



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y
BIOLÓGICAS
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA

“COMPARACIÓN DE EFECTOS FISIOLÓGICOS DE KETAMINA
VERSUS PROPOFOL COMO INDUCTOR ANESTÉSICO EN
CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*)”

Tesis para optar el título profesional de:

Médico Veterinario Zootecnista

Presentado por:

Kristi Aricelli Ventura Mendiola de Rodriguez (0000-0002-4159-
1885)

Asesor:

Gianmarco Paolo Rojas Moreno (0000-0001-7648-3588)

Lima – Perú

2020

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 02 de diciembre del 2020.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Dr. CESAR AQUILES LAZARO DE LA TORRE
Miembro: Mg. MARIO MARTIN PAUTA GALVEZ
Miembro: M.V. GERSON JOSE CAJAHUANCA BELLIDO

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

“COMPARACIÓN DE EFECTOS FISIOLÓGICOS DE KETAMINA VERSUS PROPOFOL COMO INDUCTOR ANESTÉSICO EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*)”

Presentada por la bachiller:

KRISTI ARICELLI VENTURA MENDIOLA

Para optar el Título Profesional de **Médico Veterinario y Zootecnista**

Asesorada por: **M.V. GIANMARCO PAOLO ROJAS MORENO**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de la bachiller de la carrera de **Medicina Veterinaria y Zootecnia** en la sustentación, concluyen de manera unánime (---) por mayoría simple (x) calificar a:

Tesis: KRISTI ARICELLI VENTURA MENDIOLA			Nota (en letras): Diecisiete
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (X)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Dr. CESAR AQUILES LAZARO DE LA TORRE
Presidente



M.V. GIANMARCO PAOLO ROJAS MORENO
Asesor



Mg. MARIO MARTIN PAUTA GALVEZ
Miembro 1



M.V. GERSON JOSE CAJAHUANCA BELLIDO
Miembro 2

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser mi apoyo incondicional a cada paso y brindarme su apoyo constante durante todo el proceso.

A Nicolás, quien estuvo apoyándome siempre en cada paso, por creer en mí y darme el impulso para seguir adelante.

Al profesor Cesar Miguel Gavidia por su amistad, gran disposición, apoyo y guía para obtener los resultados estadísticos.

A la profesora Milena Montenegro por su amistad, apoyo y guía para trabajar con los conejos de la mejor manera.

A Melquiades de la Cruz por su ayuda, supervisión y cuidado de los conejos durante todo el proceso experimental.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Características del conejo (<i>Oryctolagus Cuniculus</i>)	5
2.1.1 Fisiología	7
2.1.2 Consideraciones anestésicas	9
2.2 Monitoreo anestésico	10
2.2.1 Sistema cardiovascular	12
2.2.2 Sistema respiratorio	13
2.2.3 Temperatura	14
2.3 Agentes Anestésicos	15
2.3.1 Fármacos Pre-anestésicos	15
2.3.1.1 Acepromacina	15
2.3.1.2 Midazolam	16
2.3.2 Fármacos Inductores	17
2.3.2.1 Ketamina	17
2.3.2.2 Propofol	19
3. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1 LOCALIZACIÓN Y AMBIENTE	21
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	21
3.3 METODOLOGIA	23
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES	31
7. RECOMENDACIONES	32
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
9. ANEXOS	39
10. FOTOS	49
11. FICHA	52

INDICE DE TABLAS

Número		Página
	<p>Tabla 1. Variables fisiológicas expresadas en valores que fueron evaluados continuamente, donde el minuto “0” es el valor basal, inmediatamente después se realizó la inducción con ketamina (AMK) o propofol (AMP), y se registraron los cambios posteriores cada 5 minutos (Promedio \pm D.E)</p> <p>.....28</p>	

INDICE DE ANEXOS

Número	Página
Anexo 1. Gráfico tipo Boxplot comparativo de frecuencia cardiaca entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo)	39
Anexo 2. Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia cardiaca entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja)	39
Anexo 3. Gráfico tipo Boxplot comparativo de concentración parcial de CO ₂ entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo)	40
Anexo 4. Gráfico tipo lineal comparativo de concentración parcial de CO ₂ entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja)	40
Anexo 5. Gráfico tipo Boxplot comparativo de frecuencia respiratoria (FR) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	41
Anexo 6. Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia respiratoria entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	41
Anexo 7. Gráfico tipo Boxplot comparativo de saturación de oxígeno (SpO ₂) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	42
Anexo 8. Gráfico tipo lineal comparativo de saturación de oxígeno entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	42
Anexo 9. Gráfico tipo Boxplot comparativo de frecuencia espiratoria (AwRR) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	43
Anexo 10. Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia espiratoria entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	43
Anexo11. Gráfico tipo Boxplot comparativo de temperatura (T) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	44
Anexo 12. Gráfico tipo lineal comparativo de temperatura entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	44

Anexo13. Gráfico tipo Boxplot comparativo de presión arterial sistólica (PAS) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	45
Anexo 14. Gráfico tipo lineal comparativo de presión arterial sistólica entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	45
Anexo15. Gráfico tipo Boxplot comparativo de presión arterial diastólica (PAD) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	46
Anexo 16. Gráfico tipo lineal comparativo de presión arterial diastólica entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	46
Anexo17. Gráfico tipo Boxplot comparativo de presión arterial media (PAM) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).....	47
Anexo 18. Gráfico tipo lineal comparativo de presión arterial media entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).....	47
Anexo 19. Rangos normales de parámetros fisiológicos en conejos sanos.....	48

INDICE DE FOTOS

Número	Página
Foto 1. Jeringas de tuberculina, Alcohol, agua oxigenada, jeringa de propofol, algodón, agujas de 21G, Catéteres de 24G, cuaderno de campo, lapicero, maletín, suero fisiológico de 100ml, tijera, esparadrapo, frasco de Promazil, frasco de Midazolam y frasco de propofol.....	49
Foto 2. Conejo, previamente premedicado, en posición decúbito supino conectado a los sensores del monitor multiparamétrico	49
Foto 3. Monitor multiparamétrico registrando valores de un conejo durante el estudio.....	50
Foto 4. Conejo con mucosas cianóticas tras la inducción con Propofol	50
Foto 5. Oreja aparentemente cianótica	51
Foto 6. Conejos en las jaulas de recuperación	51

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar y evaluar los efectos producidos por ketamina y propofol, sobre las variables fisiológicas: Frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura rectal (T), saturación de oxígeno (SpO₂), concentración de CO₂ al final de la espiración (llamado también End-tidal CO₂ o EtCO₂), frecuencia respiratoria derivada de la espiración o frecuencia espiratoria (llamado también Airway respiratory rate o AwRR), presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media (PAS, PAD y PAM), de 36 conejos adultos de la raza Nueva Zelanda, premedicados previamente con una asociación de acepromacina y midazolam, en dosis de 0.15mg/kg y 0.8mg/kg respectivamente, inyectados en una misma jeringa por vía intramuscular, e inducidos con ketamina (10mg/kg) o propofol (8mg/kg), dependiendo al grupo al que pertenecieran. Las variables fisiológicas fueron evaluadas cada 5' minutos, desde el minuto 0' (representando el valor basal), hasta completar 8 mediciones. Se encontró que la ketamina incrementó la frecuencia cardíaca significativamente tras ser administrada, mientras que el propofol generó hipercapnia prolongada en todos los conejos. Ambos fármacos generaron hipotermia en los pacientes. Aparentemente el resto de variables no se vieron afectadas significativamente tras la inducción, desde el punto de vista estadístico. Se concluyó que la ketamina fue el fármaco que menos alteraciones produjo en estos animales, tanto desde el punto de vista estadístico como clínico, en comparación al propofol. Se recomienda realizar un riguroso examen físico y estudios de laboratorio a los pacientes, previo a la anestesia para descartar enfermedades subclínicas, también se recomienda utilizar un soporte térmico para prevenir hipotermia en los pacientes, y se debe tener especial cuidado con el uso de propofol en pacientes con problemas respiratorios.

Palabras clave: Anestesia, Conejos, Propofol, Ketamina

ABSTRACT

The objective of this study was to compare and evaluate the effects produced by ketamine and propofol, on the physiological variables: Heart rate (HR), respiratory rate (RR), rectal temperature (T), oxygen saturation (SpO₂), CO₂ concentration at the end of the expiration (called end-tidal CO₂ or EtCO₂), respiratory rate derived from expiration or expiratory rate (called airway respiratory rate or AwRR), systolic, diastolic and mean blood pressure (SBP, DBP and MBP), of 36 healthy and adult rabbits New Zealand breed, previously premedicated with an association of acepromazine and midazolam, in doses of 0.15mg/kg and 0.8mg/kg respectively, injected in the same syringe intramuscularly, and induced with ketamine (10mg/kg) or propofol (8mg/kg), affected to the group to which they belonged. The physiological variables were evaluated every 5 minutes, from minute 0 (representing the basal), to complete 8 measurements in total. Ketamine was found to increase the affected heart rate after administration, while propofol caused prolonged hypercapnia in all rabbits. Both anesthetic agents generated hypothermia in the patients. Apparently, the rest of the variables were not significantly affected after induction, from the statistical point of view. It was concluded that ketamine was the anesthetic agent that showed the fewest alterations produced in these animals, both statistically and clinically, compared to propofol. A rigorous physical examination and laboratory studies are recommended for patients after the anesthesia to rule out subclinical diseases, a thermal support is also recommended to prevent hypothermia in patients, and special care should be taken with the use of propofol in respiratory compromised patients

Key words: Anesthesia, Rabbit, Propofol, Ketamine

1. INTRODUCCION

La crianza de conejos siempre estuvo enfocada a la producción de carne y piel debido a la precocidad y prolificidad característica de esta especie, el alto valor nutricional de su carne y la gran calidad de su piel y pelaje. Con el tiempo, fueron criados como modelo animal de experimentación; sin embargo en los últimos años, su estatus ha cambiado a ser considerado una mascota, teniendo el mismo valor para el propietario que el de un gato o un perro (Richardson V, 2003).

Son animales nerviosos y asustadizos, por lo que su manejo debe ser lo menos estresante posible. Ya que, al tratarse de herbívoros, su instinto los obliga a escapar de situaciones donde se sientan amenazados. Sin mencionar que al ser pequeños y de huesos delgados, pueden sufrir fracturas con facilidad al intentar huir (Bimonte D, 2007; Meredith A, 2012).

En cuanto al manejo anestésico, suele ser complicado debido a las particularidades anatómicas y fisiológicas de esta especie. Son animales pequeños que pierden temperatura con facilidad si no les proporcionamos una fuente de calor adecuada durante la anestesia, bajo esta condición, en ocasiones pueden presentar insuficiencia respiratoria severa, algunos incluso, apnea (Quesenberry K, 2012). La pequeña apertura de la boca y su lengua ancha impiden realizar una intubación adecuada sin lesionar la mucosa oral y la epiglotis, lo que puede causar una inflamación importante a ese nivel (Engbers S. 2017). Tienen una cavidad torácica pequeña que puede ser comprimida fácilmente en caso haya dilatación de las vísceras, o un inadecuado posicionamiento del animal. Sin mencionar que frecuentemente sufren de enfermedades subclínicas, las cuales pueden complicar el manejo anestésico severamente, si no son detectadas de forma oportuna (Meredith A, 2012; Grimm K. 2012, Regueiro-Purriños 2013).

Existen diversos estudios comparativos de protocolos anestésicos en conejos, los cuales incluyen el uso de fármacos como la dexmedetomidina, medetomidina y butorfanol (Henke, J. 2005; Bellini, L., 2014). Demostrando que dichos fármacos serían los agentes anestésicos de elección para esta especie, ya que la dosis requerida es muy baja, generan pocos efectos deletéreos y tienen

fármacos antagonistas que actúan revirtiendo sus efectos. El principal impedimento para su adquisición es la escases en el mercado nacional, debido a que no son comercializados por las empresas de fármacos veterinarios. Y a su vez, en comparación con otros fármacos anestésicos, tienen un costo más elevado dificultando que la mayoría de veterinarias pequeñas puedan adquirirlos.

Entre los fármacos inductores más comunes utilizados en veterinaria, son la Ketamina y el Propofol, ambos fármacos generan hipnosis y permiten una inducción rápida, sin embargo, su farmacocinética y farmacodinamia son completamente distintos, en consecuencia, generan diferentes alteraciones en el paciente anestesiado.

A falta de un estudio comparativo de estos fármacos en lagomorfos, este estudio tuvo como objetivo identificar los efectos producidos sobre las variables fisiológicas de los conejos al ser inducidos a la anestesia con ketamina o propofol. Y así determinar que fármaco sería el más recomendado como agente inductor en esta especie y ayudar a generar protocolos más adecuados según la maniobra que se requiera realizar en estos animales.

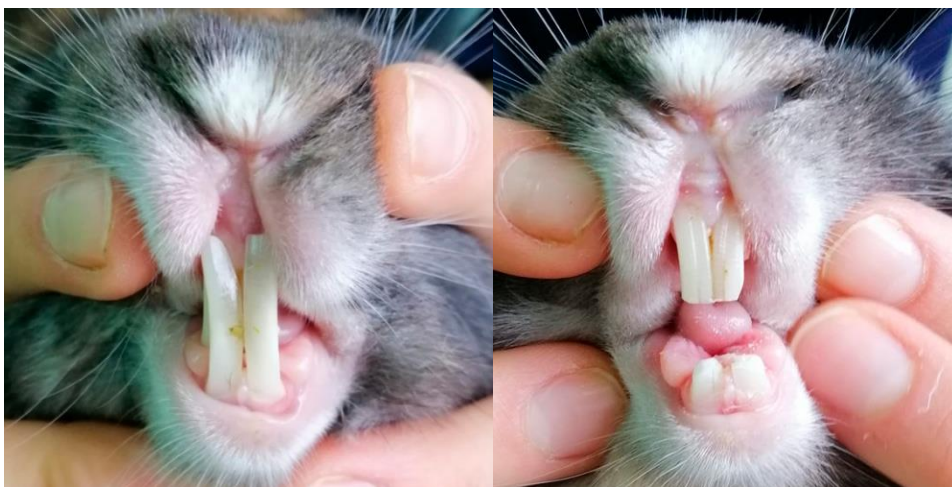
2. MARCO TEORICO

2.1. CARACTERÍSTICAS DEL CONEJO (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)

De la Orden *Lagomorpha*, los conejos son mamíferos domésticos de la familia *Leporidae*, actualmente son el único integrante del género *Oryctolagus*. Antiguamente considerados roedores, hoy se los denomina lagomorfos. (Jhonson-Delaney C, 2008)

Son comúnmente criados como productores de piel y carne, modelo animal de experimentación y más recientemente, como animal de compañía (Richardson, 2003). Se caracterizan por su temperamento dócil y nervioso. Son animales sociables y muy territoriales, a su vez son cautelosos por lo que requieren de tiempo para acostumbrarse a cambios en su entorno (Quesenberry K, 2012; Jhonson-Delaney C, 2008; Richardson, 2003). Son herbívoros estrictos, por lo que su dieta se basa en plantas fibrosas, vegetales ocasionales y concentrado peletizado. Dedicar la mayor parte de su tiempo a comer, por lo que normalmente desgastan sus dientes naturalmente, pero a veces es necesario recortarlos bajo sedación para evitar que puedan tener un sobre crecimiento que cause dolor o incomodidad en el animal (Jhonson-Delaney C, 2008; O'Malley, P. 2005).

Figura 1. Izquierda: Conejo con sobrecrecimiento dental. Derecha: Conejo después de cortar y limar sus dientes.



