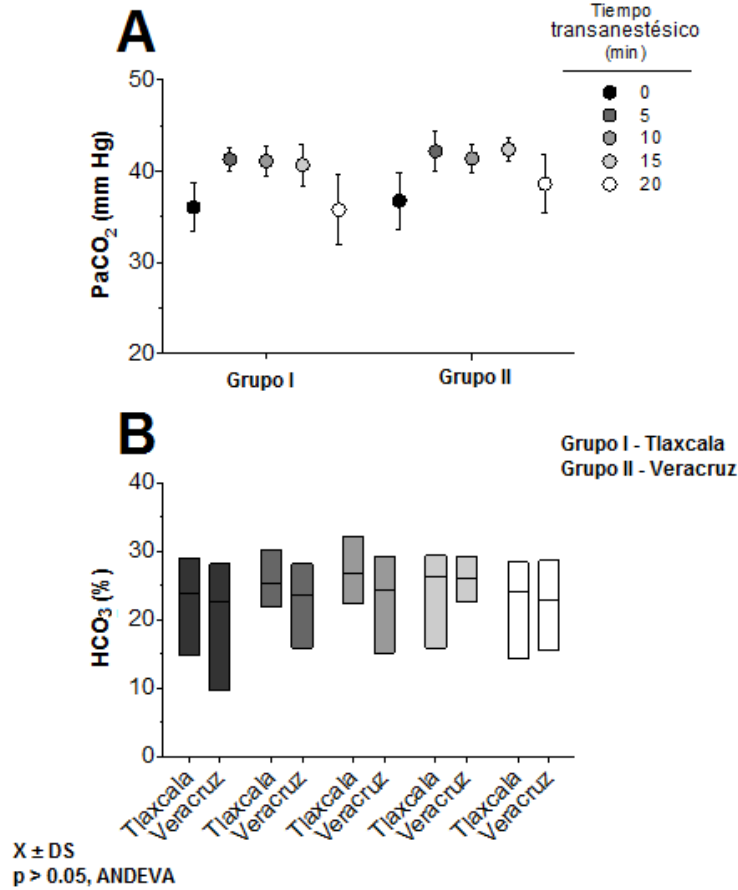


Figura 6. A) Gráfica de puntos de la Presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) y B) barras flotantes que muestran los valores mínimos y máximos del porcentaje de Bicarbonato (%HCO₃⁻) medido en caballos provenientes de Tlaxcala y Veracruz anestesiados con Ketamina y evaluados a diferentes tiempos de la anestesia. Los puntos experimentales se compararon mediante ANDEVA de medidas repetidas. No se detectaron diferencias significativas entre grupos y dentro de los tiempos evaluados en cada grupo.

7.6 Presión Arterial Media

Se observó que al comparar entre grupos la presión arterial medial (PAM), en ambos se mantiene dentro de los rangos normales y sin ninguna diferencia importante (p > 0.05 ANDEVA); sin embargo al iniciar la anestesia esta se

incrementó en los equinos del grupo I y disminuye en los 10 y 15 minutos, para recuperarse al 20. En contraste los del grupo II estos disminuyen al inicio de la anestesia y retornan a sus valores basales a partir de los 10 minutos transanestesia y así se mantuvieron durante todo el estudio.

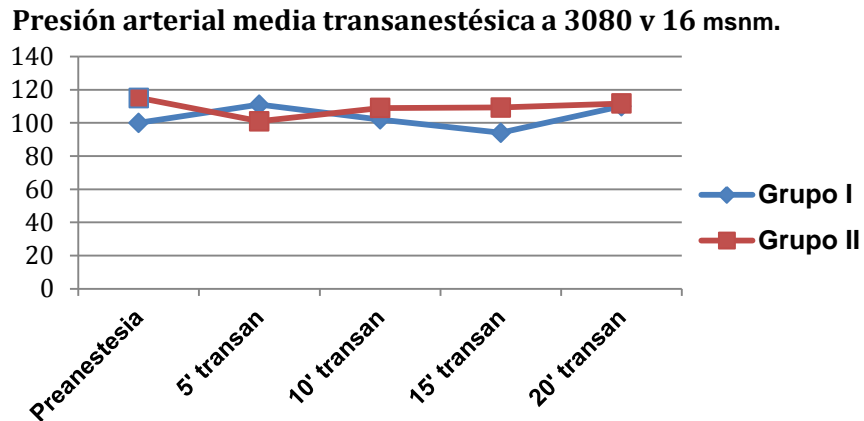


Figura 7. Gráfica que registra la PAM (diastólica-sistólica) en equinos anestesiados con Ketamina a 3080 y 16 msnm. $P > 0.05$.

7.7 Tiempo efectivo de anestesia, primer movimiento y de pie

En las gráficas de las figuras 8 A se observa que no existe una diferencia significativa en el tiempo al primer movimiento $P > 0.05$ pero si existe significancia en el tiempo de incorporación entre ambos grupos $P < 0.05$.

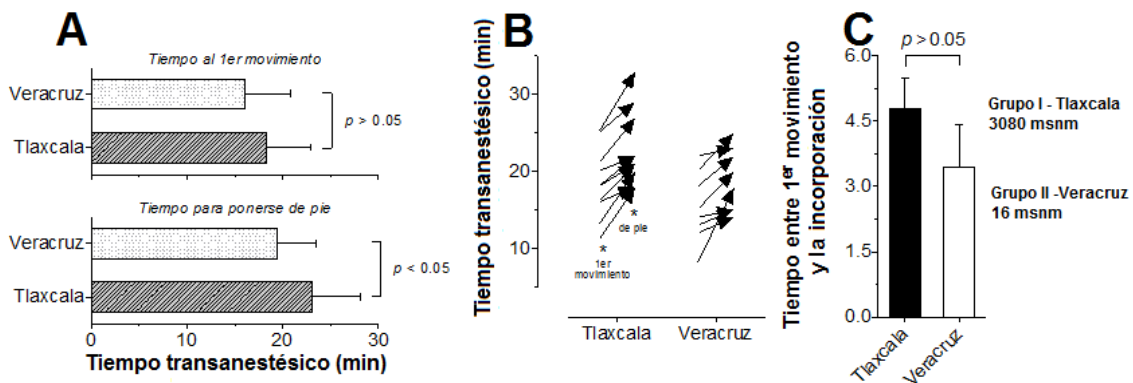


Figura 8. A) Graficas de barras del tiempo registrado al primer movimiento y la cuadripedestación. B) graficas antes-después de los valores individuales de los caballos de cada grupo y C) graficas de barras del tiempo transcurrido entre el

primer movimiento y la puesta de pie en equinos a 3080 y 16 msnm anestesiados con Ketamina. Los grupos se compararon mediante una prueba *t* de student a dos colas para medias independientes. En B, las flechas indican la dirección del cambio y la magnitud del cambio. Nótese la mayor variabilidad de los animales provenientes de mayor altitud.

7.8 Correlación entre tiempo anestésico y constantes fisiológicas orgánicas entre grupos.

Los resultados del análisis de correlación lineal entre el tiempo de anestesia y las variables fisiológicas, así como los gases sanguíneos para los caballos del grupo I (3080 msnm) y grupo II (16 msnm) se presentan en las Figuras 9 y 10, respectivamente.

En ambos grupos de caballos la frecuencia cardíaca (Fig. 9A y 10A) presentó una correlación negativa y significativa con respecto al tiempo de anestesia ($r=-0.9$ y -0.98 para grupo I Tlaxcala y grupo II Veracruz, respectivamente). En contraste, la frecuencia respiratoria únicamente presentó una asociación positiva y significativa para los caballos provenientes del grupo II ($r=0.7$, Fig. 9B), lo que indicó que con el paso del tiempo la frecuencia cardíaca disminuyó mientras que la frecuencia respiratoria aumentó en éste grupo de caballos. Es importante observar que al inicio del tiempo post-anestesia (5 min), los caballos del grupo I (Fig. 9B) presentaron una frecuencia respiratoria mayor con respecto al grupo del grupo II. No obstante, a pesar de ésta diferencia los caballos del grupo I finalizaron el experimento con una frecuencia respiratoria menor que los caballos provenientes de Veracruz.

Por otra parte, aunque en los sujetos muestra del grupo I y grupo II la temperatura corporal no se correlacionó significativamente con el tiempo de anestesia (Fig. 9C y 10C, respectivamente; $p> 0.05$), en ambos grupos se presentó una reducción gradual de la temperatura corporal con el paso del tiempo.

Resulta interesante el comportamiento que presentó la SO_2 medida mediante oxímetro y gasómetro en ambos grupos de caballos. En particular, la SO_2 medido con oxímetro presentó un incremento en correspondencia con el tiempo de anestesia para los caballos del grupo II (Fig. 9D, $r=0.9$; $p < 0.05$), mientras que en grupo I estos valores se conservaron sin cambios (Fig. 9D, $r=-0.15$; $p > 0.05$). De forma contrastante, la medición de la PaO_2 con gasómetro indicó que para los caballos del grupo I el porcentaje del gas se incrementó de forma lineal con el tiempo de anestesia (Fig. 9E, $r = 0.93$; $p < 0.05$). Por el contrario, en los caballos del grupo II se presentó una reducción de la SO_2 entre los primeros 5-15 minutos post-anestesia para finalmente incrementarse a los 20 minutos, razón por la cual no se encontró una asociación (Fig. 9E $r = 0.34$; $p > 0.05$). Resultados cuantitativamente similares a las del gasómetro se encontraron en la asociación entre el tiempo y la PaO_2 expresada en mmHg (Fig. 9F y 10F para Tlaxcala grupo I y Veracruz grupo II, respectivamente). Además, resulta interesante observar las diferencias entre los valores del % de saturación inicial entre ambos grupos de caballos; los del grupo II presentaron valores más altos y dicho resultado fue independiente del método de medición.

Finalmente, el % de HCO_3^- se correlacionó positivamente con el tiempo post-anestesia ($r=0.9$ y 0.98 ; $p < 0.05$) para los caballos de ambos grupos (Fig. 9G y 10G para grupo I y grupo II, respectivamente), mientras que la medición de $PaCO_2$ no presentó asociación con el tiempo en ambas altitudes ($r=0.24$ y 0.3 , $p > 0.05$; Fig. 9H y 10H).

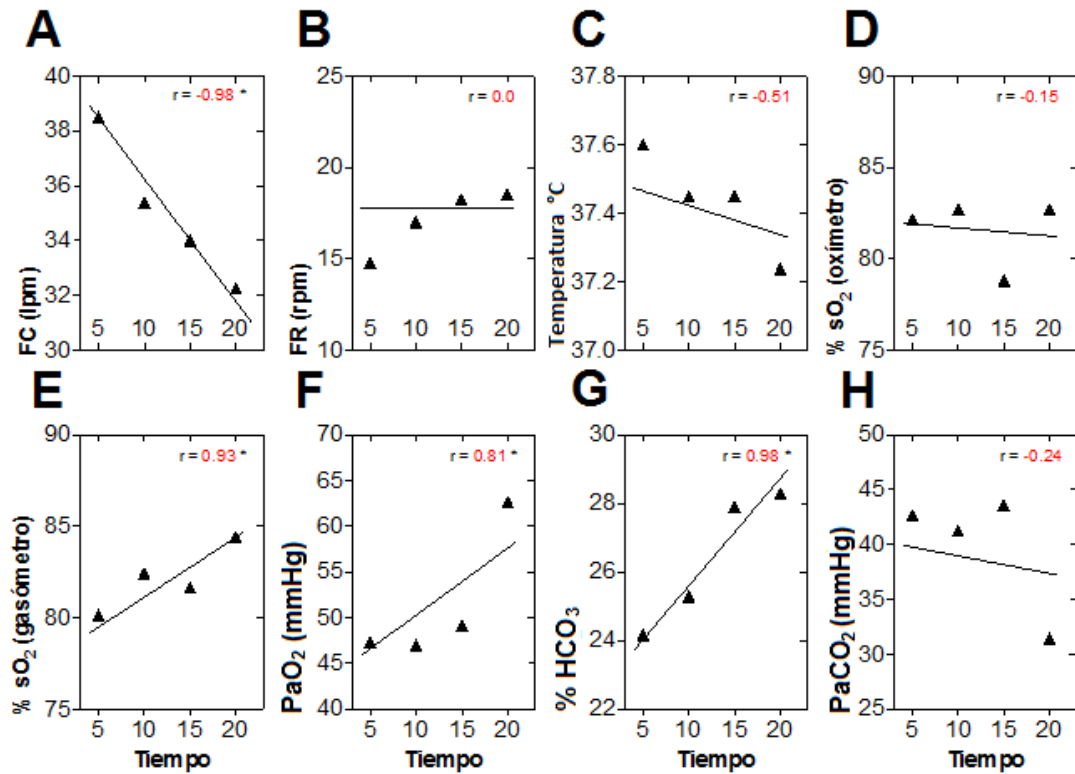


Figura 9. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el tiempo de anestesia en caballos del grupo I (3080 msnm). Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre las variables. Adicionalmente se ajustó una línea de tendencia para facilitar la visualización y comparación de los resultados. * Indica que el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) resultó significativo al nivel de $p < 0.05$.

