

Neuroleptoanestesia de la asociación de Ketamina-Xilacina-Atropina en dosis diferentes vía intramuscular en cobaya (*Cavia porcellus*).

Resumen

La asociación de ketamina-Xilacina-Atropina (KXA) en el SNC será investigada en dosis diferentes, como productor de Neuroleptoanestesia en la cobaya (*Cavia porcellus*) macho, en su acción de tranquilización y anestesia general fija. Se medirán los tiempos de inducción, latencia y recuperación general y las constantes clínicas frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardiaca (FC), temperatura corporal (TC) en 20 animales en grupos de 10 para dosis: D1 2.5 y D2 3.0 mL/kg p.v. Todos los animales pasaran por un reconocimiento médico general por medios propedéuticos y semiológicos de los diferentes sistemas y aparatos. La monitorización de las constantes fisiológicas será durante la pre, latencia y recuperación post administración de la asociación. La administración de los fármacos será vía intramuscular. Se medirá la ausencia de dolor mediante la escala visual analógica del dolor (EVA). Se evaluará estadísticamente con parámetros de tendencia central y dispersión, así como elaboración de gráficos para una mejor interpretación de los resultados. El monitoreo de las constantes clínicas será procesado mediante un diseño completamente al azar conducido bajo un factorial 2x3(20) interpretando, dos dosis, tres etapas y veinte repeticiones.

Palabras claves: Cobaya, neuroleptoanestesia, ketamina, xilacina, atropina, depresión sistema nervioso central.

Justificación.

La cobaya en la actualidad constituye un animal de laboratorio al igual que los ratones blanco o albinos de cepas puras para la realización de experimentos en laboratorio. Los reglamentos del uso racional de este tipo de animales indican que no deberán sufrir en el transcurso del experimento, por lo que tendrán medidas que efectivamente esto no ocurra; existiendo medios farmacológicos para que el animal durante los procedimientos experimentales no sienta dolor, bien desarrollados en los ratones albinos.

En las cobayas aún no se tienen protocolos de inhibidores del dolor por proceso de fármacos que delimiten el sufrimiento doloroso, por esta razón es que el presente estudio permitirá en un futuro la utilización de protocolos exclusivamente para este tipo de animal de laboratorio. La neurolepsia y la anestesia general fija permite que sean bloqueados áreas sensoriales del dolor a nivel central, permitiendo que los animales sean manipulados con facilidad y humanidad, lo que permite resultados de los experimentos tan buenos que no es necesario volver a repetir el procedimiento en muchos casos.

El propósito en general de este estudio es determinar si la asociación de la ketamina, xilacina y atropina permitirá una completa y eficaz evitación del proceso doloroso en esta especie animal, surgiendo la interrogante ¿la asociación, KXA producirá la neurolepsia y anestesia general fijo con la profundidad óptima en el manipuleo doloroso de la cobaya? ¿Cuál de las dosis será la mas óptima en la profundidad y el tiempo de latencia?

Antecedentes.

Ketamina.

La Ketamina es un potente agente analgésico y anestésico disociativo que ha sido usado desde su descubrimiento y síntesis en 1962. La popularidad de la ketamina es debida a su capacidad única de producir rápidos efectos sedantes, analgésicos y amnésicos junto con sus beneficiosas características secundarias. Estas últimas incluyen bronco dilatación y mantenimiento de tanto los reflejos de la vía aérea como del tono del sistema nervioso simpático (Kurdi et al, 2014). Estudios recientes han sugerido también propiedades neuroprotectoras (Ori C et al, 1999) y antiinflamatorias (Kawasaki et al, 1999) previamente desconocidas.

Debido a sus propiedades únicas y a su versatilidad, la ketamina ha ganado una popularidad creciente en la medicina pre hospitalario y de emergencias, así como también está siendo usada ampliamente por anesthesiólogos y anestesistas alrededor del mundo. Los usos más nuevos incluyen protocolos analgésicos a bajas dosis, terapia adyuvante en bloqueos anestésicos locales, indicaciones en vías aéreas hiperreactivas, así como también sedación para procedimientos de rutina y complejos en quirófanos, departamento de emergencia y unidades de cuidados críticos.

La investigación usando isómeros de la ketamina tales como 'S-(β)-ketamina', un agonista más potente del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), permitió el uso de dosis más bajas con efectos similares (Marland et al, 2013). Esto al parecer resulta en una más baja incidencia de los tradicionales efectos psicoactivos, mientras se mantienen los efectos benéficos del fármaco (Luft et al, 2005).