La fenotípica de esta especie es muy diversa. Presentan una gran variedad de colores, espesor del pelaje, longitud y posición de las orejas, además de la longitud y tamaño del cuerpo (Whitman B, 2004). Existen una gran cantidad de razas, las cuales se podrían clasificar como: Gigantes, Medianas, Pequeñas, Enanas y de pelo. Las razas pequeñas y enanas generalmente son criadas como animales de compañía debido a su tamaño y bajo consumo de alimento, lo que los hace fáciles y económicos de mantener. Ej: Lop-eared, Dwarf, Cabeza de León, etc. A comparación de las razas gigantes y medianas, puesto que estas están destinadas a la producción de carne. Ej: Flemish, Himalaya, Nueva Zelanda, etc., por lo que su consumo de alimento es elevado. Finalmente, como su nombre lo indica, las razas de pelo son criadas exclusivamente por la calidad de su piel y pelo. Ej: Angora, Rex, etc. (Jhonson-Delaney C, 2008; Whitman BD, 2004).

Las enfermedades subclínicas renales, respiratorias y digestivas son frecuentes en estos animales, siendo importante examinarlos y realizar controles sanguíneos y ecográficos regularmente (Richardson V, 2003; Quesenberry K, 2012). Los conejos presentan ciertas particularidades en el hemograma que podría resultar en lecturas erróneas. Por ejemplo, tienden a presentar leucopenia en lugar de leucocitosis ante una infección bacteriana. (Richardson V, 2003).

El manejo de esta especie se debe realizar sin movimientos bruscos y con cuidado, puesto que los niveles altos de estrés han sido asociados con alteraciones gastrointestinales importantes relacionadas con gastritis ulcerativa, formación de tricobezoares, enterotoxemias y enteritis, siendo lo más grave, secuestro sanguíneo, fallo cardíaco y muerte (Harcourt-Brown, 2002; Flecknell P, 2009).

2.1.1. FISIOLÓGÍA

Termorregulación

Los conejos son animales endotermos, es decir, que son capaces de regular su temperatura generando calor por si mismos, sin embargo, son muy sensibles a las altas temperaturas por lo que necesitan estar en un ambiente fresco (15° a 21°C), son animales incapaces de sudar, jadear y salivar adecuadamente, dificultando aún más la eliminación del calor. En caso de no disponer de una madriguera subterránea, estos animales utilizan las sombras para recostarse y estirar su cuerpo, con el objetivo de incrementar la superficie corporal en contacto con el suelo frío para refrescarse. Los lagomorfos son animales de conducta fosorial, brindándoles resistencia a la humedad y cierto grado de adaptación a niveles bajos de oxígeno (O'Malley P. 2005). En esta especie, la temperatura rectal se considera normal entre los 38.5 a 39°C. (Harcourt-Brown, 2002; Richardson VC, 2003).

Sistema Digestivo

La dieta de los lagomorfos se basa principalmente en plantas fibrosas, por lo que sus incisivos están muy desarrollados y en constante crecimiento. Lo que en ocasiones puede generar enfermedades de la cavidad oral cuando los incisivos crecen demasiado y lesionan la mucosa oral, esto suele pasar cuando su dieta cambia y no desgastan los incisivos adecuadamente, en tal caso requerirán de un recorte bajo sedación (Donnelly, T. 2016; Jhonson-Delaney C, 2008; O'Malley, P. 2005).

Son animales no rumiantes que desarrollaron la cecotrofia para redigerir los alimentos. Sin embargo, no comen sus heces reales, sino cecotrofos, estos son más blandos y tienen un color verde brillante (O'Malley, P. 2005).

A diferencia de los perros y gatos, las tres capas de musculo estriado del esófago de los conejos se prolongan hasta llegar al cardias. El esfínter del cardias está muy desarrollado y es la principal

razón por el cual los conejos no pueden vomitar. Por lo que no es necesario realizar ayunos previos en caso de requerir sedar un lagomorfo; sin embargo, pueden quedar restos de alimentos en la cavidad oral y el esófago, sin mencionar que la ingesta de alimento muy próxima a una sedación se asocia a la dilatación de las vísceras y por consecuencia, la compresión del diafragma y dificultad respiratoria, por lo que se recomienda un ayuno mínimo de 1 hora y máximo de 4 horas, los cuadros de hipoglucemia por ayunos más largos son comunes en estos animales (O'Malley, P. 2005; Quesenberry, K. 2012).

Sistema Cardiovascular

El volumen sanguíneo de los lagomorfos se encuentra limitado por el tamaño de corazón, así como muchos otros órganos, debido al tamaño del cuerpo, esto imposibilita aumentar el volumen sanguíneo ventricular bombeado en cada latido, en cambio, se ve obligando a latir más rápido para irrigar y oxigenar adecuadamente todos los tejidos (O'Malley P. 2005; Quesenberry, K. 2012). A diferencia de otros animales, la válvula atrioventricular derecha tiene únicamente 2 cúspides, siendo el termino correcto "bicúspide" (O'Malley P. 2005). La frecuencia cardiaca en estos animales es de 180 – 250 lpm (O'Malley P. 2005; Harcourt-Brown F. 2002; Richardson V. 2003).

En casos de inflamación muscular a nivel de la arteria pulmonar, incrementan el grosor del vaso mucho más que en cualquier otra especie, lo que causa hipertensión pulmonar, la que a su vez puede causar la muerte del animal por anafilaxia (Quesenberry, K. 2012).

Sistema Respiratorio

Los conejos poseen una cavidad nasal pequeña, la cual se comprende por unas narinas muy sensibles que se encuentran en constante movimiento, 20 a 150 movimientos por minuto en promedio, incluso se mantiene en movimiento mientras el animal reposa (O'Malley, P, 2005).

Una característica importante de los conejos es que únicamente ventilan adecuadamente por

respiración nasal, por lo que ver uno de estos animales respirando por la boca es un signo importante a tomar en cuenta, ya que puede ser a consecuencia de una patología, etc. (Quesenberry, K. 2012).

2.1.2. CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

Dentro de las consideraciones anestésicas para pacientes lagomorfos, se debe tener especial atención en la evaluación física del paciente, así mismo, los análisis complementarios serán necesarios en todos los casos, con el fin de identificar o descartar cualquier enfermedad subclínica que podría complicar la anestesia del paciente.

Sandez, I., 2019, menciona que en ocasiones será necesario evaluar las constantes basales del paciente días antes de la anestesia, para así evitar que el nerviosismo del paciente pueda alterar los valores basales de éste, así mismo se menciona que en ocasiones puede ser necesario sedar ligeramente al paciente, con el fin de mantener los niveles de estrés al mínimo.

Sus largos dientes, pequeña apertura de la boca, lengua larga y profundidad de la cavidad oral dificultan la intubación del paciente y aumenta la probabilidad de lesionar la mucosa oral y otras estructuras si no se tiene el cuidado adecuado, por lo que se recomienda el uso de equipo endoscópico para la intubación, o el uso de una máscara laríngea (Quesenberry, K. 2012; Donnelly, T. 2016; Engbers, S. 2017).

Esta especie representa un reto anestésico debido a sus características intrínsecas (Regueiro-Purriños. M. 2013). Al tratarse de animales nerviosos, se estresan con facilidad, lo que obstaculiza la acción de los fármacos por la liberación de catecolaminas (Regueiro-Purriños M, 2013; Tranquilli W. 2007). Adicionalmente, está demostrado que su respuesta a los fármacos es muy variable debido a que esta especie tiene un mecanismo diferente por el cual metaboliza los fármacos, por ejemplo, algunos conejos producen atropinesterasa, la cual degrada la atropina y reduce en gran medida su tiempo activo en el torrente sanguíneo (Ivey E. 2000).

La administración intramuscular de medicación pre anestésica es la más ampliamente utilizada en esta especie para tranquilizar y disminuir el estrés, el cual podría complicar el manejo anestésico posterior. Una vez está bajo los efectos del tranquilizante, se debe canular al paciente en la vena marginal (Sández I. 2019).

Tras la inducción, se debería intubar o colocar una máscara laríngea inmediatamente ya que el diestres respiratorio bajo sedación es frecuente en esta especie. De preferencia se debería optar por la máscara laríngea ya que esta especie tiene ciertas características anatómicas que pueden dificultar la intubación, como el poco rango de apertura de la boca que tienen estos animales, sin mencionar que la base de su lengua es ancha y puede obstaculizar la visualización de la entrada a la tráquea. Además, los lagomorfos son muy sensibles a la hipercapnia, pudiendo llegar a presentar apnea. Son animales con una cavidad torácica pequeña que puede ser comprimida fácilmente en caso haya dilatación de las vísceras por contenido alimenticio o por un inadecuado posicionamiento del animal, a esto se agrega la tendencia que tienen a padecer enfermedades subclínicas, tanto respiratorias como renales, las cuales terminan por complicar el manejo anestésico si no son detectadas a tiempo (Meredith A. 2012; Grimm, K. 2012).

El V-Gel, o máscara, es un dispositivo que permite el acceso a las vías aéreas de forma segura ya que está diseñado para ser colocado sin necesidad de un laringoscopio, pues se adecua perfectamente a la boca del animal comprimiendo la lengua hacia abajo y acoplándose a la tráquea. Según un estudio comparativo entre el dispositivo de vía aérea supraglótica (v-gel®) versus la intubación orotraqueal ciega en conejos, se comprobó que el V-gel causa muy poco daño en la mucosa por lo que es mejor tolerado por el animal, y hay menor incidencia de edema de glotis entre otras alteraciones locales (Engbers S. 2017)

2.2. MONITOREO ANESTÉSICO

Una correcta monitorización es la base para realizar una anestesia adecuada, teniendo ya que los fármacos que empleamos tienen efectos muy variables sobre los diferentes sistemas del paciente

(sistema cardiovascular, sistema respiratorio, sistema nervioso, etc.), por lo cual, el anestesista debe ser capaz de prevenir cualquier alteración que estos puedan producir durante la anestesia y que pueda traer secuelas posteriormente, ya que no solo es importante preservar los órganos del paciente y su funcionalidad durante la anestesia, sino también posterior a ella. (Sandez I. 2019).

Existen diversos métodos para evaluar la frecuencia respiratoria, cardíaca, y la oxigenación (Flecknell P. 2003). Es posible monitorizar el estado de nuestro paciente con maniobras básicas como observar el color de las mucosas, medir el tiempo de relleno capilar, palpar el pulso periférico, medir temperatura, realizar tanto auscultación cardíaca como pulmonar. Adicional a esto, y con equipación mínima, se puede medir la saturación de oxígeno en sangre (pulsioxímetro), la cual brindará información valiosa acerca de la efectividad de la respiración del paciente, antes siquiera de ser visible el cambio de color en las mucosas. Un capnógrafo permitirá medir el CO₂ en el aire espirado al acoplarse al tubo endotraqueal del paciente. Con equipación un poco más especializada será posible medir la presión arterial de forma invasiva y no invasiva, lo que nos permitirá detectar hipotensión e hipertensión en nuestro paciente. Toda la información en conjunto permitirá al anestesista tener conocimiento casi pleno del estado de nuestro paciente, siendo justamente estos últimos valores los más importantes para prevenir la mayoría de complicaciones que pudieran presentarse (Tranquilli W. 2007; Sánchez I. 2019).

El monitoreo básico solo evalúa frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y capnografía, éste solo debe emplearse durante maniobras cortas o de poca profundización anestésica. En el caso de intervenciones prolongadas, se requerirá de un monitoreo más especializado, para el cual deberá emplearse un monitor multiparamétrico. Este permitirá la medición y visualización de los signos vitales del paciente al proporcionar tendencias gráficas y una curva pletismográfica (Duke-Novakovski 2016; Sandez I. 2019).

Debemos evaluar constantemente la profundidad anestésica a través de la posición del globo ocular, los reflejos palpebrales y auriculares en primera instancia, ya que son estos los primeros en hacerse presentes si el paciente se superficializa de la anestesia (Sandez, I. 2019; Regueiro-Purriños M. 2013). La profundidad anestésica, a su vez, representa un riesgo importante en la

anestesia de lagomorfos por lo que detectar ciertos cambios clínicos específicos, como la pérdida del reflejo corneal, junto con la rotación del globo ocular y el prolapso de la membrana nictitante, deberán ser considerados indicadores de una excesiva profundización anestésica, la cual representará un riesgo importante para la vida del paciente (Regueiro-Purriños M. 2013).

2.2.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

El objetivo del monitoreo del sistema cardiovascular es supervisar el funcionamiento del corazón y asegurarnos que exista una adecuada perfusión de los órganos y tejidos del paciente. (Sandez I. 2019). Los fármacos anestésicos pueden afectar los vasos sanguíneos y la función del corazón, por lo que una monitorización adecuada de la perfusión sanguínea, frecuencia cardíaca y presión sanguínea son lo más efectivo para prevenir y compensar cualquier alteración causado sobre estos.

Frecuencia cardíaca

Podemos evaluar la frecuencia cardíaca fácilmente empleando un pulsioxímetro, adicionalmente se recomienda corroborar los valores obtenidos empleando un estetoscopio normal o esofágico. Debemos tener en cuenta que una normocardia, no significa un gasto cardíaco adecuado, por lo que se debe corroborar una perfusión adecuada a través de la saturación de oxígeno, ya que, si el tejido periférico no está adecuadamente perfundido, tendremos valores por debajo del 80%. También se debe evaluar constantemente la presión arterial del paciente, ya que esta puede alterarse rápidamente y se debe de regular lo antes posible para evitar daño en los órganos internos por una perfusión deficiente o excesiva (Sandez I, 2019).

La frecuencia cardíaca de los conejos tiende a ser elevada, oscila entre los 180 y 250 lpm (O'Malley P. 2005; Harcourt-Brown F. 2002; Richardson V. 2003), por lo que podría resultar un poco difícil de medir con un estetoscopio únicamente, se recomienda utilizar siempre un pulsioxímetro o un monitor multiparamétrico.

Presión arterial

La presión arterial es la fuerza que empuja la sangre a través de las arterias, su unidad se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Existen métodos tanto invasivos como no invasivos para medirla presión arterial, los cuales siempre nos darán tres valores, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media (Mucha C. 2007) El método de elección por practicidad, es el no invasivo ya que solo se debe colocar un manguito en alguno de los miembros o en la cola y dejar que el equipo realice la lectura, sin embargo, el método invasivo siempre será el más preciso (Blasco S, 2011; Sandez I, 2019). En conejos la presión arterial sistólica, diastólica y media oscilan en 104 ± 14.4 ; 78 ± 10.4 ; 87 ± 11 , respectivamente (Gross D, 2009).

2.2.2. SISTEMA RESPIRATORIO

Para monitorizar adecuadamente el sistema respiratorio, debemos ser capaces de medir la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la Capnometría del paciente. Además, podemos complementarlo evaluando el color de las mucosas, ya que si los tejidos no están adecuadamente oxigenados (cianóticos), se tornaran de color azul oscuro.

Frecuencia Respiratoria

La frecuencia respiratoria es la única variable fisiológica que puede ser evaluada visualmente, ya que podemos ver la caja torácica expandirse con cada inspiración. En conejos, el rango oscila entre las 32 y 60 respiraciones por minuto (rpm) (Harcourt-Brown, 2002; Richardson VC, 2003).

Saturación de oxígeno

La saturación de oxígeno se puede medir a través del uso de un pulsioxímetro común, colocando el sensor en la lengua, belfo, vulva, prepucio u oreja del paciente. De modo que el rayo infrarrojo del sensor pueda captar el nivel de hemoglobina oxigenada presente en el tejido con el que tiene contacto. El nivel normal de oxígeno en los tejidos debe estar siempre por encima del 95%, este rango puede ampliarse hasta quedar por encima del 80% durante una anestesia donde el paciente puede estar o no, intubado. Siempre y cuando, éste no reciba oxígeno, en cuyo caso, el valor no

debe ser menor a 99%. Cuando obtenemos un valor por debajo de 80%, se considera impreciso y poco fiable (Sandez, I. 2019).