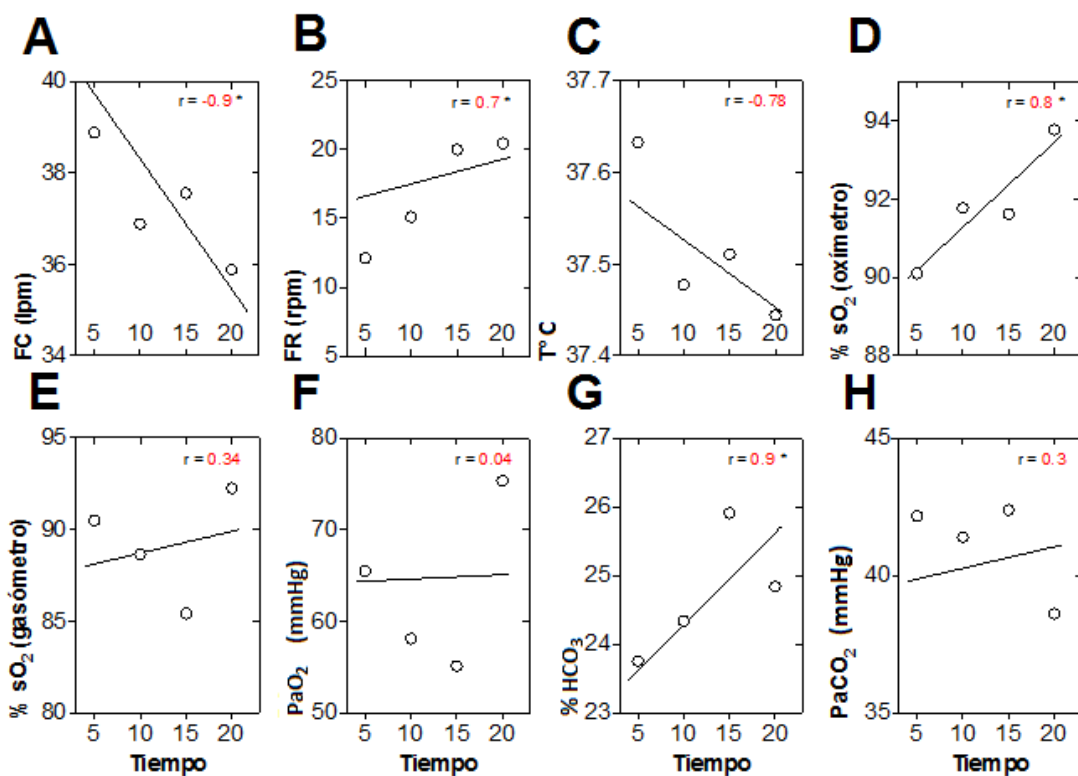


Figura 10. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre las constantes fisiológicas orgánicas y el tiempo de anestesia en caballos del grupo II (16 msnm). Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre las variables. Adicionalmente se ajustó una línea de tendencia para facilitar la visualización y comparación de los resultados. * Indica que el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) resultó significativo al nivel de $p < 0.05$.

7.8.1 Correlación entre el porcentaje de eliminación de Ketamina y las constantes fisiológicas entre grupos.

Se realizó un análisis de correlación lineal entre el porcentaje de eliminación de ketamina y las variables fisiológicas orgánicas, así como los gases sanguíneos con el objetivo de analizar la relación entre la eliminación del anestésico y el cambio en los parámetros vitales de los equinos anestesiados nativos a 3080 y 16 msnm. Los resultados se resumen en las Figuras 11 y 12 para cada localidad.

En general los caballos de ambos grupos presentaron comportamientos cuantitativamente similares en las variables FC y FR: correlación negativa entre la disminución de ketamina y los latidos por minuto, $r=-0.98$ para grupo I (Fig. 11A) y -0.85 para grupo II (Fig. 12A); asociación positiva de $r=0.9$ y 0.97 entre la eliminación de ketamina y el número de respiraciones por minuto para grupo I (Fig. 11B) y grupo II (Fig. 12B), respectivamente. Adicionalmente, en ambos grupos se registró un descenso en la temperatura corporal conforme la ketamina se eliminó del torrente sanguíneo ($r=-0.94$ grupo I y $r=-0.87$ grupo II, Fig. 11C y 12C, respectivamente).

Por otra parte la PaO_2 fue dependiente de la localidad y de la técnica de medición. De esta forma en los caballos del grupo I la PO_2 medida con pulsioxímetro no se asoció con la eliminación del anestésico (Fig. 11D). Por el contrario, para los caballos del grupo II, al ser eliminada la ketamina se presentó un incremento en la SO_2 cuando se utilizó el oxímetro (Fig. 12D).

En claro contraste, cuando se utilizó el gasómetro entonces el comportamiento de la PaO_2 se invirtió con respecto a los resultados del pulsioxímetro; correlación positiva en el grupo I ($r=0.8$, $p < 0.05$; Fig. 11E) y sin asociación para grupo II ($r=0.05$, $p > 0.05$; Fig. 12E). Además, los valores de PaO_2 fueron similares a los del gasómetro en ambos grupos (Fig. 11F y 12F para 3080 y 16 msnm, respectivamente).

Por último, en los equinos muestra del grupo I (Fig. 11G y 12H) y grupo II (Fig. 12G y 12H) los valores de % HCO_2 y la $PaCO_2$ se asociaron de forma positiva y negativa, respectivamente, con la eliminación de la ketamina.

Nótese que en ambos grupos de caballos los resultados fueron similares, esto a pesar de que en el grupo II (Veracruz) los caballos presentaron porcentajes de eliminación de ketamina significativamente mayores con respecto a los caballos del grupo I (Tlaxcala) (Fig. 2B).

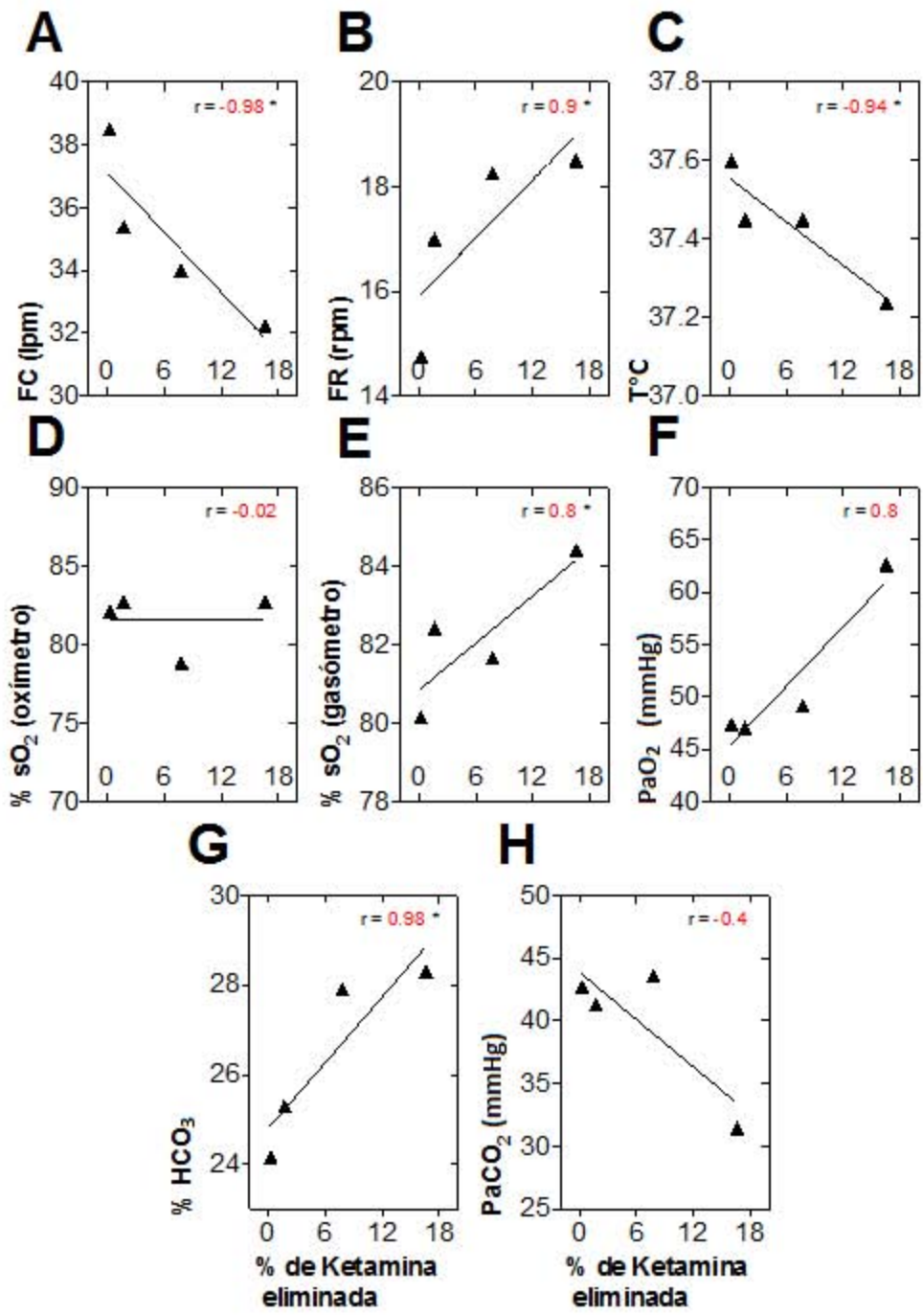


Figura 11. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre el porcentaje de ketamina eliminada y las constantes fisiológicas orgánicas en caballos del grupo I (3080 msnm). Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre

las variables. Adicionalmente se ajustó una línea de tendencia para facilitar la visualización y comparación de los resultados. * Indica que el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) resultó significativo al nivel de $p < 0.05$.