En su farmacología la ketamina es un derivado de los agentes anestésicos ciclo-hexamino (fenciclidina) usados extensamente en los 1950. Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA la cual bloquea el sitio de unión de la fenciclidina en el receptor NMDA deteniendo de este modo la despolarización de la neurona. Estos receptores NMDA están localizados a nivel medular, talámico, límbico y cortical. La ketamina interfiere entonces con el flujo aferente sensorial a los centros superiores del sistema nervioso central, afectando la respuesta al dolor y emocional, así como la memoria, por lo cual es referido como un anestésico disociativo (Best et al, 2014). La ketamina tiene también algunos efectos secundarios en los receptores opioides lo cual ayuda a propagar su efecto analgésico, así como también en receptores adrenérgicos alfa y beta.

La ketamina contiene un centro quiral en el carbono C-2 del anillo ciclohexanona; esto significa que dos isómeros ópticos: la S-(β)-ketamina y la R-(α)-ketamina. El isómero S es farmacológicamente más activo.

La ketamina está disponible generalmente como una solución racémica, una mezcla de los isómeros R-(α) y S-(β) en cantidades iguales. Está disponible en una variedad de concentraciones: 10, 50 y 100 mg ml⁻¹.

La ketamina es altamente liposoluble, pero tiene una baja disponibilidad para la unión a proteínas. Esto permite una rápida transferencia a través de la barrera hematoencefálica, conduciendo a concentraciones que son generalmente 4 a 5 veces más grandes que las plasmáticas. La vida media de distribución es de 7 a 11 minutos.

Metabolismo y eliminación.

Se metaboliza en el hígado (80%) a norketamina, la cual en si misma tiene propiedades analgésicas débiles, alrededor del 20% al 30% de la potencia de la ketamina. Los niveles pico de norketamina aparecen en la sangre dentro de los 30 minutos después de la administración intravenosa (IV). La norketamina es entonces hidrolizada principalmente por

conjugación con ácido glucurónico y excretada en la orina y la bilis (Luft et al, 2005).

En su acción sobre el sistema nervioso central produce un estado de trance, como un estado cataléptico, en el cual hay analgesia potente y sedación. La incidencia es más común con dosis más altas. Los síntomas pueden incluir una sensación de inquietud, alucinaciones, sueños vívidos, sensación de flotar y delirio. La ketamina parece estimular el sistema nervioso simpático conduciendo a un gasto cardíaco incrementado, taquicardia y elevación de la presión arterial. Lo que conduce a que su uso en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica debe ser con precaución. El mecanismo exacto de esto no es conocido; sin embargo, se ha propuesto que la ketamina puede inhibir la recaptación de las catecolaminas circulantes. Se ha notado en pacientes con depleción crónica de catecolaminas, tales como los críticamente enfermos, que la ketamina sola produce un efecto inotrópico negativo. En pacientes con control autonómico normal el efecto inotrópico negativo directo es a menudo contrarrestado por la respuesta simpática central (Kurdi et al, 2014), produciendo un incremento global o el mantenimiento de la presión arterial (Best et al, 2014).

En contraste con otros agentes anestésicos y sedantes disponibles, el tono de la vía aérea y tanto los reflejos faríngeos y laríngeos son a menudo preservados durante el uso de ketamina. Puede tener un ligero efecto depresor respiratorio vía una disminución en el efecto respiratorio estimulante usual de los niveles elevados de la PaCO₂. Esto es especialmente notable después de la administración de grandes bolos IV donde se han reportado períodos transitorios de apnea (Pai et al, 2007). Así mismo ha mostrado también causar bronco dilatación, haciéndola el agente de elección para pacientes con crisis asmáticas comprometedoras de la vida que requieren ventilación mecánica.

La ketamina incrementa el tono muscular, la glucosa sanguínea y los niveles de cortisol y prolactina plasmáticos (Best et al, 2014). Un potencialmente problemático efecto colateral es la salivación incrementada y algunos autores promueven la administración de antisialagogos, comúnmente atropina (Heinz et al, 2006).

En los usos que se pueden dar a la ketamina está la sedación usada crecientemente en medicina prehospitalaria y de emergencias para sedación y analgesia. Es idealmente apropiada para el manejo de eventos traumáticos tales como reducción de fracturas y el tratamiento de quemaduras. El estado disociativo característico visto con la ketamina puede ser alcanzado con un rango de dosis entre 0,25 y 1,5 mg/ kg IV.