Capnografía

La capnografía es la medida de la concentración parcial de dióxido de carbono (CO₂) en las vías aéreas de un paciente, la cual puede representarse gráficamente y cuantitativamente. Para esto se utiliza un capnógrafo, cuyo sensor debe estar acoplado al extremo distal del tubo endotraqueal o mascarilla, de este modo podemos obtener una lectura precisa de la concentración de CO₂ en el aire exhalado, además, nos permite saber si la ventilación del paciente es efectiva al medir la frecuencia espiratoria (AwRR) y evaluando su concordancia con la frecuencia cardiaca registrada (Díez-Picazo L.D, 2009). Esta información nos alerta de alteraciones importantes en el paciente, por ejemplo, la acidosis respiratoria está asociada a hipoventilación del paciente, ya que se produce cuando el valor de la fracción espirada de CO₂ (FeCO₂), captado en la espiración del paciente, está por encima de 45mmHg (hipercapnia), mientras que la hiperventilación se asocia a la FeCO₂ por debajo de 35mmHg (hipocapnia) (Sandez I, 2019).

2.2.3. TEMPERATURA

La temperatura es un valor muy importante a tener en cuenta, ya que alteraciones como la hipotermia e hipertermia causaran diferentes efectos en la hemodinámica y metabolismo en general del paciente. Podemos medir temperatura central y periférica, siendo la primera la temperatura de los órganos internos, y la segunda pertenece a la piel. El sensor puede colocarse a nivel esofágico o rectal, siendo la primera la más utilizada durante la anestesia (Sandez, I. 2019). Se recomienda el uso de termómetros rectales electrónicos, ya que son más precisos y seguros que los termómetros de mercurio.

Los conejos son mamíferos que pueden regular su temperatura corporal, por lo que son animales homeotermos, sin embargo, esto se ve alterado durante la anestesia, ya que los fármacos deprimen el centro termorregulador del cerebro, provocando que los animales pierdan la capacidad de regular su temperatura, por esto será importante aislar con una manta la mesa quirúrgica, ya que,

por conducción, perderán calor a través del contacto con la mesa quirúrgica. Además, debemos mantener al paciente cubierto o con una fuente de calor en la etapa de recuperación pues la pérdida de calor grave puede llevar al paciente a un estado de hipotermia, lo que resulta aún más riesgoso en animales pequeños, donde el índice de pérdida de calor por hora es aún mayor que en animales de grandes (Flecknell, P. 2003; Sandez, I. 2019).

2.3. AGENTES ANESTÉSICOS

2.3.1. FÁRMACOS PRE-ANESTÉSICOS

Son aquellos fármacos que generan tranquilización, leve grado de sedación o analgesia. Usados antes de inducir al paciente a la anestesia, permiten un mejor manejo del paciente, ya sea para examinarlo o para prepararlo para una intervención quirúrgica. Pueden emplearse de forma única o en conjunto con otras drogas de modo que la anestesia resultante sea más balanceada y con menos efectos deletéreos, en algunos casos, pueden potenciar el efecto analgésico de los opioides y el efecto sedante de los barbitúricos y el propofol (Pacharinsak C. 2017).

Los fármacos tranquilizantes tienen efectos muy variables entre especies, por lo que debería diseñarse el protocolo anestésico en base a esta información. Por ejemplo, las benzodiazepinas tienen un excelente efecto tranquilizante y sedante en lagomorfos, sin embargo, al ser administrados en caninos, deben combinarse con otros fármacos debido al pobre efecto sedante que tienen en dosis normales, y en el caso de felinos, para evitar el efecto paradójico que puede producir en esta especie (Tranquilli W. 2007; Longley L. 2009; Muir W. 2011).

2.3.1.1. ACEPROMACINA

La Acepromacina es un fármaco neuroléptico o tranquilizante mayor, miembro de la familia de las fenotiazinas. Tiene efectos antihistamínicos, antiespasmódicos e hipotensores, ya que tiene un potente efecto vasodilatador, por lo que su uso está contraindicado en animales deshidratados e

hipotensos (Pérez R. 2010; Longley L. 2009).

Actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos centrales e inhiben la liberación de catecolaminas a nivel central y periférico, causando la inhibición del sistema nervioso central en consecuencia, de este modo, generan tranquilización e inmovilización. A su vez, actúan sobre receptores adrenérgicos, generando disminución de la resistencia vascular y vasodilatación periférica marcada, provocando una caída en la presión arterial, la cual generara en respuesta taquicardia compensatoria. Tiene la propiedad además de potenciar y prolongar la acción de otros fármacos, por lo que permite reducir la dosis empleada de éstos, produciendo, igualmente, el efecto deseado. La acepromacina no posee propiedades analgésicas pero potencia de forma importante la acción analgésica de los opioides. Otra característica importante es que disminuye la emesis, siendo esta propiedad especialmente beneficiosa en caso el ayuno sea imposible de realizar previo a la sedación (Pérez R. 2010; Pacharinsak C., 2017; Tranquilli W, 2007; Muir W., 2011). Dosis para lagomorfos 0.05 – 0.2mg/kg intramuscular o subcutáneo. (Ivey E. 2000).

2.3.1.2. MIDAZOLAM

Las benzodiazepinas, también conocidos como tranquilizantes menores, son fármacos gaba-agonistas generando tranquilización, no tienen gran efecto a nivel cardiovascular pero pueden generar una leve depresión respiratoria, en general se los considera muy seguros. Tienen efecto ansiolítico, hipnótico y relajación muscular. También actúa potenciando la acción de otros fármacos como los opioides, además de eliminar los efectos deletéreos de la ketamina al asociarse ambas drogas en la misma jeringa (Muir, W. 2011; Pacharinsak C. 2017; Plumb C. 2011). Adicionalmente tienen efecto anticonvulsivante, el fármaco de elección es el diazepam, sin embargo, si no se cuenta con una vía de acceso venoso, se recomienda inocular midazolam vía intramuscular, ya que este es lipofílico, lo que permite que su absorción y acción sea mucho más rápida por esta vía de administración que el diazepam (Plumb C, 2011; Perez R. 2010; Muir R. 2008).

La dosis empleada en lagomorfos va desde 1mg/kg hasta 2mg/kg por vía intramuscular o endovenosa (Ivey E, 2000).

2.3.2. FÁRMACOS INDUCTORES

Se emplean básicamente para inducir al paciente a la anestesia propiamente dicha, se puede utilizar un solo fármaco o en combinación, esto dependerá del estado del paciente y la maniobra que se va a realizar. Estos fármacos deben cumplir con los requisitos mínimos de generar inmovilidad e inconciencia. No necesariamente proveen algún nivel de analgesia. (Longley I 2017; Tranquilli W 2007).

2.3.2.1. KETAMINA

La Ketamina es un fármaco anestésico disociativo derivado de la Fenciclidina, tiene propiedades sedantes, amnésicas, hipnóticas y analgésicas. Suele aplicarse por vía endovenosa, intramuscular, epidural y subaracnoidea. (Cruz J, 2009; Arcusa M, 2005).

Actúa antagonizando los receptores NMDA, interrumpiendo la comunicación nerviosa a nivel del encéfalo y la estimulación del sistema de retículo activado, lo que genera que haya una estimulación selectiva del SNC, induciendo una anestesia disociativa en el paciente. Según lo mencionado por Zanos, P. 2018, existe evidencia de la actividad de la ketamina sobre los canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos, también llamados canales de HCN, sugiriendo que podrían ser relevante para las acciones anestésicas de la ketamina, como fue expresado por Chen X. 2009 al probar que la anestesia inducida con ketamina fue suprimida significativamente en ratones con HCN inactivado. Además, Chen encontró que la (S) -ketamina es más potente al inhibir estos canales en comparación con la ketamina racémica. Menciona también que el autor Petrenko AB. 2014, planteo la hipótesis que la inhibición de NMDAR no es el único mecanismo subyacente a las propiedades anestésicas de la ketamina. Adicionalmente a esta información, también menciona al autor Zhang y col. (2016), el cual sugirió

que la reducción de la función de HCN1 por la ketamina pudo ser secundaria a la inhibición de NMDAR presinápticos. Pero se deberían realizar más estudios que puedan definir con exactitud el papel de la inhibición del canal de HCN.

La anestesia disociativa generada por la ketamina mantendrá los reflejos protectores como por ejemplo el reflejo de deglución en el paciente, adicionalmente, generará un notorio aumento del tono muscular. Entre otros efectos, también inhibirá la absorción neuronal de catecolaminas, producirá vasodilatación periférica al actuar directamente sobre el músculo liso a nivel vascular, e incrementará la contractilidad del miocardio (estimulación inotrópica). Dando como resultado estimulación a nivel cardiovascular (incremento del gasto cardíaco, resistencia vascular sistémica, presión arterial sistémica y pulmonar, frecuencia cardíaca y resistencia vascular. Lo que no será perjudicial en un corazón sano. Pero en combinación con Benzodiazepinas, es posible ampliar el margen de seguridad de la ketamina, proporcionando mayor estabilidad cardiorrespiratoria al paciente (Grint N, 2008; Jung I. 2012)

El clorhidrato de ketamina es utilizado actualmente como anestésico general y sedante. Es el fármaco de elección para procedimientos no cruentos, de corto plazo y que no requieren de relajación muscular, también es empleado como agente analgésico a bajas dosis o en infusión continua, genera analgesia somática, controla el dolor crónico y post quirúrgico, ya que tiene cierto efecto sobre receptores opiáceos (Rosenbaum, S., 2020; Gales, A. 2018)

Actualmente, diversos autores debaten los beneficios y riesgos del uso de ketamina como agente anestésico en pacientes con presión intracraneal (PIC) elevada, algunos mencionan que es posible atenuar sus efectos adversos sobre la misma, al realizar un adecuado manejo ventilatorio. Sin embargo, coinciden en que es el anestésico de elección en pacientes con broncoespasmo, shock séptico y aquellos con compromiso hemodinámico (Caro, D., 2018; Morris C., 2009).

Es soluble en agua por lo que será fácil de mezclar con otros fármacos, además, no es irritante y tiene un corto periodo de latencia tras la inyección intravenosa. El efecto analgésico de la ketamina es somático intenso, pero de corta acción (Pérez R, 2010).

Su uso en lagomorfos impide que estos cierren los ojos durante la anestesia, siendo importante utilizar gotas oftálmicas para lubricar y proteger las corneas. Además de no eliminar el reflejo laríngeo por lo que no es posible realizar una intubación endotraqueal si es usado como único inductor (Harcourt-Brown, 2002; Botana L, 2002). La dosis recomendada oscila entre 8 a 20 mg/kg en lagomorfos (Pacharinsak C., 2017; Dugdale A, 2010)

2.3.2.2. PROPOFOL

El propofol actúa inhibiendo la actividad cerebral al activar y potenciar la actividad de los neurotransmisores GABA. Por lo que inhibe el sistema nervioso central generando hipnosis. Se debe tener extremo cuidado en su administración ya que produce depresión respiratoria transitoria al ser administrado vía endovenosa lenta, sin embargo, si es administrado demasiado rápido puede producir apnea, por lo que se recomienda hacerlo de forma lenta hasta llegar al plano anestésico deseado (titulado). Por seguridad, se recomienda intubar al paciente (Harcourt-Brown, 2002; Grint N, 2008; Plumb C, 2011). Podemos diluirlo con suero para aumentar el volumen del fármaco sin perder la potencia del mismo (Duke-Novakovski, T., 2016).

Reduce la resistencia vascular sistémica y el gasto cardíaco, generando que la presión arterial disminuya. Lo que puede ser de gravedad en un paciente hipovolémico. Lo que puede ser peligroso en pacientes hipovolémicos. Este efecto será más intenso durante los primeros minutos, disminuyendo la intensidad progresivamente. Diversos autores atribuyen este efecto, no al propofol en sí, sino a los miofilamentos, los cuales se vuelven más sensibles al calcio. Por lo que este fármaco no está contraindicado en pacientes cardíacas. (Grint NJ, 2008; Harcourt-Brown, 2002).

No tiene acción directa sobre la frecuencia cardíaca, pero esta puede verse alterada por el dolor que produce la inoculación de propofol (Tan, C.H. 1998; Marik. P, 2004). Sin embargo, al asociarse con opioides, es posible ver una alteración notoria de la frecuencia cardíaca debido a que estos fármacos potencian los efectos farmacológicos del propofol sobre la presión arterial y

el gasto cardíaco (Botana L, 2002; Jhonson-Delaney C, 2008).

Debido a que el principal componente del excipiente asociado a este fármaco es la lecitina de huevo, tiene una mayor predisposición a la contaminación y proliferación de bacterias, por lo que se recomienda utilizar toda la ampolla una vez abierta, o en el caso de frascos, refrigerar mientras no esté en uso (Pacharinsak C, 2017)

Si se lo asocia con otros fármacos con efecto depresor sobre el sistema nervioso central, es posible reducir la dosis del mismo en un 25%, sin perder la efectividad de la droga, ya que el propofol se potencia (Plumb C, 2011). En lagomorfos se emplean dosis de 5 a 14 mg/kg por vía endovenosa lenta. En CRI se suele administrar 20 mg/kg/minuto. Se recomienda no utilizarlo como único fármaco pues la depresión respiratoria y cardiovascular que produce puede ser riesgosa para el paciente (Ivey & Morrisey 2000; Tranquilli W, 2007).

MATERIALES Y METODOS

3.1. LOCALIZACIÓN Y AMBIENTE

Los procedimientos anestésicos se llevaron a cabo en la clínica de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Biológicas de la Universidad Científica del Sur, ubicada en el Km 19 de la carretera Panamericana Sur, Lima.

Los animales, clínicamente sanos, pasaron por un periodo de adaptación de 2 semanas, posterior a su llegada a las instalaciones de la universidad. Fueron acondicionados en jaulas individuales y alimentadas con pelletizado industrial en horarios definidos, con agua fresca disponible permanentemente.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Se incluyeron en este estudio 36 conejos domésticos (Familia: *Leporidae*; Orden: *Lagomorpha*; Genero: *Oryctolagus*; Especie: *Oryctolagus cuniculus*): Únicamente machos adultos de la raza Nueva Zelanda. Todos los individuos fueron evaluados previamente para determinar la ausencia de alteraciones orgánicas, fisiológicas y sistémicas que pudieran afectar los resultados del estudio. Se consideraron animales con edades entre uno y dos años, y peso entre dos y tres kilos.

El tamaño de la muestra fue determinado en base al cálculo de muestra para comparar dos medias² de poblaciones finitas.

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})\sigma}{\varepsilon} \right]^2$$

n: Tamaño mínimo de muestra.

α : Nivel de significancia

β : Potencia de la prueba

σ : Valor previsto de las desviaciones estándar de las dos poblaciones.

ϵ : Valor de la diferencia entre medias que tiene significado ($\mu_1 - \mu_0$ *precisión alternativa*).

Para determinar el valor previsto de las desviaciones estándar de las dos poblaciones se tomó como referencia el trabajo de Grint, N. 2008, donde las desviaciones estándar tuvieron un valor de 2.4, aceptamos un nivel de confianza del 95% ($Z_\alpha = 1.96$), nivel de precisión del 90% ($\epsilon = 0.1$) y deseamos un poder estadístico del 80% ($Z_\beta = 0.84$) para detectar diferencias, si es que existen:

$$17 = 2 \left[\frac{(1.96 + 0.84)2.4}{0.1} \right]^2$$

Obteniéndose una muestra de 17 individuos como mínimo por grupo, es decir, 34 animales en total. Sin embargo, en este estudio se utilizaron 36 individuos de conejo (*Oryctolagus cuniculus*), por oportunidad y disponibilidad de animales. Los criterios de inclusión eran animales aparentemente sanos, de la raza Nueva Zelanda, con edades entre 1 a dos años como máximo, con pesos entre 2.5 a 3 kg, únicamente machos, que fueron adquiridos específicamente para el experimento.