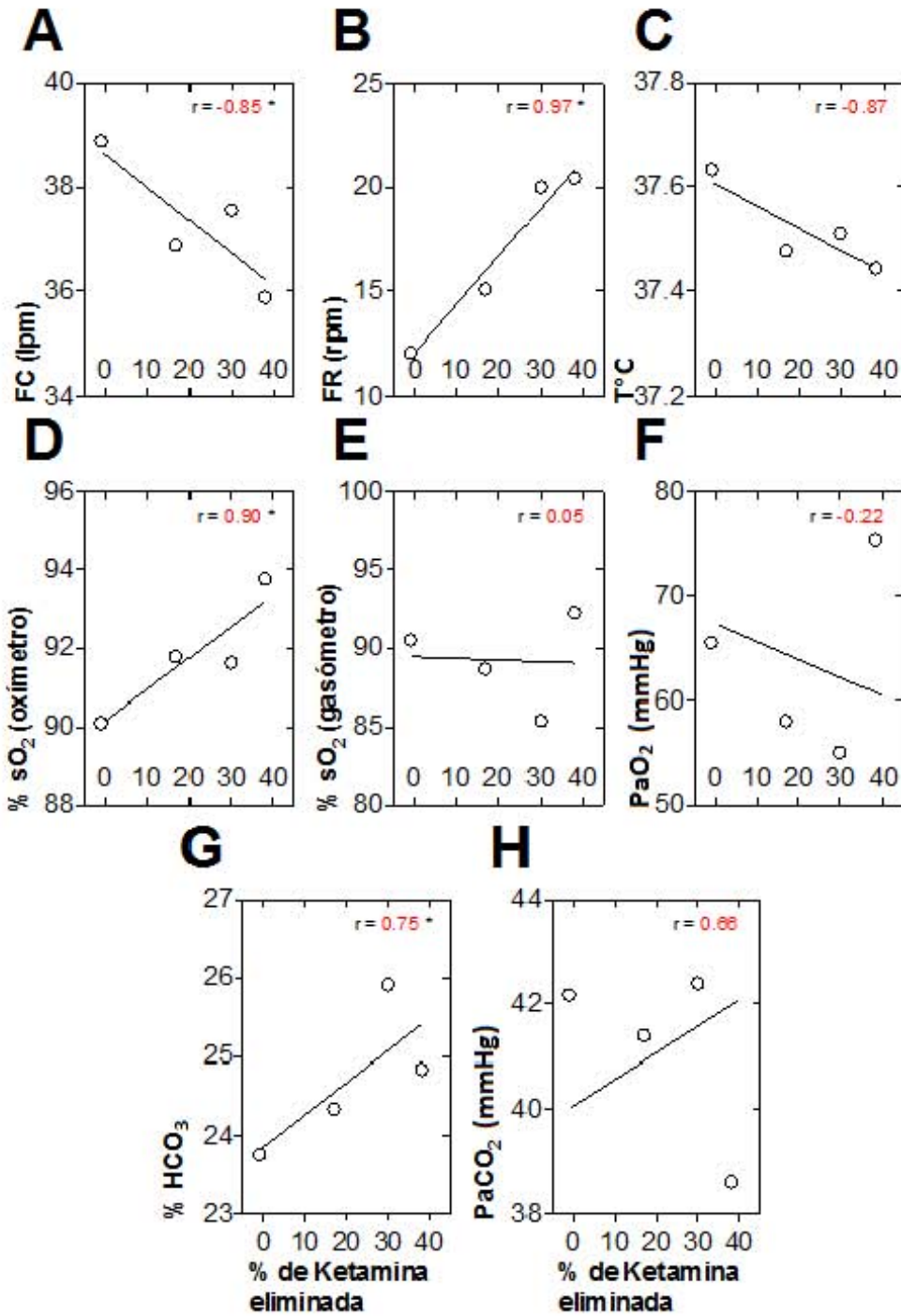


Figura 12. Graficas de dispersión de puntos de la relación entre el porcentaje de ketamina eliminada y las constantes fisiológicas orgánicas en equinos del grupo II (16 msnm). Se realizó un análisis de correlación lineal simple de Pearson entre las

variables. Adicionalmente se ajustó una línea de tendencia para facilitar la visualización y comparación de los resultados.

* Indica que el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) resultó significativo al nivel de $p < 0.05$.

Al momento de hacer la correlación entre el % de eliminación de la ketamina y los parámetros fisiológicos resulto como sigue: en la saturación de oxígeno (oxímetro) para grupo I se obtuvo $r = -0.02$ y en grupo II $r = 0.9$; al medir este parámetro con el gasómetro en grupo I se observó $r = 0.8$ y en grupo II $r = 0.05$, con incremento del porcentaje de eliminación entre 0 y 30 minutos y descenso entre 30 y 40 minutos. En la PaO_2 grupo I $r = 0.8$ y en grupo II $r = -0.22$; la diferencia de la $r =$ en grupo I es de $r = 0.98$ y para grupo II $r = 0.75$; el comportamiento del $PaCO_2$ fue el mismo a 3080 y a 16 msnml igual que el bicarbonato.

7.9 Ajuste de la relación PaO_2/FiO_2 a la presión barométrica- PaO_2/FiO_2

Se realizó la fórmula para ajustar la PaO_2 y calcular la fracción inspirada de oxígeno FiO_2 según los cambios de presión barométrica, para calcular la PiO_2 en las vías aéreas superiores se utiliza la siguiente fórmula: $PiO_2 = (P \text{ atmosférica} - P \text{ vapor de } H_2O) \times FiO_2$ y la PAO_2 se calcula mediante la ecuación de gas alveolar: $PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2$. Se obtuvieron las medias de cada altitud a los diferentes tiempos de muestreo mediante el programa estadístico SPSS graficando los valores obtenidos. (Montes de Oca et al, 2010).

Cuadro 3. PaO_2 mmHg ajustada bajo la fórmula de la variación en la presión barométrica, se señala el error estándar obtenido.

PaO_2 mmHg				
Tiempo	Grupo I	EE	Grupo II	EE
Basal 0'	61	8	103	4
5'	55	6	96	3
10'	54	6	97	2
15'	56	7	96	2
20'	56	5	101	4

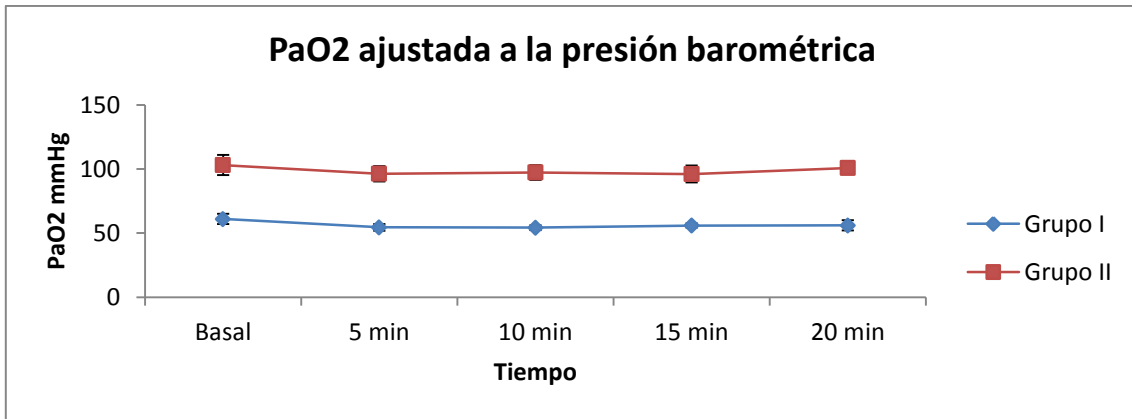


Figura 13 (A) Muestra las medias de la presión arterial de oxígeno ajustada a la presión barométrica de cada lugar según el tiempo del muestreo.

Cuadro 4. PaFiO₂ mmHg ajustada bajo la fórmula de la variación en la presión barométrica, se señala el error estándar obtenido.

PaFiO ₂ mmHg				
Tiempo	Grupo I	EE	Grupo II	EE
Basal 0'	291	38	491	19
5'	260	29	459	13
10'	258	28	464	9
15'	267	32	458	8
20'	267	23	480	19

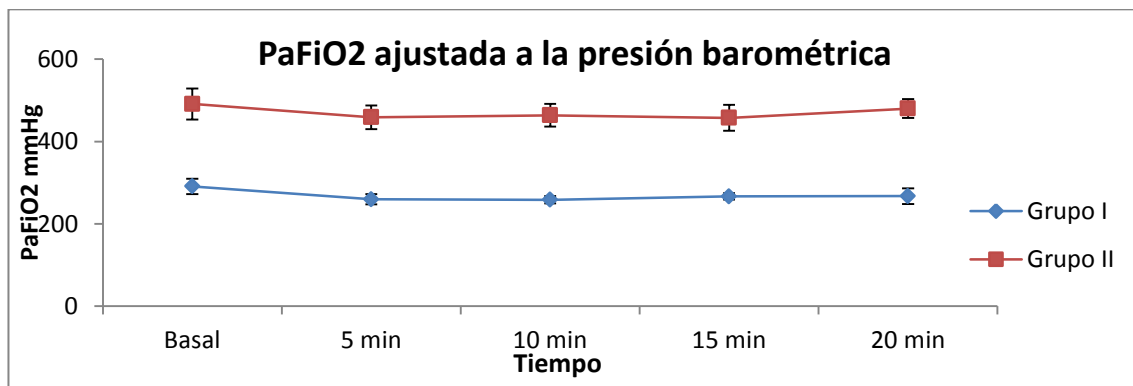


Figura 13 (B) Muestra las medias de la PaO₂ según la FiO₂ ajustada a la presión barométrica de cada lugar según el tiempo del muestreo.

8. Discusión

Es reconocido que el caballo es una de las especies más desafiantes para anestesiarse por sus características anatómicas, lo cual lo hace más susceptible para presentar mayores complicaciones antes, durante y después de la anestesia.

8.1 Pruebas hematológicas

Con respecto a los exámenes de laboratorio, en este estudio se observó que aunque se encontraban dentro de los rangos de referencia (Castillo et al, 2006), los animales del grupo I mostraron niveles más altos de eritrocitos, hemoglobina y bicarbonato, posiblemente porque presentaron una hipoxemia hipobárica, la cual es un fenómeno que se presenta en las alturas mayores a 2500 msnm y consiste en que se presente una menor inspiración de O₂ por disminución de la presión barométrica y menor disposición de presión parcial de oxígeno (PO₂) aunque sea igual cantidad del mismo que contiene el aire de las alturas que a nivel del mar (Moore et al, 1998); por esta razón como un mecanismo de defensa para mejorar su oxigenación, los caballos de Tlaxcala que viven a 3080 msnm incrementaron el número de eritrocitos, hemoglobina y porcentaje de HCO₃. Estos hallazgos coinciden con lo descrito en humanos (Colonel, 2002; Winslow, 2007). También coinciden con lo reportado por (Weber, 2007) quien al estudiar la adaptación de la Hb en los vertebrados en la altitud observó que este se eleva y concluye que la capacidad de los animales para sobrevivir y realizar actividad física aeróbica (volar, escapar de los depredadores, etc.) bajo extrema hipoxia de altitud depende de una serie de adaptaciones en las condiciones de funcionamiento microambientales de los eritrocitos, hemoglobina, eficacia de los órganos que realizan el intercambio gaseoso y la circulación (corazón, vascular arterial y sistemas capilares). De los estudios realizados en caballos a diferentes alturas hay resultados contradictorios y se han realizado evaluando a estos animales con la realización de ejercicio relacionando incrementos eritrocitarios con la contracción esplénica por demanda de ejercicio o por situaciones de estrés donde las catecolaminas liberan los glóbulos rojos. (Wickler, 2000). Cabe señalar que los

equinos de este estudio fueron muestreados en condiciones libres de estrés o ejercicio y se encuentran perfectamente aclimatados a su origen.

La menor PaO₂ arterial observada en los animales del grupo I, fue resultado de un proceso de adaptación que muestran los humanos y animales que habitan en las alturas como lo describió (Ostadal et al, 2007, Guyton-Hall 1998). La PaO₂ disminuida también puede ocurrir como resultado de las bajas presiones inspiradas de O₂, por ejemplo en las grandes alturas recordando que la disminución de O₂ a grandes alturas es consecuencia de la disminución de la presión atmosférica y no de la concentración del gas. Aunado a la baja que provoca el protocolo anestésico.

8.2 Comportamiento anestésico

Este estudio tuvo una única dosificación según el peso del animal a una dosis estándar 2.2 mg/kg/ peso corporal, utilizando clorhidrato de Ketamina, Anesket® en su presentación de 1g en 10 ml. Antes de anestesiarse a los caballos se procuró que los mismos estuvieran en un ambiente tranquilo.

Durante la inducción en los 19 caballos anestesiados se tomó como parámetro los grados de inducción del I al V así como de recuperación.

La inducción anestésica en general para los 19 caballos anestesiados fue de grado V (Inducción suave con buena relajación muscular) para 16 equinos y grado IV (Transición suave a decúbito lateral con pocos movimientos de miembros o faciales) para los 3 restantes. Reafirmando que las inducciones son rápidas y suaves y las recuperaciones satisfactorias como lo ha señalado la literatura (Muir et al, 1977; Matthews et al, 1991, Mama et al, 2004).

Durante el mantenimiento o etapa transanestésica 3 caballos del grupo II tuvieron vocalizaciones, según las observaciones en 5 de los caballos de dicho sitio se percibió un plano anestésico a menor profundidad comparado con los del grupo I; 2 ejemplares mostraron patrón de apnea respiratoria característica de la Ketamina en el grupo I y 1 caballo en el grupo II.

Durante la recuperación de igual manera los grados se mantuvieron entre el 5 (Esfuerzo único coordinado para levantarse con ligera o ninguna ataxia) y grado 4 (Único intento para levantarse con ligera ataxia), (Mama et. al. 1992) **Ver anexo 2**

Debido a la acción disociativa de la Ketamina resulta complicada la medición de la profundidad anestésica, ya que los reflejos de protección como el palpebral, faríngeo y anal no son abatibles por el efecto de la ketamina y estuvieron presentes en todos los equinos de este estudio. Cuando el paciente entra en estado de catalepsia abre los ojos y fija la mirada ocurriendo un nistagmo horizontal o vertical, (Domino, 1965) en la presente investigación un 80% presentaron nistagmo ocular, posteriormente se observa midriasis y lagrimeo. Sin embargo se requiere experiencia suficiente para medir de manera subjetiva la profundidad anestésica (García et al, 2002).