Para sedación en procedimientos de emergencias, se recomienda una dosis de carga administrada en 30 – 60 segundos. Esto produce sedación dentro de 1 minuto, con una duración de 10 – 15 minutos. Existe gran variación en las dosis recomendadas, desde 0,25 a 1,0 mg/kg IV para adultos y 0,25 a 2,0 mg/kg IV para animales muy jóvenes (Marland, Ellerton, 2013). Debería notarse que las dosis en los rangos más altos son comúnmente usadas para la inducción de la anestesia general. Una dosis simple es adecuada para los procedimientos cortos, pero para procedimientos largos el estado disociativo puede ser mantenido con bolos intermitentes de 0,5 mg/ kg. Se han desarrollado pautas clínicas detalladas para el uso de ketamina en caso de emergencias (Green et al, 2011). Pero como sucede con el uso de cualquier otro fármaco sedante, se requiere experiencia relevante y adecuada monitorización que consiste de electrocardiograma continuo, presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno y ETCO₂.

La ketamina puede ser usada en forma segura en combinación con otros fármacos como

propofol para la inducción o sedación. La coadministración de estos fármacos reduce los requerimientos de cada uno alrededor del 50% (Marland, Ellerton, 2013). Lo que reduce la incidencia y severidad de los efectos colaterales de ambos agentes. Se ha propuesto que, a través de sus acciones simpaticomiméticas, la ketamina reduce la hipotensión inducida por propofol, mientras que la coadministración de propofol reduce la incidencia de agitación post procedimiento vista con ketamina sola. Estudios aleatorios controlados han mostrado recientemente una mejor sedación cuando ambos fármacos son usados juntos comparado con propofol solo (Andolfatto et al, 2012).

Para casos donde el acceso IV es difícil, se ha descrito el uso intramuscular, oral o intranasal de ketamina con buen efecto (Poonai et al, 2017). El tiempo de inducción es usualmente más largo para estas rutas cuando se comparan con la administración IV y las dosis requeridas muestran una variabilidad grande debido a variaciones de vascularización y absorción gastrointestinal. El uso oral de ketamina, bien sea sola o en combinación con paracetamol y diazepam, puede ser recomendado para el tratamiento rutinario de las heridas que producen dolor, especialmente en pacientes quemados, minimizando así las visitas al quirófano. Hay algún grado de taquifilaxia con el uso repetido.

Los principales efectos colaterales que limitan el uso de la ketamina durante los procedimientos cortos son la agitación y los síntomas de emergencia. Ambos son comunes con las dosis más altas. Se ha demostrado que las benzodiazepinas son efectivas para reducir la incidencia del fenómeno de emergencia. Se ha descrito muy bien el uso de todas estas: midazolam (0,07-0,1 mg/kg), diazepam (0,15-0,3 mg/kg) y Lorazepam (2 a 4 mg) (Pai, Heining, 2007). Se ha demostrado también que la recuperación de los pacientes en un ambiente tranquilo y controlado con evaluación continua reduce la incidencia y severidad de los síntomas de emergencia siguientes a la administración de ketamina.

La ketamina está siendo común y crecientemente usada en ambientes hospitalarios y prehospitales como un agente para la inducción y mantenimiento anestésico para situaciones de emergencia. En inducción de secuencia rápida, una dosis IV de 1 a 2 mg/kg produce anestesia disociativa dentro de 1 a 2 minutos después de la administración. En comparación con los tradicionales agentes inductores IV tales como propofol o tiopental, en circunstancias donde el control hemodinámico es importante, tales como trauma o sepsis, la ketamina tiene ventajas significativas. Se ha demostrado que tiene otros beneficios importantes incluyendo el que permite una pre-oxigenación mejorada en pacientes agitados cuando se pueden dar dosis reducidas (0,25 – 0,5 mg/kg) previo a la inducción total de la anestesia (Mosier et al, 2015). Una dosis reducida de ketamina para la inducción debería ser considerada en pacientes en shock debido a la preocupación acerca de una acción simpático-mimética inadecuada en este grupo de pacientes.

El uso de ketamina para anestesia total intravenosa (TIVA) en combinación con relajantes musculares ha sido descrito menos frecuentemente en la literatura. Se ha reportado el uso de ketamina tanto como agente único y en conjunto con otros hipnóticos tales como propofol y benzodiazepinas. Las potenciales indicaciones para TIVA con ketamina incluyen shock cardiogénico, hipovolemia y taponamiento pericárdico (Pai, Heining, 2007).