3.3. METODOLOGÍA

Diseño experimental

La investigación fue de tipo experimental - completamente al azar.

Equipos y materiales

Equipos

Monitor multiparamétrico EDAN IM8
VET.

Balanza

Fármacos Anestésicos:

Acepromacina 50ml

Ketamina 50ml

Midazolam 10ml

Propofol 20ml

Materiales no descartables:

Cuaderno de campo

Lapicero

Mascarilla de pequeños animales

Cámara

Materiales descartables:

Botella de agua oxigenada

Botella de alcohol

Caja de agujas 23G

Caja de equipos de volutrol

Caja de guantes S

Caja de jeringas tuberculina

Caja de jeringas 5ml

Sueros fisiológicos NaCl 0.9%

Caja de catéteres 24G

Esparadrapo 3M

Paquete de algodón

Protocolos, Procedimiento y recolección de datos

Para este estudio se utilizó el protocolo de Gómez, L. 2007, modificado.

Los animales fueron divididos en dos grupos:

- Grupo AMK (n=18): Acepromacina (0.15mg/kg) - Midazolam (0.8mg/kg) como premedicación por vía Intramuscular; Ketamina (10mg/kg) 30 minutos después, como inductor, por vía endovenosa lenta.
- Grupo AMP (n=18): Acepromacina (0.15mg/kg) - Midazolam (0.8mg/kg) como premedicación por vía Intramuscular; Propofol (8mg/kg) 30 minutos después, como inductor, por vía endovenosa lenta.

Antes de iniciar el estudio, se realizó una evaluación pre-anestésica, para determinar ausencia de patologías evidentes y subclínicas, todos los animales fueron sometidos a un ayuno preventivo de 4 horas, para evitar dilatación de las vísceras por alimento. Además, se registró en la ficha de anestesia el peso, sexo, estado físico y las variables fisiológicas basales (minuto 0). Todas las mediciones y observaciones fueron realizadas por una sola persona.

Una vez pre-medicados con la asociación de midazolam y acepromacina en una sola jeringa por vía intramuscular, los animales fueron colocados nuevamente en sus jaulas. Tras 20 minutos, se les colocó una vía de acceso venoso en la vena auricular marginal, para luego posicionarlos y conectar todos los sensores del monitor multiparamétrico y el capnógrafo, acoplando el sensor de tipo sidestream a una mascarilla de pequeños animales para realizar la medida precisa del CO₂, para tomar la primera medición de los valores basales de cada individuo (minuto 0'), esto tardó aproximadamente 10 minutos en todos los casos, es decir que la primera medición de los valores basales se realizó a los 30 minutos de haber administrado la pre-medicación. Inmediatamente después inducimos a los animales por vía endovenosa lenta (no más de 1 minuto), al

estado de inconciencia con el fármaco respectivo del grupo al que pertenecía cada uno. Las mediciones fueron realizadas cada 5 minutos por un periodo de 35 minutos desde la medición basal, teniendo un total final de 8 mediciones por animal (minuto: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35). Los parámetros fisiológicos evaluados fueron: Frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura rectal (T), saturación de oxígeno (SpO₂), Concentración de CO₂ al final de la espiración (llamado también End-tidal CO₂ o EtCO₂), Frecuencia respiratoria derivada de la espiración o frecuencia espiratoria (llamado también Airway respiratory rate o AwRR), presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD y PAM).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron ingresados a una plantilla de Microsoft Excel®, para ser ordenados y posteriormente exportados al paquete estadístico STATA 14.0 donde se evaluó la normalidad mediante la prueba de Shaphiro-Wilk. Los valores que presentaron distribución normal, fueron evaluados mediante la prueba de T Student. Aquellos que no presentaron una distribución normal se evaluaron mediante la prueba de U de Wilcoxon. Los resultados fueron expuestos en tablas y gráficos comparativos del tipo Lineal y Boxplot.

3.5. RESULTADOS

El grupo AMK presentó un incremento de la FC, de 233 ± 51 a 250 ± 37 , inmediatamente después de la inducción (5') pero no superó el rango normal máximo establecido en la especie [Anexo 19], se observó diferencia estadística en contraste con los valores obtenidos del grupo AMP, donde la FC se elevó de 212 ± 32 a 225 ± 28 [Tabla 1; Anexo

1; Anexo 2]. Sin embargo, a partir del minuto 10' hasta el 25', esta diferencia desapareció y los valores se estabilizaron entre ambos grupos. Pero a partir del minuto 30' al 35' los valores de ambos grupos presentaron diferencia estadística, donde los valores del grupo AMK fueron 231 ± 35 y 227 ± 29 en los minutos 30' y 35' respectivamente, mientras que el grupo AMP disminuyó la frecuencia cardíaca y obtuvo valores de 203 ± 35 y 201 ± 28 en los minutos 30' y 35' [Tabla 1; Anexos 1 y 2]. Al ser valores de distribución normal, la diferencia estadística fue determinada por el análisis de datos T Student.

Inmediatamente después de la inducción (5') el nivel de EtCO₂ del grupo AMP se elevó de 33 ± 7 a 48 ± 13 y mantuvo los valores elevados y por encima del rango normal, hasta la última medición en el minuto 35', en contraste con el grupo AMK [Tabla 1; Anexos 3 y 4]. Debido a que no fueron valores de distribución normal, la diferencia estadística fue determinada por la prueba U de Wilcoxon.

En el minuto 5' se registró variación en el grupo AMP de la FR, SpO₂ y AwRR de 48 ± 8 a 37 ± 11 [Anexos 5 y 6] 95 ± 4 a 77 ± 17 [Anexos 7 y 8], y 49 ± 9 a 37 ± 11 [Anexos 9 y 10], respectivamente, donde en todos los casos, los valores entre el minuto 0' y 5' fueron mucho menores, sin embargo la variación no fue significativa debido a que la recuperación fue muy rápida y estos valores no fueron registrados en el intervalo de tiempo designado. [Tabla 1]. Todos los conejos del grupo AMP mostraron mucosas cianóticas tras la inducción [Fotos 4 y 5], pero recuperaron su color normal rápidamente, coincidiendo con los valores registrados en el estudio.

La temperatura descendió progresivamente desde la inducción, sin una diferencia estadística remarcable significativa entre el grupo AMK y AMP, iniciando en 38.6 ± 0.4

en ambos casos, y finalizando en 37.6 ± 0.5 y 37.5 ± 0.5 , respectivamente [Anexos 11 y12].

No hubo alteraciones importantes sobre las otras variables fisiológicas del grupo AMK, en comparación con el grupo AMP [Tabla 1].

Tabla 1. Variables fisiológicas expresadas en valores que fueron evaluados continuamente, donde el minuto “0” es el valor basal, inmediatamente después se realizó la inducción con ketamina (AMK) o propofol (AMP), y se registraron los cambios posteriores cada 5 minutos (Promedio \pm D.E).

Comparación del promedio \pm desviación estándar de las variables fisiológicas, por cada minuto, del grupo AMK (Acepromacina, Midazolam y Ketamina) y AMP (Acepromacina, Midazolam y Propofol).

Variable	Grupos	Minutos							
		0' (basal)	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
FC (Lpm)	AMK	233 \pm 51	250\pm37*	237 \pm 53	243 \pm 44	239 \pm 43	230 \pm 26	231\pm35*	227\pm29*
	AMP	212 \pm 32	225\pm28*	228 \pm 32	228 \pm 32	220 \pm 36	214 \pm 33	203\pm35*	201\pm28*
FR (Rpm)	AMK	51 \pm 17	39 \pm 14	43 \pm 12	48 \pm 17	47 \pm 14	48 \pm 17	48 \pm 11	47 \pm 12
	AMP	48 \pm 8	37 \pm 11	41 \pm 11	44 \pm 9	47 \pm 12	46 \pm 9	44 \pm 13	44 \pm 10
T (C°)	AMK	38.6 \pm 0.4	38.5 \pm 0.4	38.3 \pm 0.4	38.2 \pm 0.4	38.0 \pm 0.4	37.9 \pm 0.5	37.7 \pm 0.5	37.6 \pm 0.5
	AMP	38.6 \pm 0.4	38.4 \pm 0.4	38.2 \pm 0.4	38.0 \pm 0.4	37.9 \pm 0.4	37.8 \pm 0.5	37.6 \pm 0.5	37.5 \pm 0.5
SpO2 (%)	AMK	94 \pm 3	88 \pm 7	89 \pm 7	92 \pm 5	92 \pm 5	92 \pm 6	94 \pm 5	94 \pm 6
	AMP	95 \pm 4	77 \pm 17	81 \pm 17	87 \pm 14	90 \pm 9	94 \pm 5	95 \pm 4	96 \pm 4
EtCO2 (MmHg)	AMK	31 \pm 9	31\pm6*	32\pm6*	32\pm7*	33\pm6*	32\pm6	31\pm6*	30\pm6*
	AMP	33 \pm 7	48\pm13*	46\pm12*	48\pm13*	46\pm12*	48\pm12*	46\pm13*	47\pm12*
awRR (Epm)	AMK	47 \pm 12	37 \pm 16	42 \pm 12	43 \pm 11	43 \pm 13	43 \pm 13	48 \pm 10	47 \pm 11
	AMP	49 \pm 9	37 \pm 11	43 \pm 8	44 \pm 8	47 \pm 12	46 \pm 9	46 \pm 13	44 \pm 9
PAS (MmHg)	AMK	94 \pm 14	97 \pm 24	87 \pm 20	85 \pm 14	93 \pm 21	87 \pm 17	90 \pm 19	84 \pm 19
	AMP	90 \pm 17	85 \pm 13	90 \pm 15	93 \pm 18	94 \pm 17	95 \pm 14	86 \pm 13	97 \pm 28
PAD (MmHg)	AMK	43 \pm 9	41 \pm 13	35 \pm 9	37 \pm 9	38 \pm 12	38 \pm 7	38 \pm 8	38 \pm 8
	AMP	37 \pm 6	30 \pm 5	34 \pm 8	38 \pm 13	39 \pm 11	34 \pm 7	35 \pm 6	36 \pm 8
PAM (MmHg)	AMK	57 \pm 14	55 \pm 17	50 \pm 15	49 \pm 13	52 \pm 17	50 \pm 12	52 \pm 12	50 \pm 10
	AMP	50 \pm 11	47 \pm 8	52 \pm 10	56 \pm 17	60 \pm 17	55 \pm 9	53 \pm 8	54 \pm 9

FC, frecuencia cardiaca; FR, frecuencia respiratoria; T, temperatura; SpO2, Saturación de oxígeno; EtCO2, concentración de CO2; awRR, Frecuencia espiratoria; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media. * Valores con diferencia estadística.

4. DISCUSIÓN

La mayoría de estudios realizados en esta especie utilizan asociaciones de fármacos alfa-2 agonistas, opiáceos, benzodiazepinas y fenotiacínicos. Por lo que la información actualizada sobre los efectos de fármacos como el propofol o ketamina en lagomorfos es escasa, esto debido a que la realidad de otros países les permite el fácil acceso a fármacos que, para nuestra realidad, son aun de muy difícil acceso para la clínica diaria.

Los valores basales se tomaron sedando previamente a los animales, como recomienda Sández I. 2019, ya que al tratarse de animales tan nerviosos, los valores estarían alterados por el estrés y los resultados no serían fiables.

Tras la inducción, todos los animales del grupo AMK presentaron un aumento significativo de la frecuencia cardiaca (FC), sin embargo este incremento fue apenas superior al promedio normal en estos animales. Henke, J. (2005) demuestra que la ketamina tiene tendencia a elevar momentáneamente la frecuencia cardiaca en conejos. Por otro lado, Marik, P. (2004) menciona que el propofol no presenta efectos considerables sobre la FC, sin embargo, el dolor que causa al ser inyectado por vía endovenosa puede producir alteraciones en la frecuencia cardiaca durante su administración. Esto fue observado de manera coincidente en la mayoría de los animales empleados durante el estudio, como se muestra en los resultados de la Tabla 1, donde también se evidenció un ligero aumento de la frecuencia cardiaca en el grupo AMP.

Nieuwenhuijs, D. (2000) y Sahinovic, M., (2018) describen el potente efecto depresor del sistema respiratorio del propofol, el cual también inhibe la respuesta a la hipoxia e hipercapnia. Lo que coincide con el estudio realizado por Santos, M. (2016), donde demostró que aun realizando la asociación de ambos fármacos, ketamina y propofol, el

efecto sobre el sistema respiratorio permanecía y algunos animales presentaron apnea. Lo que estuvo acorde con el resultado obtenido en el presente estudio, donde el nivel de EtCO₂ se elevó tras la inducción y se mantuvo en niveles elevados (hipercapnia) aun cuando la respiración se regularizo a lo largo del tiempo de anestesia, por lo que la respuesta de los animales a la hipercapnia fue positiva mas no adecuada, pues oxigenaron adecuadamente pero no lograron normalizar los niveles de CO₂ por si mismos.

Aunque los niveles de CO₂ se mantuvieron elevados en los conejos del grupo AMP, los niveles de saturación de oxígeno (SpO₂) no se vieron afectados en gran medida, Tomasco, I. (2011) menciona que los animales con actividad fosorial han desarrollado cierto nivel de tolerancia a la hipoxia e hipercapnia, por lo que la saturación de oxígeno no necesariamente se ve afectada por estas.

Tras la administración de propofol, los animales del grupo AMP mostraron una depresión importante de la FR, SpO₂ y la AwRR; sin embargo, solo duró unos pocos minutos, por lo que este efecto sobre las variables fisiológicas no fue registrado en la tabla de mediciones. Sin embargo, la SpO₂ tuvo una recuperación ligeramente más lenta, debido a esto, se vio registrado en la tabla (77 ± 17), lo que fue importante desde el punto de vista estadístico, y concordó con los resultados obtenidos por Bellini, L. (2014), donde al utilizar una asociación de ketamina y midazolam, la frecuencia respiratoria de los conejos disminuyeron sin afectar de forma importante la SpO₂. Marik, P. (2004) y Sahinovic, M. (2018) también mencionan el potente efecto depresor respiratorio, dosis dependiente, que tiene el propofol, sin embargo, esto no suele afectar en gran medida el porcentaje de saturación de oxígeno si se administra de forma lenta, pero puede producir apnea si se hace de forma rápida. Adicionalmente a esto, el

midazolam también puede causar una leve depresión respiratoria en el paciente, lo que pudo potenciar esto en ambos grupos.

Se sabe que uno de los efectos de la acepromacina es potenciar la acción de otros fármacos, esto pudo intensificar la depresión respiratoria e hipercapnia generada por el Propofol por lo que esta se presentó aun cuando éste se administró de forma lenta y en dosis baja. (Plumb C, 2011; Cruz F, 2010).

Ambos grupos perdieron temperatura progresivamente desde la inducción, teniendo en cuenta que se trata de animales pequeños, que tienen mayor predisposición a la hipotermia debido a que habrá un mayor porcentaje de su cuerpo expuesto al medio ambiente, en comparación con animales más grandes. Además, Plumb C. (2011) menciona que al utilizar dosis terapéuticas de ketamina, la temperatura puede bajar hasta en 1.6°C desde el momento de la inducción hasta el final de su efecto sobre el paciente. Y, de acuerdo con Marik, P. (2004), el propofol posee un potente efecto vasodilatador que propicia la pérdida de temperatura en el paciente.