8.3 Enantiómeros

Son isoformas estructurales y quirales (Navarro et al, 2012) pertenecen a un grupo de moléculas que tienen la misma cantidad de átomos enlazados de la misma forma pero con diferente distribución espacial también llamados estereoisómeros. La producción de la ketamina como anestésico comercial es un racemato S(+)*levógira* y R(-) *dextrógira* (White 1980). En equinos se administra en forma racémica como se hizo en este estudio, se ha comprobado que existen potenciales ventajas de usar enantiómeros puros respecto a la mezcla racémica ya que esto brinda un perfil farmacocinético menos complejo y más selectivo, un mayor índice terapéutico, farmacocinética más simple que evita interacciones negativas con otros fármacos, lamentablemente la encontramos solo en Europa (Errando 2002) la cuál utilizan para sedación vía rectal en infantes. (White et al, 1985). La forma racémica puede ser un factor para el efecto del mecanismo de acción ya que no sabemos de manera certera que cantidad de isómeros tiene de uno o de otro ya que de esto dependería también si el fármaco nos muestra mayores efectos deseables o indeseables con dicho fármaco.

8.4 Farmacocinética de la ketamina en ambos grupos de estudio

La distribución de la ketamina cuando entra al organismo y circula por el torrente sanguíneo mediante un sistema de tres compartimentos, es altamente hidrosoluble además de su alta liposolubilidad lo cual ayuda a su difusión; éste fue el proceso que se identificó en este estudio y así se mostró, que es en el suero sanguíneo dónde aparece para su distribución derivado de su unión a las proteínas. En los caballos del grupo II se encontró en concentración más baja debido a una eliminación más rápida 38%, asociado a la mayor capacidad del sistema de oxigenación y por consecuencia mayor oxidación por parte de las isoenzimas P-450 en comparación con los caballos del grupo I dónde en el mismo minuto se había eliminado 16%. La Ketamina se une de 40-60% a proteínas plasmáticas posterior a su administración endovenosa distribuyéndose rápidamente a los tejidos altamente perfundidos (Kaka et al, 1979).

La ketamina disminuye velozmente su concentración sérica debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente en cerebro, es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos oxidativos vía citocromo P-450 en hígado y pulmón (Schmitz et al, 2008), específicamente el CYP2B6 (Peters et al 2012), por un proceso de N-demetilación para formar norketamina (metabolito I) la cual se hidroxila formándose compuestos como la hidroxinorketamina (metabolito II) la cual puede conjugarse con ácido glucurónico para ser más hidrosoluble y excretarse en la orina (Chang et. al. 1965; Livingston-Waterman 1978).

Existen 2 farmacocinéticas previas de la ketamina en equinos realizadas ambas obtenidas mediante cromatografía de gases, las cuales tienen variantes en cuanto a los parámetros cinéticos dónde la vida media ($T_{1/2}$) de eliminación es de 1 hora y se necesita que haya 1.15 $\mu\text{g/ml}$ para obtener la recumbencia esternal (Kaka et. al. 1978). En caso del presente estudio se encontró que la vida media de la ketamina en el suero de los caballos de Tlaxcala fue de 11.04 min y en Veracruz fue de 5.9 min realizado con CLAR.

8.4.1 Hipoxia y actividad del citocromo P-450

La hipoxia puede resultar un elemento clave en la farmacocinética de la Ketamina ya que como se pudo observar, el grupo I (3080 msnm) presentó cantidades de oxígeno mucho menores y estudios recientes muestran que la hipoxia tiene efectos sobre la cantidad y la actividad de diversas isoenzimas del citocromo P450 entre ellas el CYP2B6 encargado del metabolismo de la Ketamina, en consecuencia se ha encontrado una biotransformación y eliminación más lenta a determinados fármacos en estados de hipoxia. (Du Soich et al, 2011; Fradette et al, 2004; Jürgens et al, 2002)

En la actualidad se ha observado que la concentración de oxígeno afecta el metabolismo y la toxicidad de diversos fármacos. Existe investigación disponible sobre los efectos de la hipoxia en las principales vías del metabolismo de drogas, incluyendo la oxidación (es decir, por los citocromos P-450, NAD + deshidrogenasas dependientes, y de la monoamino oxidasa), glucuronidación, sulfatación, la conjugación de glutatión, glicina conjugación, y la acetilación. Algunas vías son esencialmente independientes de la concentración de O₂ mientras que otros son altamente dependientes de O₂ (Jones et al, 1989).

La mayoría de las vías principales de metabolismo hepático de fármacos dependen del O₂. Las oxidasas de función mixta utilizan el oxígeno directamente como un sustrato (Meunier et al, 2004), mientras que muchos otros sistemas enzimáticos son indirectamente dependientes de oxígeno para la generación de co-factores esenciales, tales como NAD + y ATP. Estudios in vitro muestran que muchas de estas reacciones dependientes de oxígeno se han deteriorado por reducciones relativamente menores en el suministro de O₂ (Angus et al, 1990).

En el presente estudio se observó diferencia entre la duración anestésica y la cantidad de oxígeno lo cual puede ser indicativo de las variantes del tiempo anestésico pero no hay que olvidar que la cantidad de isoenzimas P-450 también

pueden ser variables entre cada individuo por genética, idiosincrasia, especie, etcétera, lo cual puede variar la velocidad metabólica, una buena opción complementaria sería medir la cantidad de CYP2B6 mediante biopsia hepática.

8.5 Frecuencia cardiaca

La FC tuvo una conducta similar al comparar ambas alturas, tomando en cuenta únicamente el grupo I los valores tuvieron diferencias entre el minuto 0, 15 y 20.

8.5.1 Frecuencia respiratoria

Se mantuvo estable en el grupo I, en el grupo II se observó mayor depresión respiratoria al minuto 5 postanestesia y regresó a valores basales al finalizar.

8.5.2 Presión arterial media

La Xilacina como sabemos tiene un efecto hipotensor inicial el cual es compensado al administrar ketamina no hubo diferencias significativas entre la PAM (Rowland, 2013), pero se pudo observar que en el grupo I disminuye la PAM al inicio de la anestesia esta se incrementó en los equinos a 3080 msnm y disminuye en los 10 y 15 minutos, para recuperarse al 20. En contraste los del grupo II estos disminuyen en mayor medida al inicio de la anestesia y retornan a sus valores basales a partir de los 10 minutos transanestesia recuperándose de manera más rápida, los valores más altos de recuperación en el grupo II pueden apoyar que el plano anestésico se mostró más superficial que en el grupo I. (Taylor, 1981).

8.5.3 Bicarbonato

El HCO_3 no tuvo variantes importantes entre ambos grupos a pesar de la altitud, ya que se mantuvo a lo largo de la anestesia dentro de los rangos, esto denota una compensación de los equinos aclimatados a la altitud. (Greene, 1999)

8.6 Anestesia en altitud

La anestesia en altitud aún es incierta en el campo de la medicina veterinaria, los anestesiólogos en medicina humana han realizado avances para controlar la

hipoxemia en casos donde la altitud supere los 3000 msnm y cuentan con numerosos estudios de la adaptación humana del habitante de altura así como de la habituación paulatina de los deportistas (Colonel. 2002).

8.6.1 Presión barométrica a diferente altitud

Puesto que los equinos de trabajo habitan a nivel del mar y otros en la montaña habitando a más de 4000 msnm, estas circunstancias deben considerar su aclimatación para el adecuado desarrollo de su actividad. El caballo es un atleta por naturaleza con una alta eficiencia pulmonar y se adapta a las condiciones medioambientales. En este estudio la n= 19 equinos nativos completamente aclimatados según su sitio de residencia 3080 msnm y 16 msnm; se observó que la presión barométrica efectivamente decrece así como la disponibilidad de O₂. El gasómetro arterial Abbot®I-Stat portátil utilizado en el presente estudio arrojó una presión barométrica para el grupo I a 3080 msnm de 527 mmHg con una temperatura ambiental de 15 °C y para el grupo II a 16 msnm una presión barométrica de 757 mmHg a una temperatura ambiental de 32 °C, con una diferencia de 230 mmHg de presión y de 17°C de temperatura. El descenso de la presión barométrica es la causa básica de hipoxia hipobárica en la fisiología de las grandes alturas. Asociado a que a medida que disminuye la presión barométrica también disminuye la PaO₂ y la SO₂ proporcionalmente (Montes de Oca et al, 2010) , como se observó en este experimental.

8.6.2 Hipoxemia en altitud

La hipoxia hipobárica y su fisiología humana está perfectamente documentada, en el equino se limita a los estudios de los caballos atletas respecto a las adaptaciones fisiológicas que estos sufren al cambio de altitud (Wickler et al, 2004) Los sujetos experimentales mostraron efectivamente cambios fisiológicos y hematológicos adaptativos que se reflejaron en las pruebas hematológicas. .

La respuesta observada durante la anestesia de las variables SO₂ y la PaO₂ en los caballos del grupo II, fue una reducción de estos valores de los 5 a los 15 minutos pero a los 20 minutos se identificó una recuperación a los valores basales. En los

caballos del grupo I este fenómeno no se observó ya que la SO_2 y la PaO_2 no se modificaron, sin embargo en el caso del % de HCO_3^- en los caballos del grupo I se mantuvo en ascenso hasta los 20 minutos. En cambio en los del grupo II solo se mantuvo en ascenso hasta los 15 minutos y a los 20 se redujo. Desde los valores basales el grupo I se mantuvo con niveles de oxigenación más bajos en comparación al grupo II. Es claro que los caballos en esta anestesia se mantuvieron en decúbito lateral.

La anestesia general en los equinos produce un grado importante de hipoxemia, el decúbito prolongado así como el tamaño y volumen visceral que comprometen a la distensión diafragmática correcta, aunado a que los anestésicos generales deprimen la función respiratoria correcta y dificultan la eliminación de CO_2 de la circulación sanguínea así como la captación de O_2 desde el espacio alveolar. Los anestésicos producen depresión respiratoria e hipoventilación, se presenta hipercapnia consecuente o aumento de la $PaCO_2$ y del CO_2 espirado. La hipercapnia puede corregirse con ventilación mecánica mientras la hipoxemia es una complicación más difícil de corregir durante la anestesia. (Muir et al, 1977, Matthews 1991)

8.7 Adaptación fisiológica a la altura

Los sujetos muestra son animales nativos de su región así que están adaptados desde su nacimiento a las condiciones medioambientales respectivas de cada lugar, cabe señalar que los animales de ambos sitios mostraron diferencias en cuanto al procedimiento anestésico.

Los caballos dedicados al trabajo aumentan su capacidad de difusión. La capacidad normal del oxígeno puede triplicarse con el ejercicio o la labor, en las grandes alturas se produce un aumento similar de la difusión a consecuencia de un gran aumento de volumen sanguíneo capilar pulmonar, que expande los capilares y aumenta la superficie a través de la cual el oxígeno puede difundir a la sangre, este aumento de la capilaridad tisular ocurre en los animales nacidos y

criados a gran altitud para compensar y menos en animales que se han expuesto a la altitud en fases más tardías de su vida. También se habla de un número mayor de mitocondrias las cuales son las encargadas de la respiración celular lo cual puede hacerlos mucho más eficientes en la utilización de la cantidad menor de oxígeno (Guyton y Hall, 1998).

Una observación en la población muestra fue que los equinos del grupo II (16 msnm) eran animales más grandes de tamaño, cabe mencionar que en los animales que viven en altitud el tamaño del tórax está aumentado mientras que la talla corporal si fue menor en los del grupo I (3080 msnm) aunque la condición corporal fue similar, lo que determina una elevada relación entre capacidad ventilatoria y masa corporal. En los humanos se aprecia de igual manera el habitante de altura es más pequeño pero su tamaño torácico es mayor, sus corazones en especial la mitad derecha que suministra una elevada presión arterial pulmonar para bombear sangre a través del sistema capilar pulmonar es de mayor tamaño que los corazones de habitantes de tierras bajas. Aún no se sabe con exactitud si esto pase en caballos y otros animales como aclimatación, pero si se sabe que los caballos dedicados al deporte llegan a desarrollar un aumento en el tamaño del corazón; se tendría que medir el tamaño cardiaco mediante ultrasonografía en ambas regiones del estudio para conocer este dato.