Contrario a lo que muchos autores describen (Marik, P. 2004; Sahinovic, M. 2018; Santos, M. 2016; Nieuwenhuijs, D. 2000), la hipotensión no fue severa en ninguno de los animales del estudio tras la inducción con propofol, siendo probable que este efecto deletéreo del propofol se viera reducido al emplearse dosis bajas del mismo e inoculándolo de forma lenta.

5. CONCLUSIONES

La Ketamina incrementa la frecuencia cardiaca por un corto periodo de tiempo inmediatamente después de ser administrada y genera pérdida progresiva de la temperatura corporal. Sin alterar aparentemente otras variables fisiológicas.

El Propofol no genera hipotensión al ser administrado lentamente, pero aumenta de manera importante la concentración parcial de CO₂ en la espiración de los pacientes.

Tanto la Ketamina como el Propofol pueden generar hipotermia en los pacientes.

6. RECOMENDACIONES

Siempre debemos realizar un exhaustivo examen físico, complementario al análisis pre quirúrgico, para descartar enfermedades subclínicas.

Aunque estos animales toleran cierto grado de hipercapnia, es recomendable pre oxigenarlos previo a la anestesia y colocar la mascarilla laríngea, siempre que sea posible según la maniobra a realizar.

Debemos tener una fuente térmica para regular la temperatura del paciente y evitar la hipotermia.

Se recomienda tener especial cuidado con el uso de propofol en pacientes con afecciones respiratorias, pues, aun si se coloca lentamente, genera depresión respiratoria transitoria e hipercapnia de grado variable.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arcusa, M. (2005). *Estudio de toxicidad aguda de S(+)* ketamina y *R(-)* ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína (tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia, España.
2. Atalan, G., Atalan, G., Erol, H., Erol, M., Atasever, A., Doğan, Z., Güneş, V., Yöñez, M., & Keleş, I. (2019). Comparison of systemic effects of midazolam, ketamine, and isoflurane anaesthesia in rabbits. *Journal of Veterinary Research*, 63(2), 275-283p. Doi: 10.2478/jvetres-2019-0035
3. Bellini, L., Banzato, T., Contiero, B., & Zotti, A. (2014). Evaluation of sedation and clinical effects of midazolam with ketamine or dexmedetomidine in pet rabbits. *Veterinary Record*. 175(15), 372–372p. Doi: 10.1136/vr.102595
4. Bienert, A., Płotek, W., Zawidzka, I., Ratajczak, N., Szczesny, D., Wiczling, P. Grześkowiak, E. (2011). Influence of Time of Day on Propofol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Rabbits. *Chronobiology International*, 28(4), 318–329. doi:10.3109/07420528.2011.560317
5. Bimonte, P. D., Rodriguez, N. C., Casas, L, Y Vedovatti M. E. (2007). Anestesia general en el conejo. *REDVET*. VIII(7), 2-6p.
6. Blasco, S., Blasco, N., Blasco, B., Recuenco, N., Aranda, T. y Carralero, R. (2011). Estudio comparativo de la presión arterial invasiva frente a la presión arterial no invasiva. Valoración de la diferencia. *Enferm. glob.* 24(10), 85-92p. Doi: 10.4321/S1695-61412011000400006
7. Blaze, CA. y Glowaski, M. (2004). *Veterinary Anesthesia Drug Quick Reference*. USA: Elsevier.
8. Botana, L., Landoni, F. y Martin, T. J. (2002). *Farmacología y Terapéutica veterinaria*. Argentina: Mc. Graw Hill.
9. Caro, D., (2020). Induction agents for rapid sequence intubation in adults outside the operating room. UpToDate. Retrieved from:

- <https://www.uptodate.com/contents/induction-agents-for-rapid-sequence-intubation-in-adults-outside-the-operating-room>
10. Chen X, Shu S, and Bayliss DA (2009) *HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. J Neurosci* 29:600–609.
 11. Cruz, F., Carregaro, A. B., Raiser, A. G., Zimmerman, M., Lukarsewski, R., & Steffen, R. P. (2010). Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 37(2), 116–122. Doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00513.x.
 12. Cruz, J., Giraldo C., Fernández E., Tovar O. (2009). Farmacología y uso clínico de la ketamina. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 4(1): 68-79. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321428101006>
 13. Díez-Picazo, L.D., Barrado-Muñoz, L., Blanco-Hermo, P., Barroso-Matilla, S. y Espinosa S. (2009). La capnografía en los servicios de emergencia médica. *SEMERGEN*, 35(3), 138-43p. Recuperado de : <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13135238>
 14. Donnelly, T. M., & Vella, D. (2016). *Anatomy, Physiology and Non-dental Disorders of the Mouth of Pet Rabbits. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 19(3), 737–756. doi:10.1016/j.cvex.2016.04.004
 15. Dugdale, A. (2010). *Veterinary Anaesthesia – Principles to Practice*. United Kingdom: Wiley-Blackwell.
 16. Duke-Novakovski, T., De Vries, M. y Seymour. C. (2016). *BSAVA Manual of canine and Feline Anesthesia and Analgesia*. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association (BSAVA). doi: 10.3389/fvets.2017.00049.
 17. Engbers, S., Larkin, A., Rousset, N., Prebble, M., Jonnalagadda, M., Knight, C. G., & Pang, D. (2017). Comparison of a Supraglottic Airway Device (v-gel®) with Blind Orotracheal Intubation in Rabbits. *Frontiers in veterinary science*, 4(49). doi: 10.3389/fvets.2017.00049
 18. Flecknell, P. (2009). *Laboratory Animal Anaesthesia*. United Kingdom: Academic Press.

19. Flecknell, P. (2003). *Anesthesia in rodents and rabbits*. En McKelvey, D. y Hollingshead, W. K. (Ed). Veterinary anesthesia and analgesia. Missouri, United State of America: Mosby.
20. Gales, D.A., & Maxwell, D.S. (2018). *Ketamine : Recent Evidence and Current Uses*. World federation of societies of anaesthesiologists. Retrieved from: https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/3a6c6301ec0cc1faf507f2959ae1ea1a-atow-381-00-01.pdf.
21. Gómez, L. F, Hernández, C. A, Restrepo B, Luis F, & Orozco P, Sonia C. (2007). Comparación de etomidato, ketamina y propofol como inductores para gastroduodenoscopia en perros. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 20(1), 59-66. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-06902007000100007&lng=en&tlng=es.
22. Grimm, K., William, J. y Tranquilli, L. A. (2012). Manual de anestesia y analgesia en pequeñas especies. Mexico: El Manual moderno.
23. Green, C. (1982). Laboratory animal handbook 8. Animal anesthesia. London, England: Laboratory Animals Ltd.
24. Green, C., Knight, J., Precious, S. y Simpkin, S. (1981). Ketamine alone and combines with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10-year experience. *Laboratory Animals*. 15(2), 163-170p. Doi: 10.1258/002367781780959107
25. Grint, N. J., Smith, H. E., & Senior, J. M. (2008). *Clinical evaluation of alfaxalone in cyclodextrin for the induction of anaesthesia in rabbits*. *Veterinary Record*, 163(13), 395–396. doi:10.1136/vr.163.13.395
26. Grint, N. J. & Murison, P. J. (2007). A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *VetAnaesth Analgesia*, 35(2), 113–121p. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00362.x
27. Grint, N. J., Sayers, I. R., Cecchi, R., Harley, R., & Day, M. J. (2006). Post anaesthetic tracheal structures in three rabbits. *Lab Animals*, 40(3), 1-8p. Doi: 10.1258/00236770677611415

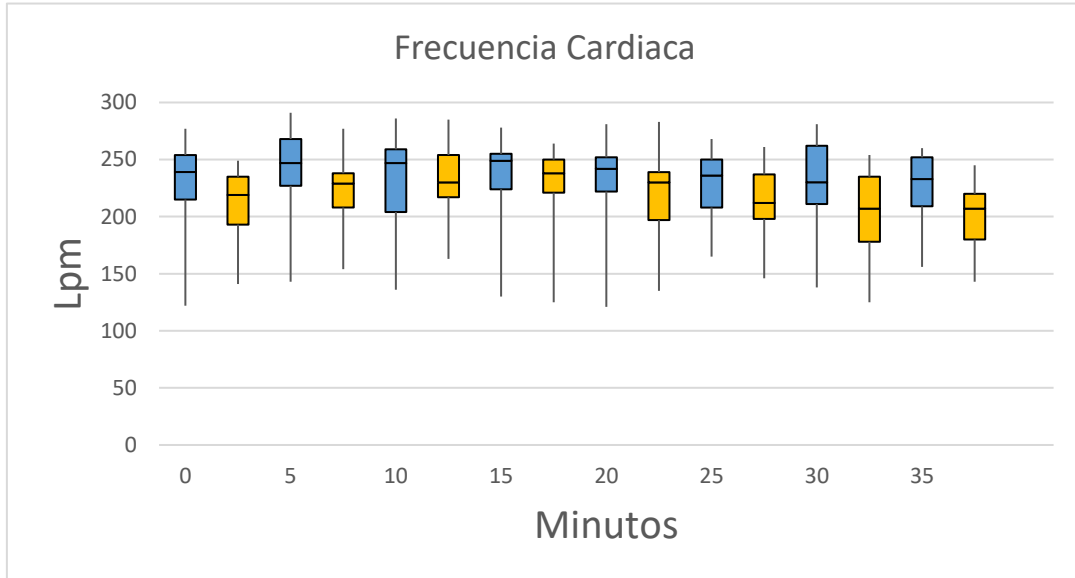
28. Gross, D. R. (2009). *General Principles of Animal Selection and Normal Physiological Values. Animal Models in Cardiovascular Research*, 1–15. doi:10.1007/978-0-387-95962-7_1
29. Harcourt-Brown, F. (2002). *Anaesthesia and analgesia. Textbook of Rabbit Medicine*, 121–139. doi:10.1016/b978-075064002-2.50008-4
30. Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R., & Erhardt, W. (2005). *Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(5), 261–270. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00242.x
31. Ivey, E. S., & Morrissey, J. K. (2000). *Therapeutics for Rabbits. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 3(1), 183–220. doi:10.1016/s1094-9194(17)30101-9.
32. Jhonson-Delaney, C. (2008). *Exotic Companion medicine handbook for veterinarians*. United States of America: Zoological Education Network. 53 – 89p
33. Jung, I., & Jung, S. H. (2012). *Vasorelaxant mechanisms of ketamine in rabbit renal artery. Korean Journal of Anesthesiology*, 63(6), 533. doi:10.4097/kjae.2012.63.6.533
34. Longley L. (2009). Risky Rabbits: Safe protocols and successful anaesthetic recovery. United Kingdom: Vet Times. Recuperado de: <https://www.vettimes.co.uk>
35. Marik, P. (2004). Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(29), 3639–3649. doi:10.2174/1381612043382846
36. Meredith, A. y Reboredo, S. (2012). *Manual de Animales Exóticos*. España: Lexus. 105 – 128p.
37. Morris, C., Perris, A., Klein, J., & Mahoney, P. (2009). *Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? Anaesthesia*, 64(5), 532–539. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05835.x
38. Mucha, Carlos. (2007). Determinación de la presión arterial. *REDVET. VIII*(7).

39. Mucha, Carlos. (2007). Hipertensión e hipotensión arterial. *REDVET*. VIII(7).
40. Muir W., Hubbel J., Skarda, R. & Bednarski, R. (2011) *Manual de Anestesia Veterinaria*. UnitedStates: Artmed. 234-438p.
41. Muir W, Hubbell J, Bednarski R. (2008) Fármacos utilizados para la premedicación anestésica. En Muir W, Hubbell J, Bednarski R. (4a Ed), *Manual de anestesia veterinaria* (pp. 23-50) Madrid, España: Elsevier.
42. Nieuwenhuijs, D., Sarton, E., Teppema, L., & Dahan, A. (2000). Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. *Anesthesiology*, 92(1), 46–54. <https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00013>
43. O'Malley. (2005). *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species*. Germany: Elsevier. 162-195p.
44. Pacharinsak C, Smith J. (2017). *Handbook of laboratory animal anesthesia and pain management: Rodents*. California, USA: CRC Press. 31-36p.
45. Perez, R. (2010). *Farmacología veterinaria*. Chile: Departamento de ciencias médicas de la Universidad de Concepcion. 198-218p
46. Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, and Baba H (2014) Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur J Pharmacol* 723:29–37.
47. Plumb, D. (2011). *Veterinary Drug Handbook*. Ames, Iowa: Pharma Vet Inc.
48. Quesenberry, K. y Carpenter J. (2012) *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical medicine and surgery*. UnitedStatesofAmerica: SAUNDERS.
49. Regueiro-Purriños, M., Ajenjo, J., Pérez, A., García-Gómez, M., Altónaga, J., Gonzalo-Orden, J. y Fernández-Vázquez, F. (2013). Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 13(5):47–56p. Doi: 10.1016/S1131-3587(13)70092-X.
50. Richardson, V. (2003). *Rabbits: Health, Husbandry and Disease*. UnitedKingdom: Blackwell Science.

51. Rosenbaum, S., Gupta, V., & Palacios, J. L. (2020). Ketamine. In StatPearls. StatPearls Publishing.
52. Sahinovic, M., Struys, M., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
53. Sáñez, I. (2019). *Manual Clínico de Monitorización Anestésica en Pequeños Animales*. España: SERVET.
54. Santos, M., Viñuela, A., Vela, A. A., & Tendillo, F. J. (2016). Single-syringe ketamine–propofol for induction of anaesthesia in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(5), 561–565. doi:10.1111/vaa.12345
55. Tan, C.H. & Onsiang, M.k. (1998). Pain on injection of propofol. Blackwell Science. 53(5):468-76. Doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00405.x
56. Tomasco., I., H. (2011). *Adaptaciones a la hipoxia e hipercapnia del nicho subterráneo en roedores octodontoideos*. (Tesis de doctorado). Sociedad Argentina para el Estudio de los Mamíferos, Argentina.
57. Tranquilli, W., Thormon, J. & Grimm, K. (2007). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. United States of America: Blackwell.
58. Whitman, B. (2004). *Domestic Rabbits & Their Histories: Breeds of the World*. Kansas, United States of America: Leathers Publishing.
59. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621–660. doi:10.1124/pr.117.015198
60. Zhang K, Xu T, Yuan Z, Wei Z, Yamaki VN, Huang M, Haganir RL, and Cai X (2016) Essential roles of AMPA receptor GluA1 phosphorylation and presynaptic HCN channels in fast-acting antidepressant responses of ketamine. *Sci Signal* 9:ra123

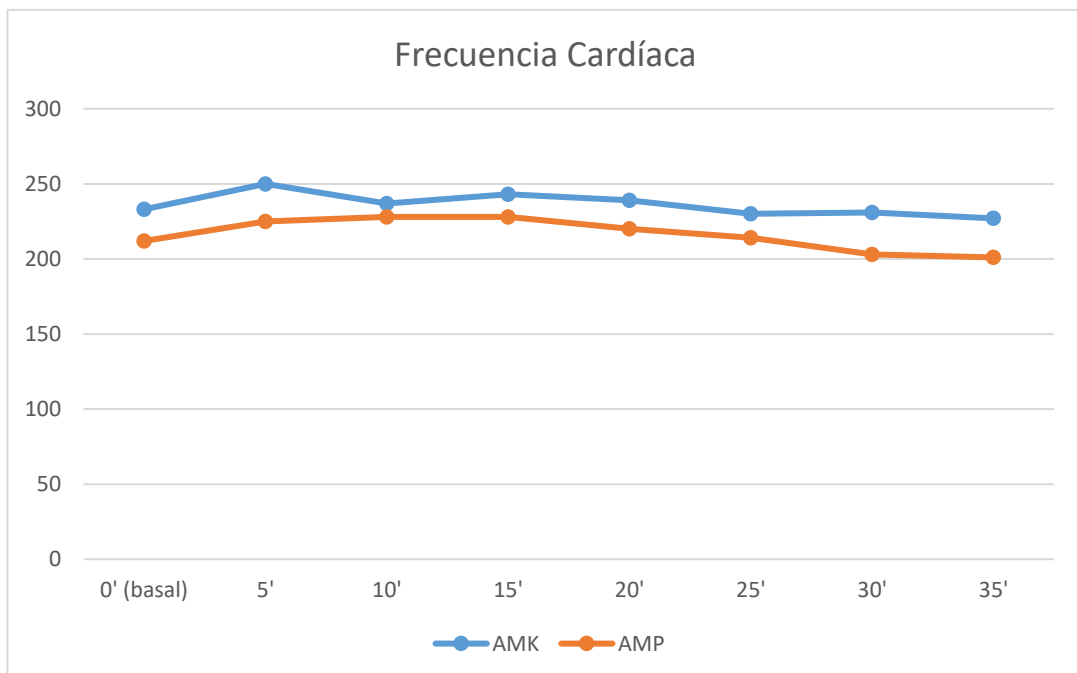
8. ANEXOS

Anexo 1.Gráfico tipo Boxplot comparativo de frecuencia cardiaca entre los gruposAMK (celeste) y AMP (amarillo).

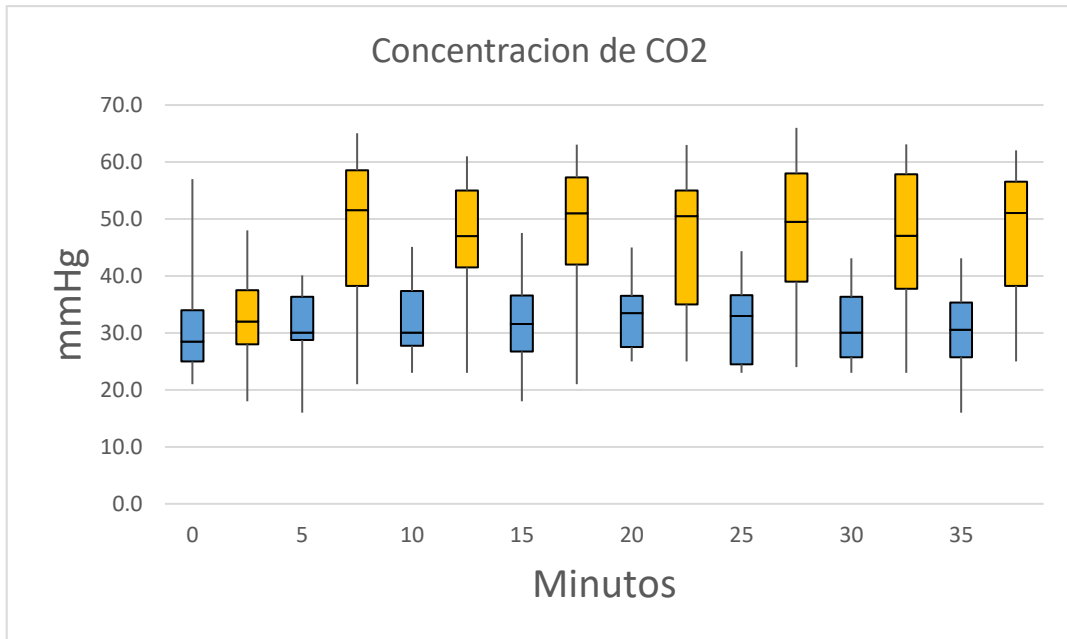


■ AMK ■ AMP

Anexo 2.Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia cardiaca entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).

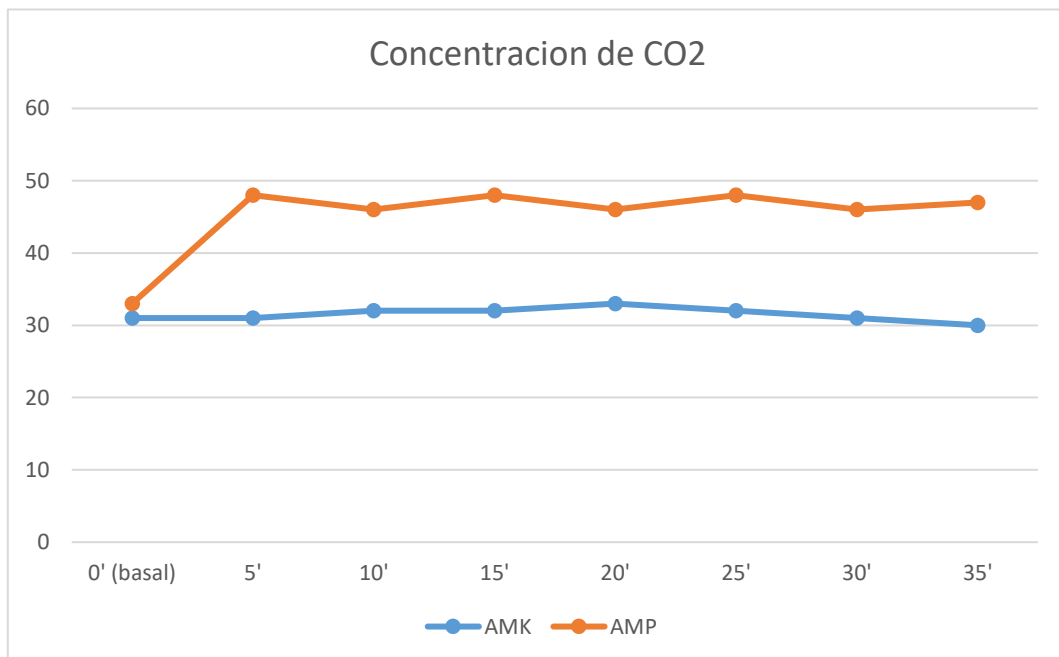


Anexo 3.Gráfico tipo Boxplot comparativo de concentración de CO2 entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).

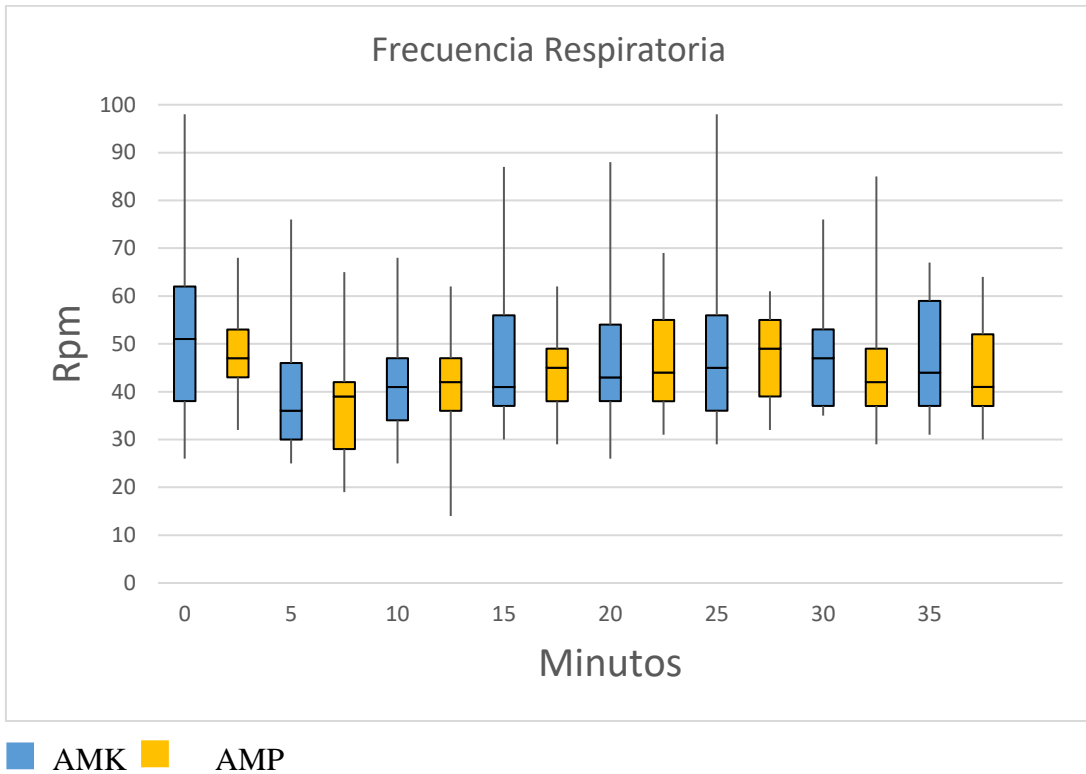


■ AMK ■ AMP

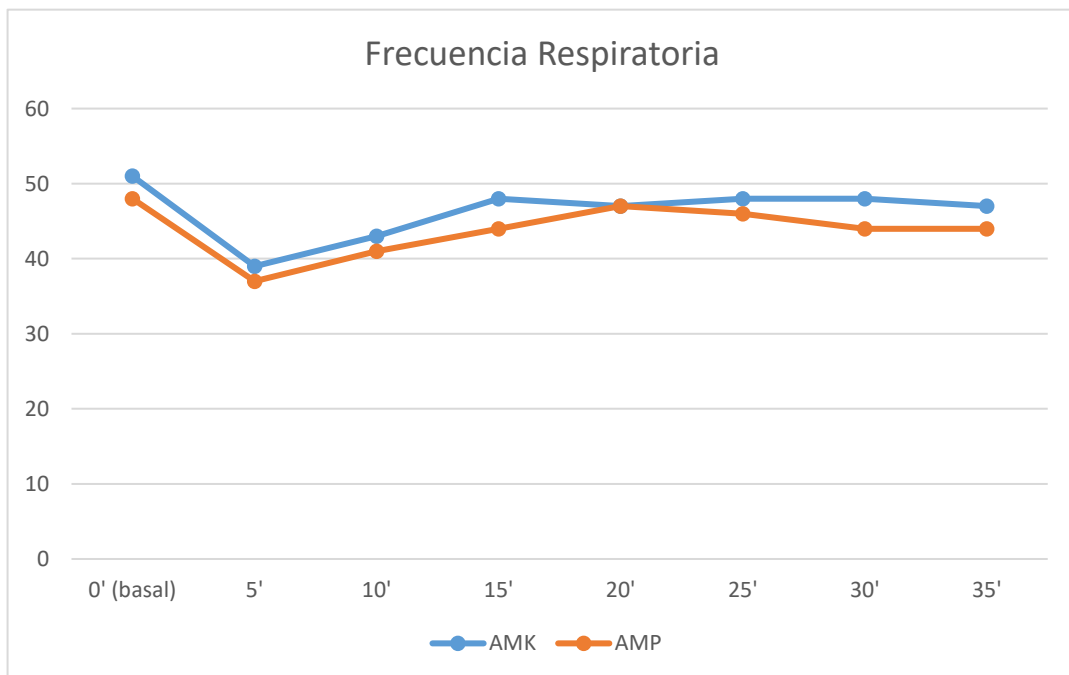
Anexo 4.Gráfico tipo lineal comparativo de concentración de CO2 entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).



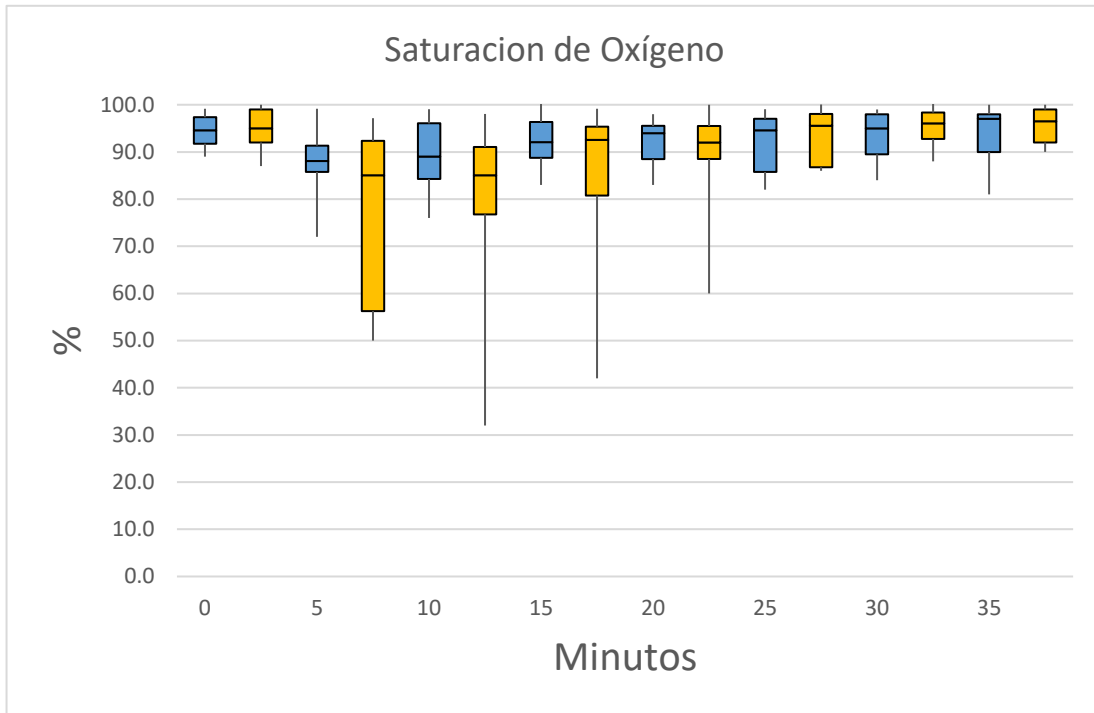
Anexo 5. Gráfico tipo Boxplot comparativo de frecuencia respiratoria (FR) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).



Anexo 6. Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia respiratoria entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).

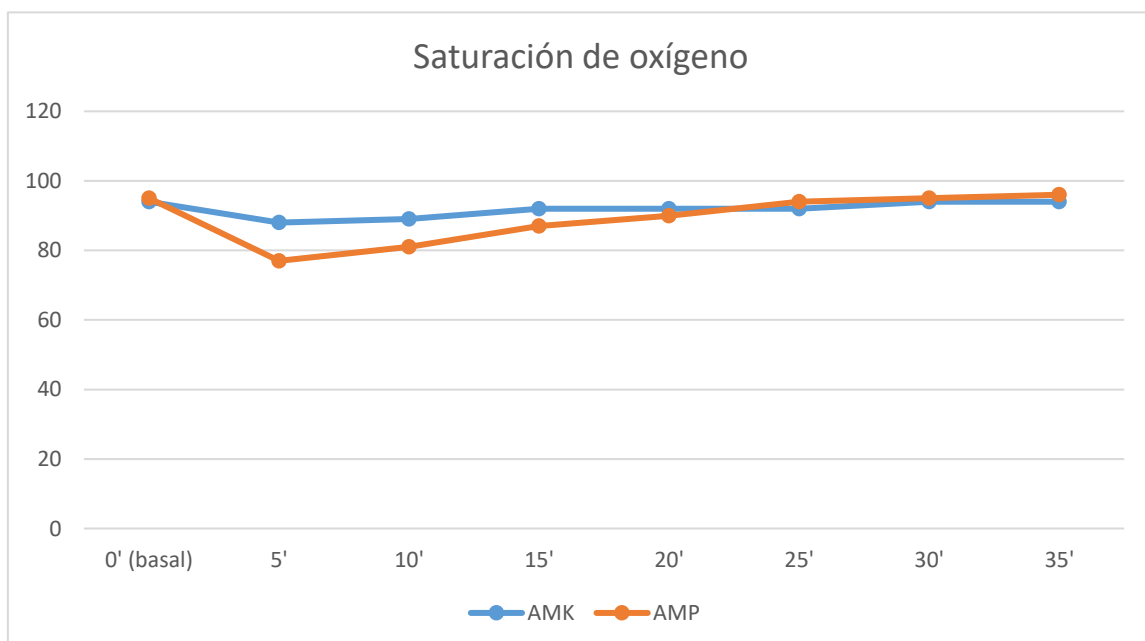


Anexo 7. Gráfico tipo Boxplot comparativo de saturación de oxígeno (SpO2) entre los grupos AMK celeste) y AMP (amarillo).