Tal como señalan las investigaciones acerca de que la PaO_2 arterial de los nativos de altitud es de sólo 40 mmHg y debido a la mayor cantidad de hemoglobina la cantidad de O_2 en sangre es mayor que la de la sangre de los nativos a altitudes menores, lo que indica que el transporte de O_2 a los tejidos es mayor en los nativos aclimatados a gran altura (Guyton, Hall 1998), estos resultados se vieron reflejados en los datos obtenidos de la PaO_2 en este estudio los caballos habitantes del grupo I (3080 msnm).

8.8 Ajuste $PaO_2/PaFiO_2$ con la presión barométrica

Como se ha repetido la hipoxemia es común en anestesia por hipoventilación, trastornos en la relación ventilación/perfusión, cortocircuito de derecha-izquierda, o

limitación de la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar, bajas presiones inspiradas de O₂ como en las grandes alturas.

Recordemos que el aire atmosférico es una mezcla de gases principalmente nitrógeno y oxígeno el cual ocupa el 21% del total, la cual es una constante sin importar la altitud sobre el nivel del mar (Montes de Oca et al, 2010), siempre habrá el 21% de oxígeno a nivel del mar y a grandes alturas, la PO₂ es dependiente de la presión atmosférica ya que su concentración es constante.

A mayor altitud menor presión atmosférica y viceversa. El cálculo de la presión parcial de un gas, es el producto de la presión atmosférica por la presión de dicho gas. Para calcular la PiO₂ en las vías aéreas superiores se utilizó la fórmula (Montes de Oca et al, 2010): $PiO_2 = (P \text{ atmosférica} - P \text{ vapor de H}_2\text{O}) \times FiO_2$ y la PAO₂ se calcula mediante la ecuación de gas alveolar: $PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2$

Calculando esta ecuación para ajustar la PaO₂ con la PaFiO₂ el resultado mostró que los animales aclimatados ajustan sus fracciones inspiradas de oxígeno a pesar de los cambios en la presión barométrica para evitar hipoxia, ya que los niveles ajustados de PaO₂ superaban los 50 mmHg en el grupo I y los 96 mmHg en el grupo II. Lo cual es signo de aclimatación por las variaciones en la presión atmosférica en el grupo I.

8.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en CLAR es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria

A diferencia de la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos de alto rendimiento CLAR no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra. La cromatografía de líquidos es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la

selectividad, en adición a una fase estacionaria activa; además ofrece una mayor variedad de fases estacionarias, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación.

9. Conclusiones

Se concluye que la medición de la Ketamina sérica tuvo diferencias en el metabolismo y eliminación del fármaco las cuales se midieron a 16 msnm y a 3080 msnm lo cual se confirma con los valores farmacocinéticos distintos entre grupos.

En el presente estudio se observó una diferencia significativa en el tiempo de duración anestésica al incorporarse los equinos en cuadripedestación siendo mayor dicha duración en el grupo I a 3080 msnm. En las edades de los caballos no hubo diferencias significativas; el peso corporal si fue distinto ya que a 16 msnm los equinos tuvieron un peso mayor comparado a los 3080 msnm. El tamaño del animal puede estar influido por la altura.

Las constantes fisiológicas no tuvieron variaciones significativas, la frecuencia cardiaca y respiratoria no tuvieron cambios relevantes debido a que la ketamina no tiene un efecto depresor marcado como otros anestésicos, los parámetros se mantuvieron dentro de los rangos permisibles en ambos grupos de estudio. La PAM no tuvo cambios drásticos que fuesen significativos en ambos se mantuvo sin diferencia estadística y dentro de los parámetros aunque no en todos los caballos se pudieron obtener las medidas al ser un trabajo en campo sujeto a cambios imprevistos.

Respecto a la saturación de O_2 es importante señalar que hubo variantes entre las mediciones con el gasómetro y el oxímetro ya que en el campo puede resultar complicado el inicio de la colocación de los aparatos o de la toma de muestras pero siempre la SO_2 para el grupo II fue más alta que en el grupo I, mientras que la PaO_2 siempre se mantuvo más alta durante la etapa transanestésica pero fluctuante, no así para el grupo I dónde mantuvo un rango menor pero sin

fluctuaciones relevantes. Mediante el gasómetro al medir la saturación preanestésica se obtuvo lo especulado la SO_2 fue mucho mayor en los caballos habitantes a 3080 msnm que a 16 msnm dónde los equinos están habituados a vivir con una menor cantidad de oxígeno.

La PaO_2 no tuvo diferencias en entre grupos a nivel estadístico a lo largo del tiempo pero al comparar grupos individuales si hubo diferencias al minuto 0, 5 y 20 demostrando que los valores de la PaO_2 son más altos a nivel del mar y conforme se va perdiendo el mantenimiento anestésico a la recuperación los valores se estabilizan a los basales.

Para la PaO_2 se hizo la fórmula de ajuste según la presión barométrica y se mostró como los individuos están aclimatados o compensados al ser nativos de la región, además es notorio que la disposición de oxígeno para el habitante de altura es menor pero aprende a usar de manera más eficiente la cantidad disponible ya que las constantes basales resultan ser similares en los caballos habitantes de ambos sitios hallándose dentro de rangos aunque las recuperaciones y las incorporaciones en pie tras la anestesia si resultaron más tardías en los equinos que viven en altura mayor. En ambos sitios se logró la anestesia percibiendo una anestesia de menor profundidad en algunos animales nativos a nivel del mar.

La eliminación por CLAR se graficó en $\mu g/ml$ y en porcentaje teniendo una eliminación constante en Tlaxcala del 16% pero sin cambios estadísticos significantes y en Veracruz hubo un decremento con una eliminación del 38% en el mismo tiempo con cambios al minuto 5, 20 y 40. Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas comparativas entre una región y otra mediante ANDEVA de medidas repetidas y prueba de Tukey para los distintos tiempos. Para el ANDEVA se consideraría estudiar una mayor población de equinos, ya que en las pruebas de CLAR únicamente se logró medir la concentración de 7 equinos de cada región con un total de 14, a pesar de ello

cuando se analizaron las pendientes y el porcentaje de eliminación se observó la diferencia en la cantidad de eliminación individual la cual se corroboró mediante la prueba de F extra o suma de los cuadrados de las pendientes hallando diferencias que indican en la pendiente que cada minuto la eliminación en el grupo II es 3 veces mayor que en el grupo I al ser evidentes las diferencias entre dichas pendientes y el porcentaje de eliminación entre un sitio y otro resultando con diferencias significativas.

Se concluye que existe modificación en la farmacocinética en ambos sitios así como las diferencias en la SO_2 y la PaO_2 además de las variantes en la duración y profundidad anestésica; la velocidad de eliminación fue mayor en Veracruz a 3080 msnm con 38 % y Tlaxcala con un 16%.

En estudios posteriores se recomienda realizar las mediciones por cromatografía de una población muestra mayor para obtener datos que corroboren lo obtenido en este estudio inicial, así como todas las mediciones de presión arterial para obtenerlo como parámetro real en las recuperaciones anestésicas y para futuros trabajos complementarios se podría medir la cantidad de Citocromo P-450 mediante biopsia hepática y ser expuestos a un grado de hipoxemia ya que existe la posibilidad de que cada individuo tenga cantidades variables de las isoenzimas y así metabolizar los fármacos con diversa eficiencia aunado a que la hipoxia interviene en el metabolismo de las oxidasa. La medición del 2,3 DPG resultaría de utilidad para conocer si hay cambios en la afinidad del oxígeno al eritrocito. También se pueden lograr combinaciones con otros fármacos que puedan ayudar a que la vida media farmacológica de la Ketamina aumente para tener una anestesia en equinos de mayor duración en caso de ser necesario. Resultaría interesante probar el enantiómero o racemato S (+) puro para probar su duración anestésica así como los efectos en la calidad de la anestesia y revalorar los efectos deseables e indeseables atribuibles al racemato R (-) en humanos y especies animales.

10. Literatura Citada

ANGUS PW, MORGAN DJ, SMALLWOOD RA. Hipoxia and hepatic drug metabolism, clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990; 4 (3) 213-225

ARCUSA MM. Estudio de toxicidad aguda de S(+) ketamina y R(-) ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína, Tesis doctoral. Valencia: Universidad de Valencia; 2005

ASMUNDIS D, RINALDI CL, DELFINO DS. Ketamina por HPLC. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Argentina, 2005

BEVERLEY AO, PETER SP, MCDONALD JF. Multiple Mechanism of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology.* 1997; 86: 903-917

BOWDLE AT, RADANT DA, COWLEY SD. Psychedelic effects of Ketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 2: 82-88

BROCK N, HILDEBRAND SD. A Comparison of Xilazine-Diacepam-Ketamine and Xilazine-Guaifenesin-Ketamine in Equine Anesthesia. *Vet Surg,* 1990; 19 (6) 468-474

BROUWER BJ. Use of guaiacol glycerine eter in clinical anesthesia in the horse. *Equine Vet J:* 1985; 17 (2): 133-136

BROWN NE, LYDIC R, SCHIFF DN. General Anesthesia, sleep and coma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (27) 2638-2650

BYRD DL, STANDISH JL, HOWELL LL, Behavioral effects of phencyclidine and ketamine alone and in combination with other drugs. *European J of Pharmac.* 1987 (144) 331-341

CASTILLO CJ, CEPERO RO, CASANOVA PR, QUIÑONES RR, MONTEAGUDO JE, SILVEIRA PE. Parámetros hematológicos en equinos de tracción. *Rev. prod. anim.* 2006; 18 (2), 127-130,

CLARKE KW, HALL LW. Xylazine—a new sedative for horses and cattle. *Vet Record* 1969; 85: 512–517.

CLARKE KW, TAYLOR PM, WATKINS SB. Detomidine/Ketamine anaesthesia in the horse. *Acta Vet. Scand.* 1986; 82: 167-179

CHANG T, DILL WA, GLAZKO A. Anaesthesia, Federation proceedings, 1965; 24:268

CHEN G, ENSOR CR, RUSSELL D, BOHNER B. The pharmacology of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine HCL. *J. Pharmacol Exp Ther* 1959; 127:241-50

COLONEL PK, Physiological adaptation and anaesthesia at high altitude. *Indian J Anaesth.* 2002; 46 (3) 175-181

CORSSEN G, MIYASAKE M, DOMINO EF. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. *Anesth Analg* 1968; 47: 746-759

DAUNT DA, STEFFEY EP. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesic in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002;18(1):39–46.

DOMÍNGUEZ JM, GÓMEZ-VILLAMANDOS R, RUIZ I, GUTIÉRREZ E, PALACIOS C, GRANADOS MM, SANTISTEBAN JM Monitorización ANESTÉSICA BÁSICA DEL CABALLO, Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba, Med. Vet. 2002, 19 (12): 148-157

DOMINO EF, Neurobiology of phencyclidine (Sernyl), a drug with a unusual spectrum of pharmacological activity. *Int, Rev Neurobiol* 1964; 6: 303-47

DOMINO EF, CHODOFF P, CORSSSEN G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical Pharmacol and Therap* 1965; 6(3):279-291.

DOMINO EF, From Sernyl to angel dust: The return of PCP. *University of Michigan Medical Center Journal XLVII*, 1981b; 1-5

DOMINO EF, Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology* 2010, 113: 378-86

DU SOICH P, FRADETTE C. The effect and clinical consequences of hypoxia on cytochrome P450, membrane carrier proteins activity and expression. *Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(9), 1083-1100

ENGLAND GC, CLARKE KW, GOOSSENS L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J of Vet Pharmacol and Therap* 1992; 15: 194–201.

ERRANDO CL. Ketamina, ¿Algo nuevo acerca de este fármaco? *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2002; 49: 389-390

FERNANDEZ EI. Enantiómeros S (+) de la Ketamina. *Rev. Arg. Anest.* 2002; 3: 166-173

FINCK AD, NGAI SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-297

FRADETTE C, DU SOICH P. Effect of hypoxia on cytochrome P450 activity and expression. *Curr Drug Metab.* 2004; 5 (3) 257-271

GARCIA LA, SUMANO LH, STEFFEY EP. The influence of butorphanol dose on characteristics of xilazine-butorphanol-propofol anesthesia in horses at altitud. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 2006 33:1-4, 110

GARCIA LA. Estudio de una nueva combinación para producir anestesia endovenosa en equinos, Xilacina-Butorfanol-Propofol. Tesis de Maestría, UNAM, 2001.