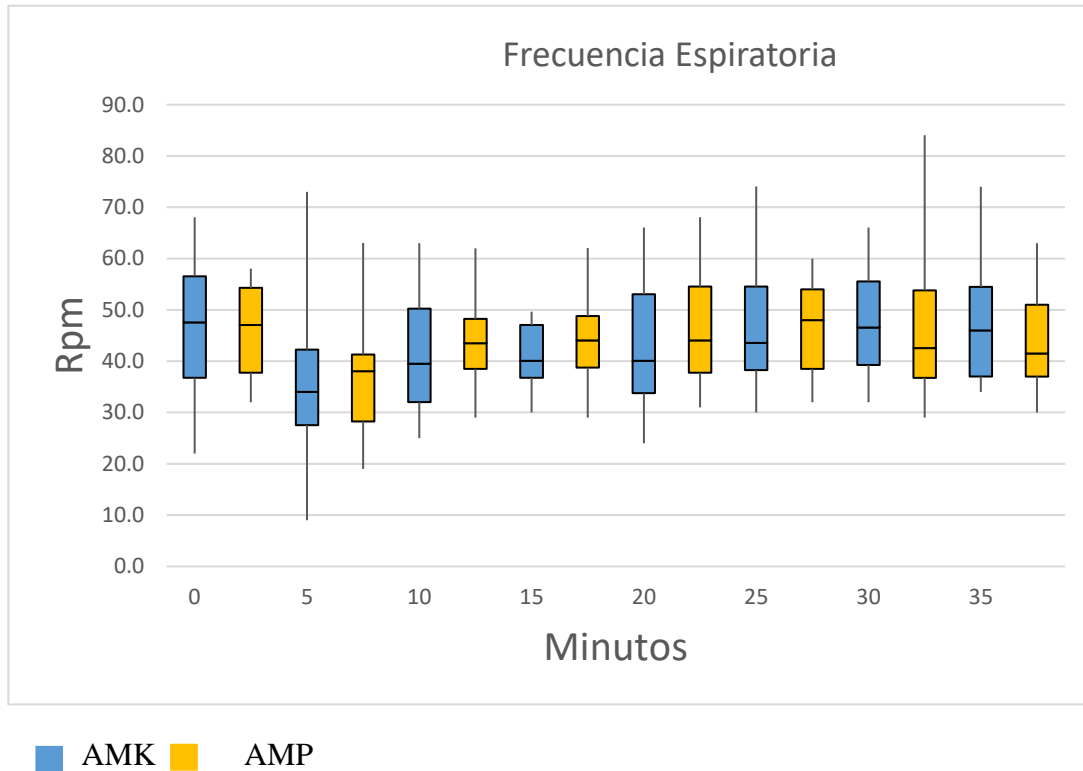


■ AMK ■ AMP

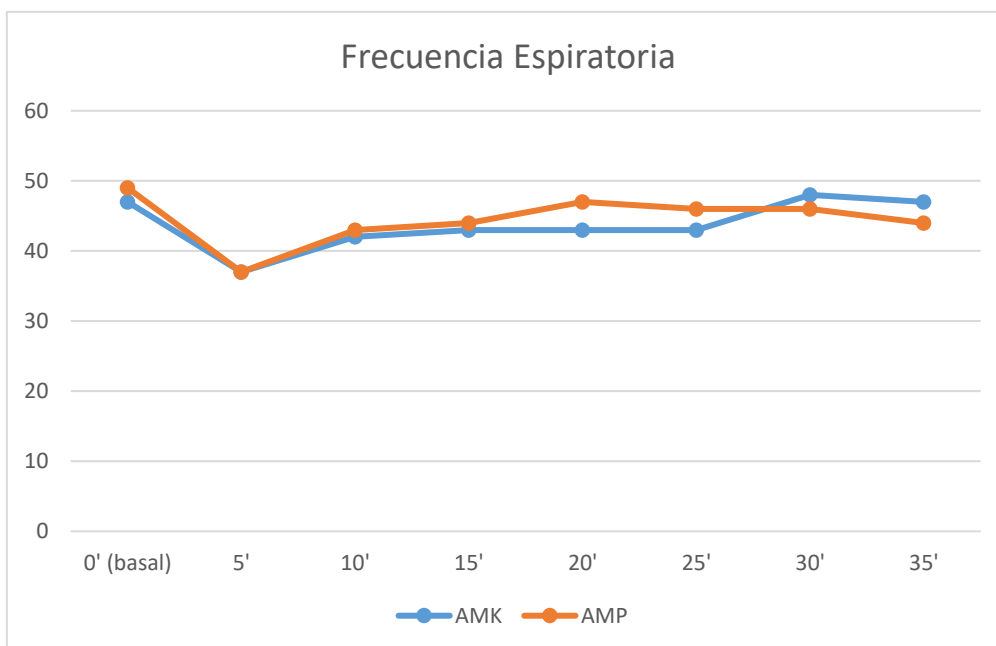
Anexo 8. Gráfico tipo lineal comparativo de saturación de oxígeno entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja)



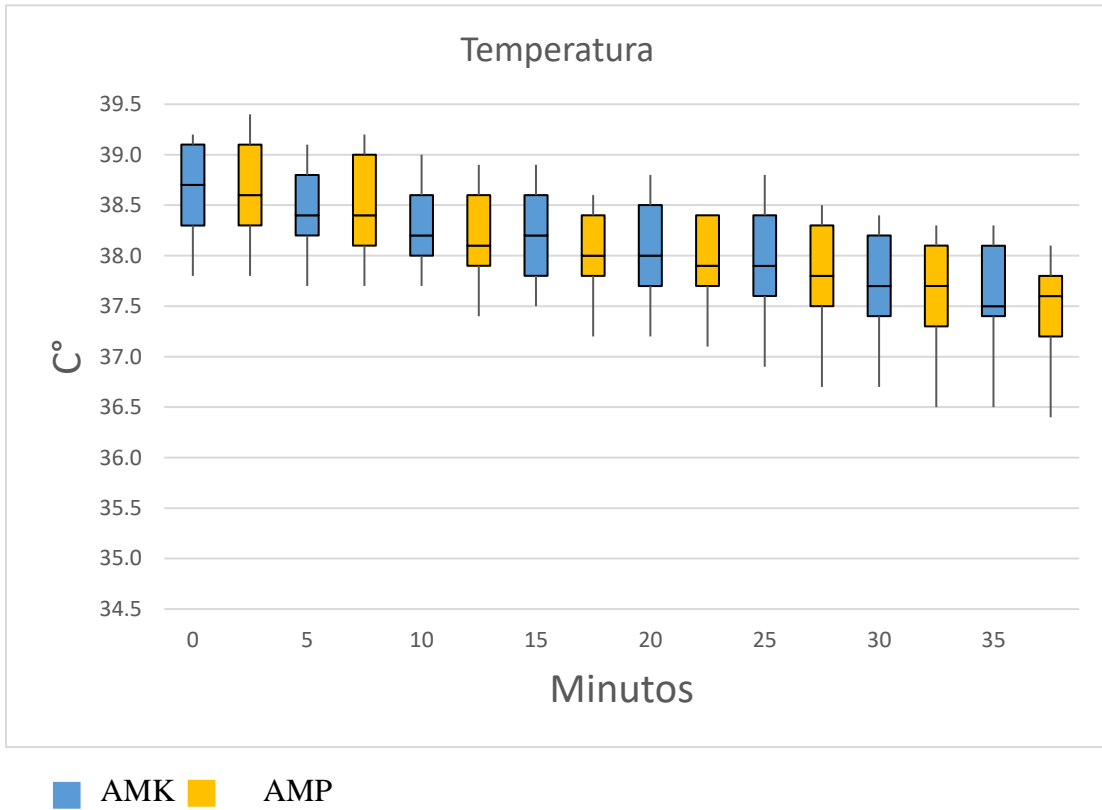
Anexo 9. Gráfico tipo Boxplot comparativo de Frecuencia espiratoria (AwRR) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).



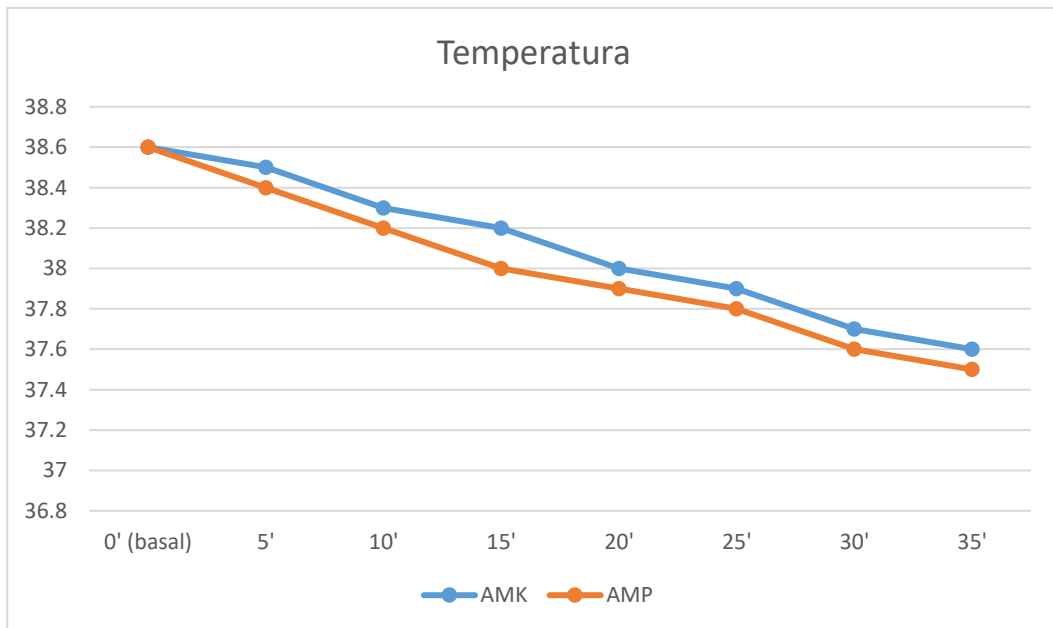
Anexo 10. Gráfico tipo lineal comparativo de frecuencia espiratoria entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).



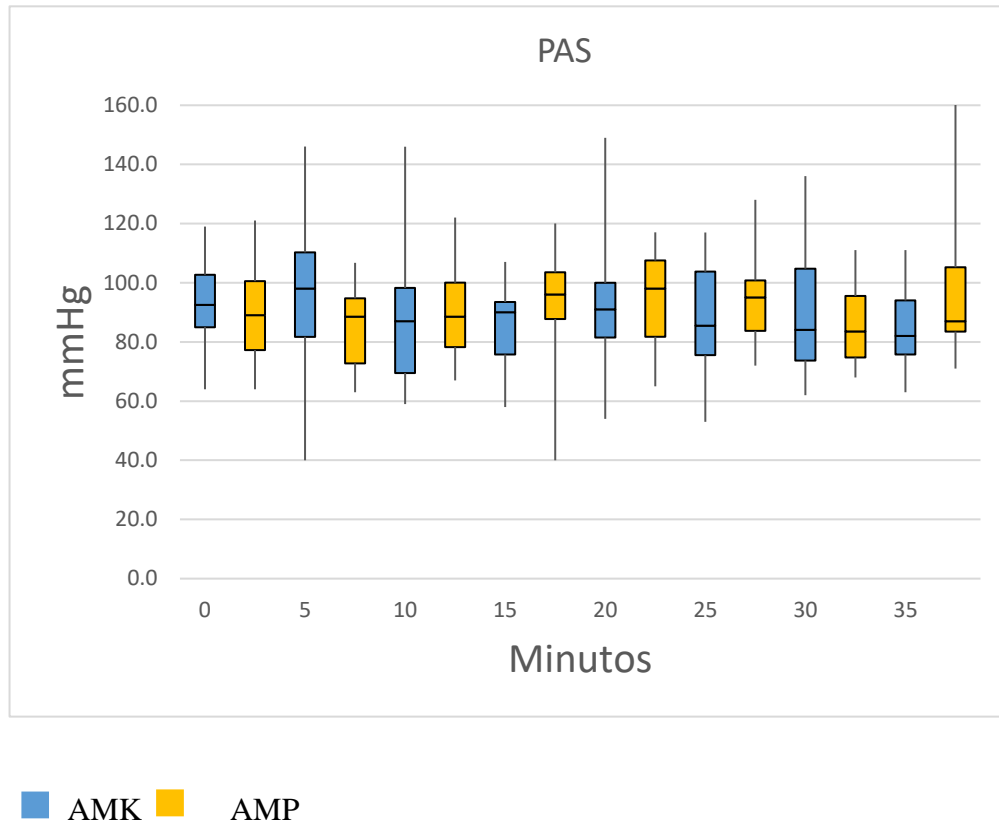
Anexo 11. Gráfico tipo Boxplot comparativo de temperatura rectal (T) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).



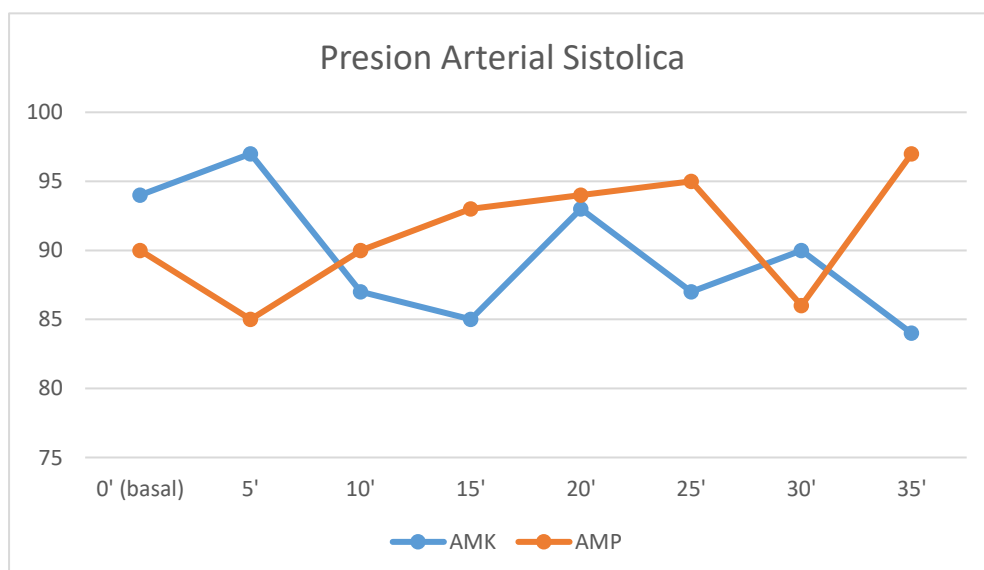
Anexo 12. Gráfico tipo lineal comparativo de temperatura entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).