GARCIA LA, NUÑEZ HE, SUMANO LH. Bases farmacológicas de la anestesia general endovenosa de corta duración en el equino. *Rev. Vet Mex*, 2002; 33 (3) 309-332

GEISLINGER G, KAMP HD, BRUNE K. Stereoselective high-performance liquid chromatographic determination of the enantiomers of ketamine and norketamine in plasma. *J of Chromatography*, 1991:568 165-176

GREENE SA, THURMAN JC. Xilazine a review of its pharmacology an use in Veterinary Medicine. *J Vet Pharmacol and Therap* 1988; 11: 295-313

GREENE MH, WICKLER JS, ANDERSON PT, COGGER AE. High- altitude effects on respiratory gases, acid-base balance and pulmonary artery pressure in equids. *Equine Vet. J.* 1999; 30, 71-76

GREIFENSTEIN FE, DEVAULT M, YOSHITAKE J, GAJEWSKY JE. A study of a 1-aryl cyclohexylamine for anesthesia. *Anesth Analg* 1958; 37: 283-94

GUYTON A, HALL JE. Tratado de Fisiología Médica. Fisiología de la Aviación, las grandes alturas y el espacio. Capítulo VIII Editorial Elsevier, 9ª Edición 1998 pp. 527-540

HALL LW. Disturbances of cardiopulmonary function in anaesthetized horses. Equine Vet J. 1971; 3: 95-98

HIMMELSEGER S, PFENINGER E, KOCH E. S Ketamine upregulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in culture rat hippocampal neurons. J of Neurosurg. Anesth, 2000; 12: 2, 84-94

HUBBELL AE. Options for field anesthesia in the horse, AAEP Proceedings, 1999 45: 120-12 112.

HUBBELL AE, AARNES TK, LERCHE P, BEDNARSKI RM. Evaluation of a midazolam-ketamine-xylazine infusion for total intravenous anesthesia in horses. Am J Vet Res. 2012; 73(4):470

JANSEN KL, DARRACOT-CANKOVIC R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs 2001; 33 (2):151–158

JONES DP, AW TY, SHAN XQ. Drug metabolism and toxicity during hypoxia. Drug Metab Rev. 1989; 20(2-4):247-60.

JÜRGENS G, CHRISTENSEN HR, BROSEN K, SONNE J, LOFT S, OLSEN NV. Acute hypoxia and cytochrome P450-mediated hepatic drug metabolism in humans. Clin Pharmacol Therap. 2002; 71 (4), 214-220

KAKA JS, KLAVANO PA, HAYTON WL. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *Am J of Vet Res* 1978; 40:7 978-981

KERR DD, JONES EW, HUGGINS K. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *Am J of Vet Res* 1972; 33: 525–532.

LANKVELD DP, DRIESSEN B, SOMA LR, MOATE PJ, RUDY J, UBOH CE, VAN DP, HELLEBREKERS LJ, Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2006; 29, 477–488.

LARENZA MP, LANDONI MF, LEVIONNOIS OL, KNOBLOCH M, Et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. *Br. J. Anaesth.* 98 (2): 204–12 (2007)

LAWAND NB, WILLIS WD, WESTLUNA KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *Eur J of Pharm.* 1997; 324: 169-177

LEGRAND T, ROY S, MONCHAUD C, GRONDIN C, DUVAL M, AIRGRAIN DM. Determination of Ketamine and norketamine in plasma by micro liquid chromatography mass spectrometry. *J of Pharm and Biom Anal.* 2008; 48: 171-176

LIVINGSTON A, WATERMAN AE. The development of tolerance to ketamine in rats and the significance of hepatic metabolism. *British J of Pharm;* 1978; 64: 63-69

LUNA SP, TAYLOR PM, MASSONE F. Midazolam and ketamine induction before halothane anaesthesia in ponies: cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes. *J of Vet Pharmacol and Therap* 1997; 20: 153–159.

MADDOX VH, GODEFROID EF, PARCELL RF: The synthesis of phencyclidine and others 1-arylcyclohexilamines. *J Med Chem* 1965; 8:230-5

MAENG S, ZARATE CA Jr. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Curr Psychiatry Rep* 2007 9(6):467–474

MAMA KR, WAGNER AE, STEFFEY EP. Evaluation of Xilazine and ketamine for total intravenous anesthesia in horses. *Am J of Vet Res.* 2005 66(6): 1002-1007.

MAMA KR, Traditional and non-traditional uses of anesthetic drugs- an update. *Vet Clin of North Am (Equine practice)* 2002 18: 169-17

MAMA KR. Anesthesia in high altitude, *Current Therapy in Equine Medicine* 6a.Edition, 2009. Edit. Saunders Elsevier Cap. 7 pp 27-28

MASHOUR GA. Integrating the Science of Consciousness and Anesthesia *Anesth Analg* 2006;103:975–82.

MATTHEWS NS, DOLLARS NS, YOUNG DB, SHAWLEY RV. Prolongation of Xilazine/Ketamine induced recumbency time with Temazepam in horses. *Equine Vet J.* 1991; 23 (1) 8-10

MATTHEWS NS, HARTSFIELD SM, CORNICK JL, WILLIAMS JD, A comparison of injectable anesthetic combinations in horses. *Vet Surg.* 1991; 19: 468-474

MEUNIER B, DE VISSER SP, SHAIK S. Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes. *Chem Rev.* 2004; 104, 3947-3980

MONTES DE OCA M, XOCHITL PM, OLVERA GC, FRANCO GJ. Ajuste de la relación P_aO_2/FiO_2 a la presión barométrica: Presión barométrica- P_aO_2/FiO_2 . *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva.* 2010; 24 (1) 8-12

MOORE LG, NIERMEYER S, ZAMUDIO S. Human adaptation to high altitude: Regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; 27:25-64.

MORI H, MISHINA M. Review: Neurotransmitter receptors VIII, Structure and function of the NMDA receptor channel. *Neuropharmacology* 1995; 34: 219-237

MUIR PD, LERCHE T, ROBERTSON J, HUBBELL AE, BEARD T, MILLER B, BADGELEY V, BOTHWELL F. Comparison of four drug combinations for total intravenous anesthesia of horses undergoing surgical removal of an abdominal testis. *J of Am Vet Medical Association* 2000; 217:869-873

MUIR WW, SKARDA RT, MILNE DW. Evaluation of Xilazine and Ketamine Hydrochlorhydrate for anesthesia in horses. *Am J of Vet Res.* 1977;38:195-201
1979 40(7): 978-981

MUIR WW III. Intravenous anesthetic and anesthetic technique in horses. In: Muir, W.W. III; Hubbell, J.A E. *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy.* Edit. Mosby Year Book, 1991: 28-309.

NAVARRO RJ, GARCIA ME, OSUNA SA. Isomer effects in clinical practice, *Actas Perú Anesthesiol* 2012; 20:27-30

NEBIA C, DACASTO M, ROSSETTO GA, GIULIANO AA, CARLETTI M. Comparative expression of liver cytochrome P450-dependent monooxygenases in the horse and in other agricultural and laboratory species. *Vet J.* 2003; 165 (1) 53-64

NÚÑEZ HE. Evaluación clínica de las complicaciones postoperatorias asociadas a la anestesia general en equinos intervenidos quirúrgicamente en 1980 y 1981, en la clínica de equinos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, Tesis de Licenciatura México D.F 1982

NÚÑEZ HE, Efectos de los alfa 2 adrenérgicos en la producción de orina en caballos dietados de agua y alimento. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, Tesis de Maestría México D.F 2001.

NYMAN G, HEDENSTIERNA G, Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetized horse. *Equine Vet J.* 1989; 21 (4) 274-281

OSTADAL B, KOLAR F. Cardiac adaptation to chronic high altitude hypoxia: Beneficial and adverse effects. *Resp Phys and Neur.* 2007; 158, 224-236

PEDERSEN JL, GALLE TS, KEHLET H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*, 1998; 89: 58-66

PETERS LM, DEMMEL S, PUSCH G. Equine cytochrome P450 2B6- Genomic identification, expression and functional characterization with ketamine. *Toxicology and applied pharmacology*, 266 2012: 101-108

PORTMANN S, KWAN HY, THEURILLAT R, SCHMITZ A, MEVISSSEN M, THORMANN W. Enantioselective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine in vitro. *J. Chromatogr. A.* 2010; 1217, 7942–7948.

RAEDER JC, STENSETH LB, Ketamine: a new look at an old drug. *Curr. opinion in Anesthesiology* 2000; 13 (4):463-468

REBOSO JA, GONZALEZ F. Ketamina. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 1999; 46:111-122.

REICH DL, SILVAY G. Ketamine: and update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J of Anesth* 1989; 38 (2): 186-197.

RIEBOLD TW. Principles and techniques of equine anesthesia. *The Vet Clin of North Am., Equine Practice.* 1990; 6 (3)

RIVERA OA, RIVERA FJ. Analgesia postoperatoria vía epidural: Ketamina + bupivacaína vs bupivacaína en cirugía de cadera y fémur. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2004, 28(1):14-19

ROWLAND S. Blood pressure management in equine anesthesia. *Veterinary Technician.* 2013; 34, 1-6.

SEAY SS, AUCOIN PD, TYCZKOWSKA LK, Rapid high performance liquid chromatographic method for the determination of ketamine and its metabolite dehydronorketamine in equine serum. *J. of Chromatography,* 1993 620: 281-287.

SCHMITZ A, PORTIER CJ, THORMANN W, THEURILLAT R, MEVISEN M. Stereoselective biotransformation of Ketamine in equine liver and lung microsomes. *J. Vet Pharmacol Therap.* 2008; 31 (5) 446-464

SCHWARTZ DD, CLARK TP. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Vet Pharmacol Therap.* 1998;21(2): 107–11

SMITH KM, LARIVE LL, ROMANELLI F. Club Drugs: Methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and γ -hydroxybutyrate. *Am J Health-Syst Pharm* 2002 59(11):1067–1076

STANWAY G. Anaesthesia for minor surgical procedures in the horse. In *Practice. Equine Practice* 2001, January 1:22-29

SUKIENNIK AW, KREAN RM. N-methyl-D aspartate receptors and pain. *Curr. Opinion in Anesthesiology* 1995; 8:445-449.

TAYLOR PM, BROWNING AP, HARRIS CP. Detomidine-Butorphanol sedation in equine clinical practice. *Vet Rec.* 1988; 123: 388-390.

THOMSON AJ, Nimmo AF, Tiplady B, Glen JB. Evaluation of a new method of assessing depth of sedation using two-choice visual reaction time testing on a mobile phone. *Anaesthesia*, 2009, 64, 32–38.

TORO-MATOS A, RENDON MA PLATAS, MD, AVILA VE, ET AL. Physostigmine Antagonizes Ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59:764-767

TOUTAIN PL, FERRAN A, BOUSQUET-MELOW A. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handb Exp Pharmacol*, 2010; 199 pp 19-48

TRAYNELIS SF, WOLLMUTH PL, MCBAIN JG, MENNITI SF, VANCE MK, Et al, Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. Pharmacological Reviews 2010 Vol. 62, No. 3, 62:405–496

VALENZUELA CA. Gasometría a la cabecera del paciente (POCT) vs gasometría convencional. ¿Misma efectividad en cuidados intensivos? Hospital Infantil de México Federico Gómez. Facultad de Medicina/ Universidad Nacional Autónoma de México, Tesis de Especialidad en Medicina del paciente infantil crítico. México D.F 2007

VÁZQUEZ GJ, PÉREZ PR. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2000;13: (1) 06-13

VELEZ EJ. Análisis del riesgo laboral “Hipóxia Hipobárica” sobre los 3000 msnm. Tesis de grado. Universidad San Francisco de Quito Ecuador, 2007.

WAGNER AE, Balancing total intravenous anesthesia and inhalant anesthesia in horses. AAEP. Proceedings 2009 55 7-12

WATERMAN AE, ROBERTSON SA, LANE JG. Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse. Res in Vet Science 1987: 42 (2): 162-166

WEBER JE, LITVAN H. El Cerebral State Monitor CSM en la Evaluación de Profundidad de la Hipnosis. En Sepúlveda Voullieme Pablo. Consideraciones en Profundidad Anestésica. La anestesia intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias. Ed.Facultad de Medicina-Universidad del Desarrollo. Sgo de Chile. 2006; pp 239-274

WEBER RE. High-altitude adaptations in vertebrate hemoglobins. *Resp Physiol Neurobiol.* 2007; 158: 132-142

WENBIN L, RONG W, HUA X, JUANHONG Z, ZHENGPING J. Changes of pathological and physiological indicators affecting drug metabolism in rats after acute exposure to high altitude. *Exper and Therap Medic.* 2015; 9, 98-104

WHITE PF, SCHÜTLER J, SHAFER A. Comparative pharmacology of Ketamine isomers. *Br. J Anaesth.* 1985; 57:191-203

WHITE PF, WAY WL, TREVOR AJ. Ketamine- its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.

WHITE PF, JAM MD, WAY WL, TREVOR AJ. Pharmacology of Ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-239.

WHITEHAIR JK, WILLITS HN. Predictors of arterial oxygen tension in anesthetized horses: 1,610 cases (1992-1994) *J Am Vet Med Association.* 1999; 215: (7) 978-981

WICKLER JS, GREENE MH. The horse in high altitude. *Clin Tech in Equine Pract.* 2003; 2(3) 231-237

WICKLER JS, ANDERSON TP. Hematological changes and athletic performance in horses in response to high altitude (3,800 m). *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2000; 279: 1176–1181.

WINSLOW MR. The role of hemoglobin oxygen affinity in oxygen transport at high altitude. *Resp Physiol & Neurob.* 2007; 158, 121–127

YAMAMURA T, HARADA K, OKAMURA O, KEMMOTSU O. Is the Site of Action of Ketamine Anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate Receptor? *Anesthesiology*. 1990; 72: 704-710

YOUNG LE, BARTRAM DH, DIAMOND MJ, GREGG AS, JONES RS. Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anaesthesia in horses. *Equine Vet J* 1993; 28: 2 115-119

ZHOU S, BONASERA L, CARLTON SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA. Results in pain behaviors in rats. *Neuro Repor* 1996; 7:895-900.

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/FDAVeterinarianNewsletter/ucm090201.htm>

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/FDAVeterinarianNewsletter/ucm090121.htm>

11. ANEXOS

Anexo 1.

Cuadro 5. Abreviaturas para referir los parámetros farmacocinéticos y comparativo de las primeras farmacocinéticas de la Ketamina (Kaka et al 1979; Waterman, 1987).

Abreviaturas de los parámetros farmacocinéticos	
A	Extrapolación al eje de las Y de la fase lineal de distribución
B	Extrapolación al eje de las Y de la fase de distribución-eliminación (posdistribución)
α	Velocidad constante (ángulo) durante la distribución
β	Velocidad constante (ángulo) durante la distribución-eliminación (posdistribución)
$T_{1/2\alpha}$	Vida media durante la fase de distribución
$T_{1/2\beta}$	Vida media durante la fase de distribución-eliminación (posdistribución)
K_{12}	Vel. constante de distribución fuera del compartimento central C-P
K_{21}	Vel. constante de redistribución hacia el compartimento central P-C
K_{el}	Vel. constante para la $T_{1/2}$ de eliminación/ constante de eliminación
V_c	Vol. de distribución aparente del compartimento central
$V_{d\text{ área}}$	Vol. de distribución aparente área o AUC o de posdistribución
Cl_B	Depuración sistémica del fármaco
n	Número de sujetos experimentales

		Waterman 1987 n=10	Kaka 1979 n=4
Variable	Unidad	Media \pm SEM	Media \pm SEM
A	$\mu\text{g/ml}$	4.71 \pm 0.71	
B	$\mu\text{g/ml}$	0.60 \pm 0.06	
α	min	0.262 \pm 0.0298	0.239 \pm 0.0302
β	min	0.0111 \pm 0.0011	0.0165 \pm 0.0024
$T_{1/2\alpha}$	min	2.89 \pm 0.25	2.90
$T_{1/2\beta}$	min	65.84 \pm 3.46	42.0
K_{12}	min	0.1638 \pm 0.0239	0.0932 \pm 0.02
K_{21}	min	0.0423 \pm 0.0054	0.0316 \pm 0.0059
K_{el}	min	0.0722 \pm 0.0077	0.131 \pm 0.0211
V_c	ml/kg	492.0 \pm 74.26	212.0 \pm 23.65
$V_{d\text{ área}}$	ml/kg	2722.0 \pm 239.9	1625.0 \pm 103.0
Cl_B	ml min	31.1 \pm 2.28	26.6 \pm 3.45

Anexo 2

Cuadro 6. Parámetros según la calidad y tiempo de inducción recuperación anestésica.

Grado	Calidad y tiempo de la Inducción	Grado	Calidad y tiempo de la recuperación

GRADO	INDUCCIÓN
5	Inducción suave con buena relajación muscular
4	Transición suave a lateral con pocos movimientos de miembros o faciales
3	Recumbencia a lateral más lenta, con mayor rigidez muscular o movimientos de miembros
2	Actividad muscular aumentada, antes y durante a transición a recumbencia lateral
1	Movimientos vigorosos de miembros, pataleo, aumento de la actividad muscular durante la transición a recumbencia lateral

GRADO	RECUPERACIÓN
5	Esfuerzo único coordinado para levantarse con ligera o ninguna ataxia
4	Único intento para levantarse con ligera ataxia
3	Recuperación tranquila con más de un intento para levantarse
2	Varios intentos incoordinados, causando lesiones ligeras (laceraciones superficiales en miembros o cabeza)
1	Muchos intentos incoordinados para levantarse, causando lesiones mayores o que involucran la vida (fracturas)

Mama et. al. 1992

Anexo 3

Cuadro 7. Cuestionario realizado a los propietarios de los equinos con el respectivo examen físico general justificando el estado de salud de los caballos muestra.

Historia Clínica (Anamnesis)		
Ubicación:		
Altitud:	Clima y temperatura:	
Presión barométrica:		
Propietario:		
Especie:	Raza:	Capa/color:
Señas particulares:		Función Zootécnica:
Edad:	Peso:	CC:
Macho:	Entero Castrado	Nombre y/o Identificación:
Historia Inmediata		
1. ¿Cuánto tiempo tiene con su caballo, es de la región o de dónde proviene?		
2. ¿Cuáles son las enfermedades frecuentes de la región?		
3. ¿Ha presentado alguna enfermedad en los últimos 6 meses?		
4. ¿Ha recibido alguna medicación o tratamiento previo recientemente?		
5. ¿Ha sido anestesiado con anterioridad y/o sometido a cirugía?		
6. ¿El caballo ha sido vacunado y desparasitado, si lo ha realizado qué vacunas y fármacos utilizó?		
7. ¿Cómo desempeña su función zootécnica?		
8. ¿Su caballo convive con otros animales, qué especies?		
9. ¿Con qué insumos lo alimenta y cuántas veces al día?		

10. ¿Cuánta agua bebe durante el día?	
11. ¿Duerme bajo resguardo (caballeriza, machero) o al aire libre?	
Inspección Física	
visual, palpación, percusión, auscultación	
SNC Comportamiento: Alerta Tranquilo Deprimido Estupor Excitación Comatoso	
Locomoción, propiocepción y sensibilidad a la nocicepción	
Cabeza: Labios y Mucosa oral, Cavidad oral, Simetría en ollares, Implantación y simetría de ojos, Gingiva y lengua, Dientes.	
Orejas, Nariz y Garganta: Oído externo, mucosa nasal y olor, senos paranasales, bolsas guturales.	
Piel y Faneras: Heridas, mataduras, alopecia, elasticidad, ectoparásitos, integridad de cascos.	
Musculo esquelético: Simetría, conformación, problemas óseos, articulares, tendones, ligamentos. Simetría al paso.	
Constantes Fisiológicas	
Frecuencia Cardíaca	
Frecuencia Respiratoria	
Temperatura	
Mucosas	
Tiempo de llenado capilar	
Movimiento Intestinal Izq y Der.	
Pulso digital	
Tipo de respiración	

Anexo 4

Cuadro 8. Resultados de laboratorio clínico del primer muestreo en Tlaxcala hubo 2 muestreos para biometría hemática y hemograma y en Veracruz sólo uno.

Hemogramas

Muestras Tlaxcala											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Promedios
Hematocrito	0.35	0.38	0.31	0.34	0.36	0.33	0.41	0.34	0.37	0.37	0.36
Hematocrito	0.32	0.38	0.35	0.34	0.4	0.36	0.43	0.39	0.4	0.37	0.37
Hemoglobina	111	120	102	105	114	105	132	111	118	118	113.60
Eritrocitos	6.3	7.1	6.3	6.8	10.2	7	9.2	7.3	9	7	7.62

Muestras Veracruz										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Promedios
Hematocrito	0.3	0.3	0.29	0.37	0.35	0.4	0.29	0.3	0.29	0.32
Hemoglobina	100	109	100	133	117	133	97	100	113	111.33
Eritrocitos	5.8	6.5	6	9.1	6.9	8	5.2	6.2	5.6	6.59

Bioquímica sanguínea

Muestras Tlaxcala													
	Referencias	Unidades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Promedio
Glucosa	3.4-6.2	mmol/L	4.87	4.2	4.28	4.51	4.18	4.83	3.47	3.49	4.44	4.56	4.283
Urea	4.1-7.6	mmol/L	3.56	3.11	4.14	3.62	4	2.36	2.8	6.3	3.7	5	3.86
Creatinina	88-156	µmol/L	131	123	168	163	127	150	143	154	159	129	144.7
Proteínas	53-71	g/L	58	64	57	62	61	56	70	68	62	62	62
Albumina	31-39	g/L	31	30	32	31	33	28	31	31	29	32	30.8
Globulinas	20-35	g/L	27	34	25	31	28	28	39	37	33	30	31.2
Relación A/G	0.89-1.65	/	1.15	0.88	1.28	1	1.17	1	0.79	0.84	0.88	1.07	1.01
AST	<450	U/L	235	445	325	295	400	100	315	190	305	330	294
CK	<425	U/L	169	297	370	718	536	-	292	227	316	298	358.11
Potasio	3.36-4.99	mmol/L	5.7	4.88	5.6	5.6	6.9	5.8	7.2	5.4	6.9	6.2	6.018
Sodio	132-141	mmol/L	136	132	139	137	129	133	138	137	136	133	135
Cloro	98-105	mmol/L	103	99	106	104	93	102	105	101	101	100	101.4
Bicarbonato	27-34	mmol/L	26	31	30	26	25	23	26	25	24	25	26.1
Anión GAP	4.0-13	mmol/L	13	6.8	8.6	13	18	14	14	16	18	14	13.54
Dif Iones	30-40	mmol/L	33	33	33	33	36	31	33	36	35	33	33.6
Osmolalidad	/	mOsm/kg	270	262	276	272	257	263	272	274	270	266	268.2

Muestras Veracruz												
	Referencias	Unidades	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Promedio
Glucosa	3.4-6.2	mmol/L	5.61	4.46	3.40	3.78	3.49	4.58	6.08	4.56	2.25	4.25
Urea	4.1-7.6	mmol/L	7.1	5.8	8.7	5.4	5.6	4.8	6.8	5.8	9.4	6.60
Creatinina	88-156	μmol/L	110	88	104	98	113	132	116	110	100	107.89
Proteínas	53-71	g/L	67	60	65	66	60	74	66	64	57	64.33
Albumina	31-39	g/L	32	34	35	37	38	37	36	34	31	34.89
Globulinas	20-35	g/L	35	26	30	29	22	37	30	30	26	29.44
Relación A/G	0.89-1.65	/	0.91	1.30	1.16	1.27	1.72	1.00	1.20	1.13	1.19	1.21
AST	<450	U/L	325	295	405	340	235	415	340	350	0	300.56
CK	<425	U/L	320	570	575	395	380	445	345	355	245	403.33
Potasio	3.36-4.99	mmol/L	4.4	4.2	4.3	4.8	4.5	4.8	4.1	4.7	4.2	4.44
Sodio	132-141	mmol/L	134	133	136	135	135	138	135	133	138	135.22
Cloro	98-105	mmol/L	105	108	95	106	105	100	98	103	104	102.67
Bicarbonato	27-34	mmol/L	22	16	31	20	20	21	27	22	24	22.56
Anión GAP	4.0-13	mmol/L	11	13	14	14	14	22	14	13	14	14.33
Dif lones	30-40	mmol/L	29	25	41	29	30	38	37	30	34	32.56
Osmolalidad	/	mOsm/kg	271	267	274	269	269	275	273	267	277	271.33

Anexo 5

Cuadro 9. Material utilizado en el experimento.