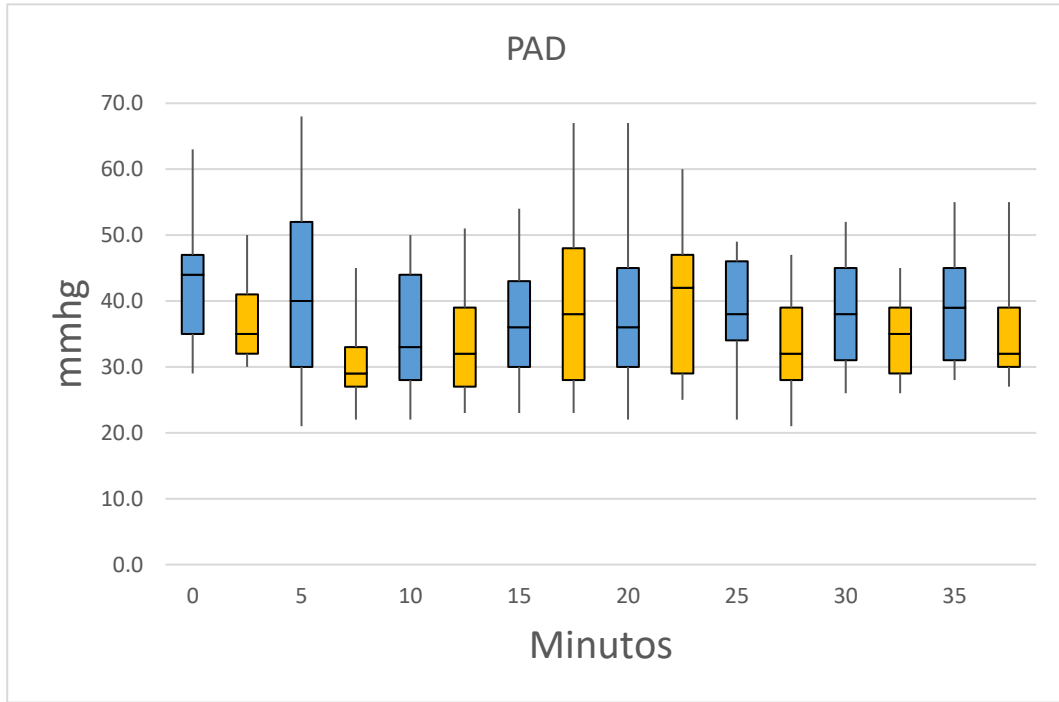
Anexo 13. Gráfico tipo Boxplot comparativo de Presión Arterial Sistólica (PAS) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).



Anexo 14. Gráfico tipo lineal comparativo de Presión Arterial Sistólica entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).

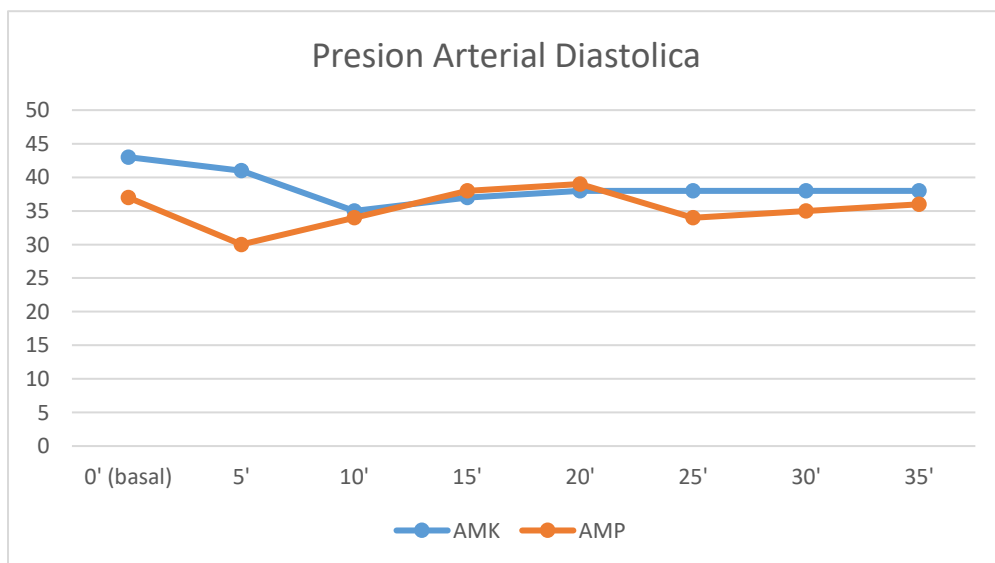


Anexo 15. Gráfico tipo Boxplot comparativo de Presión Arterial Diastòlica (PAD) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).

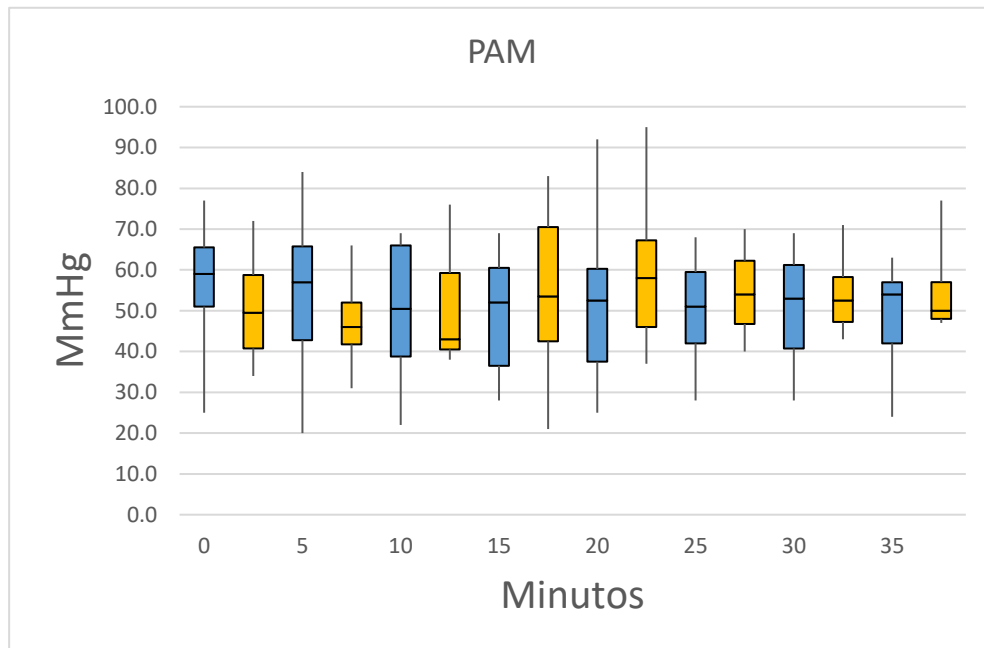


■ AMK ■ AMP

Anexo 16. Gráfico tipo lineal comparativo de Presión Arterial Diastòlica entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).

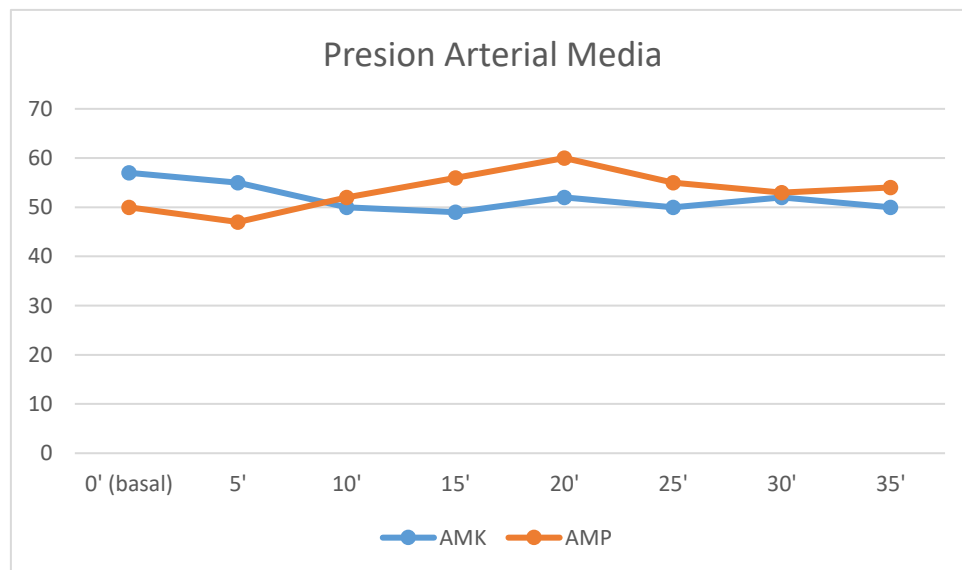


Anexo 17. Gráfico tipo Boxplot comparativo de presión arterial media (PAM) entre los grupos AMK (celeste) y AMP (amarillo).



■ AMK ■ AMP

Anexo 18. Gráfico tipo lineal comparativo de presión arterial media entre los grupos AMK (celeste) y AMP (naranja).



Anexo 19. Rangos normales de parámetros fisiológicos en conejos sanos.

Parámetros	Rangos normales
Frecuencia Cardiaca	180 – 250 lpm
Frecuencia Respiratoria	32 – 60 rpm
Temperatura rectal	38.5 – 39°C
Presion Arterial Sistolica	104±14.4
Presion Arterial Diastolica	78±10.4
Presion Arterial Media	87±11

(O'Malley P. 2005; Harcourt02-Brown, 2002; Richardson, V., 2003; Gross, D.R, 2009; Quesenberry, 1997).

9. FOTOS

Foto 1. Jeringas de tuberculina, Alcohol, agua oxigenada, jeringa de propofol, algodón, agujas de 21G, Catéteres de 24G, cuaderno de campo, lapicero, maletín, suero fisiológico de 100ml, tijera, esparadrapo, frasco de Promazil, frasco de Midazolam y frasco de propofol.

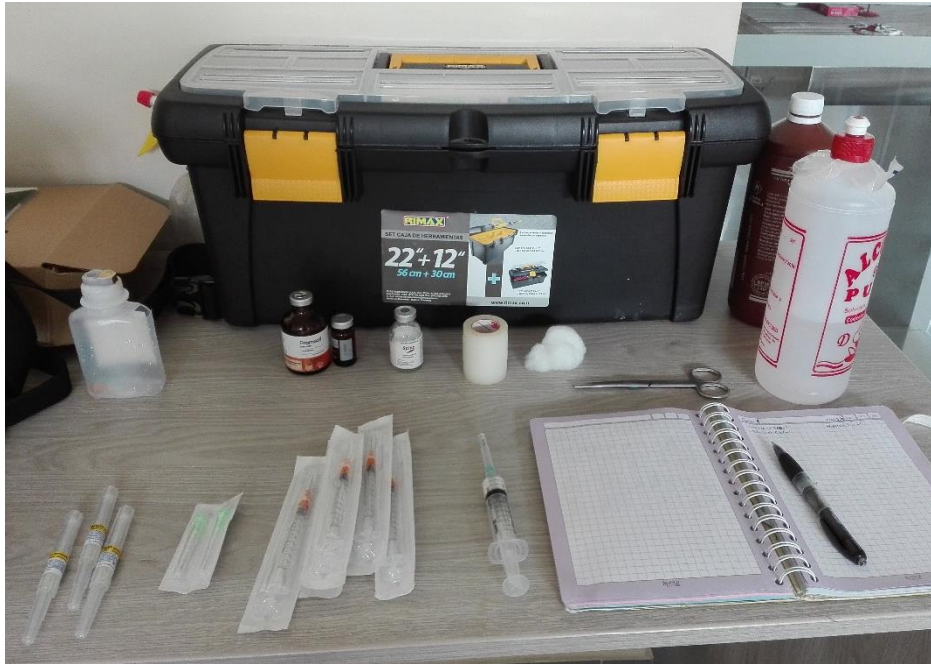


Foto 2. Conejo, previamente premedicado, en posición decúbito supino conectado a los sensores del monitor multiparamétrico.

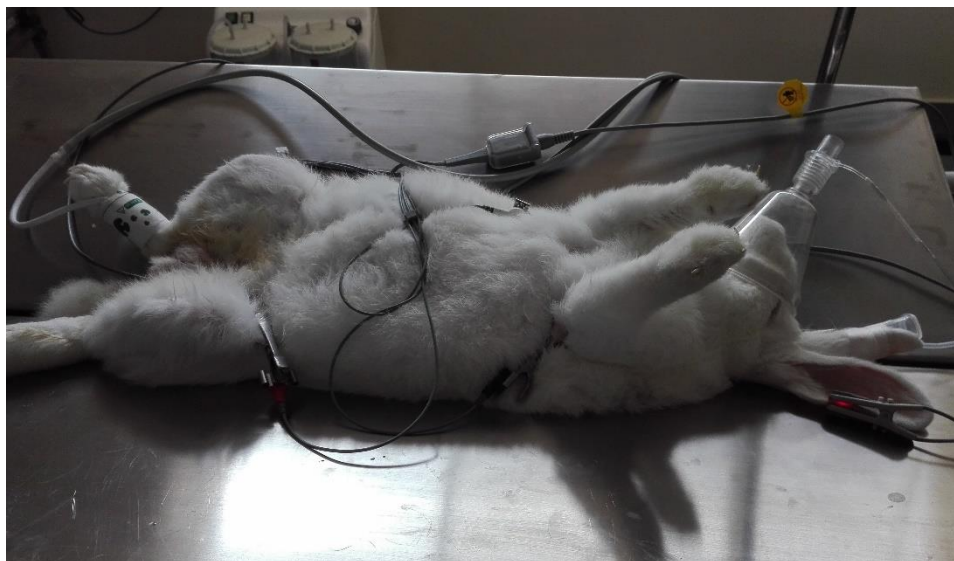


Foto 3. Monitor multiparamétrico registrando valores de un conejo durante el estudio.

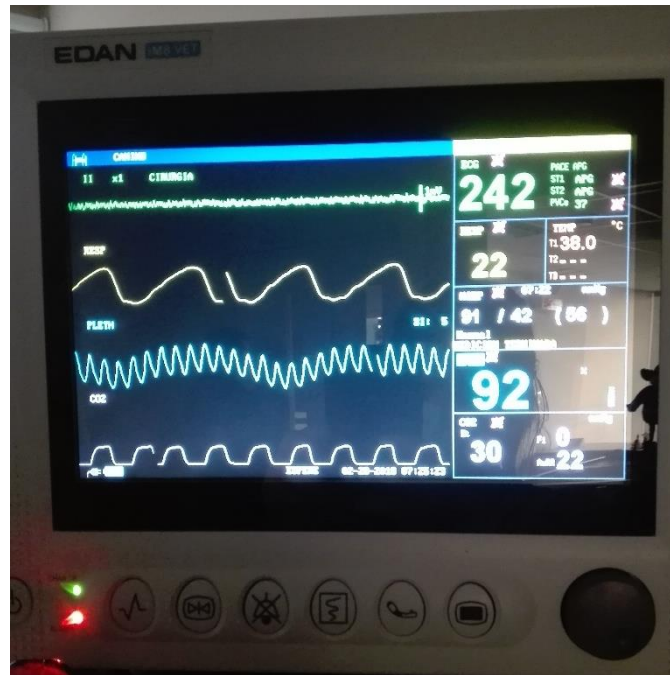


Foto 4. Conejo con mucosas cianóticas tras la inducción con propofol.



Foto 5. Oreja aparentemente cianótica.



Foto 6. Conejos en las jaulas de recuperación.



10. FICHA
Ficha 1. Ficha anestésica experimental por individuo.

Grupo:		Identificación:			Fecha:				
Acepromacina:		Ketamina:			Peso:				
Midazolam:		Propofol:							
Color de mucosas	rosadas	palidas		cianoticas					
Estado de animo	alerta	tranquilo		decaido					
Piel y pelaje	ok	alteracion:							
Miembros	ok	alteracion:							
Variables									
Tiempo	FC (lpm)	FR (rpm)	T (C°)	SpO2 (%)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	EtCO2 (mmHg)	AwRR (rpm)
Basal/ 0'									
5'									
10'									
15'									
20'									
25'									
30'									
35'									