Termómetro, Estetoscopio, Oxímetro, Manómetro aneroide, Gasómetro I-Stat, Pinzas para casco.
100 jeringas de 1 ml 50 jeringas de 3 ml 50 jeringas de 5 ml 180 jeringas de 12 ml 50 jeringas de 20 ml.
Agujas del número 18, 20, 21, 22 y 25
40 Catéter del número 14 para vena 40 catéter del número 20 para arteria 40 tapones para catéter
Torundas de algodón 1 paquete de 50 gasas Alcohol 70% y yodo espuma,
60 llaves de 3 vías 60 extensiones para catéter de 50 cm
20 pares de guantes estériles 20 pares de guantes de exploración
10 suturas nylon 0, Tela adhesiva Navajas Gillete
50 agujas vacutainer # 22 y adaptador vacutainer 180 tubos vacutainer tapon rojo 85 tubos vacutainer tapon lila EDTA
3 gradillas Termo 100 tubos plásticos con tapa de rosca Pipetas pasteur Centrífuga
20 frascos de Anesket® (Clorhidrato de Ketamina) PiSA Agropecuaria® 2 frascos de Procin equus® (Clorhidrato de Xilacina al 10%) PiSA Agropecuaria® 1 aerosol Topazone® 30 soluciones salinas fisiológicas 0.9% de 250 ml 2 frascos de Inhepar® de 5000UI
Tijeras para sutura Portaagujas

Anexo 6

Cuadro 10. Hoja de registro de datos individual por caballo durante el periodo anestésico para el presente estudio.

Hoja de registros de los caballos anestesiados a nivel del mar y 3000 msnm																		
Lugar:			Hora:			Fecha:			T°:			Altitud:						
ID caballo:			CC:			Peso:			Raza:			Sexo.						
Función zootécnica/tipo de trabajo:						Edad:			Patologías previas:									
Comportamiento y temperamento:																		
Toma de muestras																		
Tiempo	Basal 0 Preanestesia			5'			10'			20'			40'			80' Postanestesia		
HPLC																		
Gasometría																		
Tiempo	Preanestesia						Anestesia						Potsanestesia					
PaO ₂																		
PaCO ₂																		
pH																		
HCO ₃																		
Constantes fisiológicas																		
Tiempo	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'	65'	70'	75'	80'	
FC																		
FR																		
T°																		
TLLC																		
Presión arterial																		
Saturación de O ₂																		
Grado de profundidad anestésica																		
Tiempo	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'	65'	70'	75'	80'	
Reflejo ocular																		
Nistagmo																		
Reflejo palpebral																		
Reflejo corneal																		
Dil. Pupilar																		
Nocicepción																		
Reflejo anal																		

Anexo 7

Cuadro 11. Resultados de los muestreos, tomas de constantes fisiológicas, gasometrías y tiempo total de anestesia.

Terrenate, Villareal, Tlaxcala	3080 msnm		527mmHg		Dosis Xilacina 1.1 mg/kg			Dosis Ketamina 2.2 mg/kg			Promedios
	Caballo 1	Caballo 2	Caballo 3	Caballo 4	Caballo 5	Caballo 6	Caballo 7	Caballo 8	Caballo 9	Caballo 10	
Edad	5	7	2	16	5	15	12	14	2	12	9
Peso kg	367	304	303	370	316	335	280	309	236	333	315.3
Color	Prieto	Colorado	Colorado	Rosillo	Alazan	Colorado	Bayo	Rosillo	Alazan	Colorado	
Dosis Xilacina ml	4.03	3.34	3.3	4.07	3.47	3.68	3.08	3.39	2.59	3.66	3.461
Dosis Ketamina ml	8.07	6.68	6.6	8.1	6.95	7.37	6.16	6.79	5.19	7.32	6.923
Condicion Corp	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Entero/Castrado	Castrado	Entero	Entero	Castrado	Castrado	Castrado	Criptorquido	Castrado	Entero	Castrado	
0'											
T°C	37.9	36.9	37.6	36.2	38.2	37.5	38	38.1	37.4	37.2	37.5
TLLC	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2
FC	40	28	40	27	40	46	62	41	42	42	40.8
FR	20	14	22	18	22	19	42	38	24	38	25.7
PAM	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	110-120	
sO2	80	ND	ND	ND	77	60	ND	63	62	59	66.8333333
Nistagmo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
R Palpebral	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R Anal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5'											
T°C	37.6	37.6	37.9	37.7	38.2	37.5	38.2	38.1	37.7	37.2	37.77
TLLC	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2
FC	42	28	40	32	40	44	44	39	36	38	38.3
FR	20	20	38	21	17	16	29	24	22	30	23.7
PAM	ND	100/120	ND	80/90	140/160	ND	ND	ND	ND	120-130	
sO2	81	76	65	ND	75	61	67	66	66	70	69.6666667
Nistagmo	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1.2
R Palpebral	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R Anal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10'											
T°C	37.6	37.2	37.9	37.9	38.2	37.5	38.3	38	37.3	38	37.79
TLLC	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2
FC	38	28	36	28	39	32	50	38	35	30	35.4
FR	22	20	18	22	20	20	24	13	18	19	19.6
PAM	ND	100/110	100/110	90/110	110/120	ND	ND	ND	ND	ND	
sO2	84	78	68	ND	79	42?	89	62	76	76	76.5
Nistagmo	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1.2
R Palpebral	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R Anal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15'											
T°C	37.2	37.3	37.8	37.8	38.2	37.6	38.4	37.2	37.6	37.9	37.7
TLLC	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2
FC	40	29	34	26	37	32	40	38	36	31	34.3
FR	15	17	20	24	19	20	24	19	28	19	20.5
PAM	ND	80/90	100/110	90/100	90/100	ND	ND	90-100	ND	ND	
sO2	80	85	73	92	87	36?	90	60	77	73	79.6666667
Nistagmo	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1.2
R Palpebral	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R Anal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20'											
T°C	37.2	37.2	37.9	37.7	38	37.3	38.2	37.7	37.6	38	37.68
TLLC	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2"	2
FC	38	28	31	27	36	30	34	37	40	32	33.3
FR	20	14	20	22	18	16	16	17	28	18	18.9
PAM	ND	80/90	100/110	90/110	ND	ND	ND	100-110	ND	ND	
sO2	81	86	74	84	87	ND	92	ND	82	69	81.875
Nistagmo	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1.2
R Palpebral	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R Anal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Gases sanguíneos arteriales

Promedio de Gasometrías Tlaxcala 3080 msnm 527 mmHg											
Equino	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Promedio
pH	7.38	7.42	7.41	7.42	7.45	7.41	7.38	7.41	7.45	7.42	7.414
PCO2	36.94	44.46	38.80	43.08	32.70	35.28	42.95	43.48	41.38	34.50	39.355
PO2	39.20	39.20	44.20	37.25	56.00	41.50	38.50	37.00	39.25	43.00	41.510
BEef	-2.75	4.20	4.20	3.25	-1.67	-2.50	0.50	3.00	4.50	-2.00	1.073
HCO2	22.78	28.82	24.62	27.80	22.57	22.40	25.75	27.63	28.50	22.45	25.331
TCO2	23.80	30.20	25.80	29.25	23.67	23.50	27.00	29.00	30.00	23.25	26.547
sO2	0.70	0.72	0.80	0.71	0.89	0.73	0.72	0.56	0.72	0.80	0.735

Promedio de Gasometrías Veracruz 20 msnm 757mmHg											
Equino	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Promedio	
ph	7.40	7.41	7.33	7.42	7.38	7.27	7.38	7.40	7.40	7.38	
PCO2 mmHg	38.66	43.22	42.86	42.40	42.54	31.48	41.18	37.60	40.53	40.05	
PO2 mmHg	68.00	57.00	57.00	70.50	56.40	94.25	65.00	52.50	67.33	65.33	
HCO3 mmol/L	24.04	27.46	22.78	27.75	25.06	14.18	24.20	23.23	24.93	23.74	
BE mml/L	-0.80	3.00	-3.20	3.50	0.00	-12.75	-1.00	-1.50	-0.33	-1.45	
sO2 %	91.00	85.80	84.80	93.00	87.60	93.50	90.40	82.75	92.33	89.02	
TCO2 mmol/L	25.00	29.00	24.00	28.75	26.40	15.00	25.40	24.25	26.33	24.90	

Tiempo Total de Anestesia

Tiempo total de Anestesia			
Lugar	Caballo	Efectiva 1er Movimiento. (Minuto)	De pie (Minuto)
Tlaxcala 3080 msnm	1	13	20
Tlaxcala 3080 msnm	2	25	29
Tlaxcala 3080 msnm	3	18	21
Tlaxcala 3080 msnm	4	25	33
Tlaxcala 3080 msnm	5	16	21
Tlaxcala 3080 msnm	6	21	27
Tlaxcala 3080 msnm	7	11	18
Tlaxcala 3080 msnm	8	20	22
Tlaxcala 3080 msnm	9	16	18
Tlaxcala 3080 msnm	10	18	22
Veracruz 20 msnm	11	22	23
Veracruz 20 msnm	12	15	20
Veracruz 20 msnm	13	8	18
Veracruz 20 msnm	14	22	23
Veracruz 20 msnm	15	20	25
Veracruz 20 msnm	16	12	14
Veracruz 20 msnm	17	14	15
Veracruz 20 msnm	18	18	22
Veracruz 20 msnm	19	13	15

Anexo 8.

Figura 13. Gráfica que muestra la relación existente entre el cambio de la PiO_2 respecto a la presión barométrica dependiente de la altitud sobre el nivel del mar.

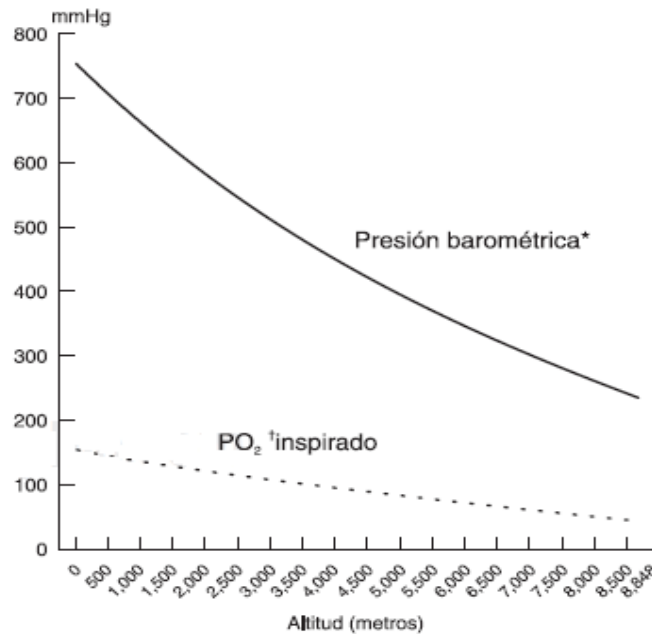


Figura 1. Cambio de la PiO_2 respecto a la presión barométrica.

Adaptación (Montes de oca et al, 2010)

Anexo 9

Cuadro 12. Rango de los gases sanguíneos a nivel del mar y en los equinos considerados normales o saludables.

Valores de gases sanguíneos a nivel del mar:	
PaO ₂	80-110 mmHg
PaCO ₂	35-45 mmHg
pH	7.35 - 7.45
SO ₂	94% respirando 100% O ₂
HCO ₃	18-24 mmol/L
FC	28-40 lpm
FR	8-16 rpm
T°C	37.5 - 38.5

Anexo 10

Figura 14. Imágenes del procedimiento anestésico, muestreo y análisis experimental



A) Muestreo de hematología



B) Pesaje



C) Evidente sedación post administración de Xilacina en Tlaxcala y Veracruz



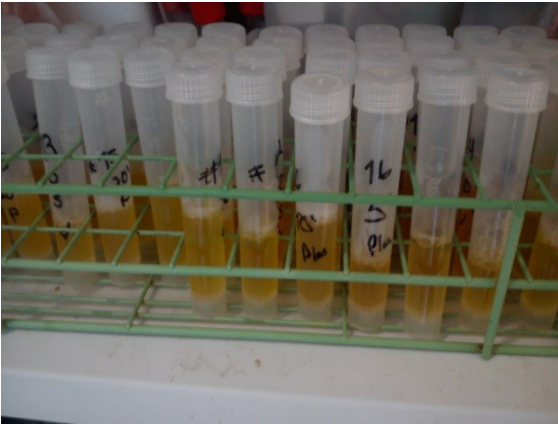
D) Anestesia con Ketamina y toma de muestras sanguíneas para CLAR



E) Medición de la PAM



F) Recuperación esternal



F) Muestras de suero sanguíneo



D) Separación de Ketamina sérica