La anestesia puede ser mantenida usando bolos intermitentes de ketamina IV (0,5 mg /kg) o por infusión continua a 10 – 30 mcg/kg/min titulada de acuerdo al efecto. Descontinuo la infusión 20 a 30 minutos antes del fin de la cirugía permite un adecuado aclaramiento. Hay que destacar la monitorización con electroencefalografía e índice Bispectral no tiene rol en la monitorización de la profundidad anestésica inducida por ketamina.

La ketamina es un potente analgésico. Actúa como un antagonista NMDA, lo cual, como se discutió previamente, produce analgesia disociativa. Sin embargo, se ha demostrado que a dosis bajas desensibiliza las vías del dolor y modula los receptores opioides (Sleigh et al, 2014). Varios estudios han demostrado que la administración de dosis pequeñas de ketamina peri-operatoriamente puede reducir los requerimientos de opioides hasta en un 50% (Bell RF et al, 2006).

Ejemplos de regímenes de analgesia peri-operatoria incluyen las infusiones intraoperatorias de ketamina, regímenes de bajas dosis y analgesia controlada por el paciente. Todas han sido descritas en detalle en una revisión de Cochrane del 2006 (Bell et al, 2006). Esta revisión provee evidencia de la eficacia de la ketamina peri-operatoria en suministrar analgesia efectiva; sin embargo, no concluye sobre dosis óptimas o método de administración. En un estudio aleatorio controlado de pacientes postoperatorios de cirugía abdominal mayor quienes estaban monitorizados en la unidad de cuidados intensivos, se administró ketamina inicialmente en bolo de 0,5 mg/ kg seguido de una infusión de 2 mcg/kg/min durante las primeras 24 horas, seguido de 1 mcg/kg/min por las próximas 24 horas (Guillou et al, 2003). Esto resultó en una reducción significativa del uso de morfina post operatorio.

Se han descrito regímenes de bajas dosis de ketamina para el manejo del dolor. Las dosis típicamente sugeridas están entre 0,1 y 0,2 mg/kg IV. En un estudio, se dio una dosis de ketamina en bolo de 0,1 mg/kg IV junto con opioides a pacientes con una variedad de presentaciones, incluyendo dolor abdominal, laceraciones, fracturas y dislocaciones (Bowers et al, 2017). Esto produjo analgesia efectiva durante 120 minutos y redujo los requerimientos de opioides y, aunque se presentaron algunos efectos colaterales en el grupo tratado con ketamina, la mayoría fueron considerados menores y tolerables.

A través de la desensibilización de las vías centrales del dolor, hay alguna evidencia que sugiere que la ketamina puede ser útil en pacientes sometidos a cirugía y son usuarios crónicos de opioides. Varios estudios en estas poblaciones han demostrado una reducción en el uso de opioides (Gorlin et al, 2016). Recientemente hay un interés en el uso intraoperatorio de ketamina para prevenir el dolor crónico postquirúrgico.

La ketamina tiene efectos broncodilatadores y ha sido efectiva en pacientes con broncoespasmo agudo. Se cree que el efecto de la ketamina en las vías aéreas se ejerce a través de la modulación de la cascada inflamatoria. Una revisión reciente mostró que puede haber un rol para la ketamina en el asma que no responde a tratamiento convencional (Goyal, Agrawal, 2013). Los autores notaron que los pacientes que recibieron ketamina mejoraron clínicamente, tuvieron requerimientos bajos de oxígeno y en algunos casos evitaron la ventilación invasiva. Los pacientes ventilados mecánicamente quienes recibieron ketamina para broncoespasmo severo mostraron un mejor intercambio gaseoso, presiones inspiratorias reducidas, mejor ventilación minuto.

La ketamina tiene un buen número de aplicaciones potenciales dentro de la medicina crítica, incluyendo sedación, analgesia y el tratamiento del broncoespasmo persistente. Se ha reportado que el Ketofol (la combinación de ketamina con propofol) ha sido efectivo para sedaciones de corto tiempo en la población de cuidados críticos (Hamimy, Abdelaal, 2012).

Es importante apreciar que en pacientes críticamente enfermos el efecto inotrópico negativo de la ketamina puede predominar sobre la respuesta cardiovascular positiva o neutral usual a la ketamina. Se han reportado incidentes de disminución inesperada de la presión arterial

y/o del gasto cardíaco posterior a la administración de ketamina en algunos pacientes críticamente enfermos; sin embargo, un estudio multicéntrico grande de pacientes sépticos críticamente enfermos no reveló efectos adversos cuando se usó ketamina (Jabre et al, 2009). Se ha sugerido que la ketamina puede tener ventajas potenciales comparadas a otros agentes en pacientes con sepsis severa. Hay evidencia que sugiere que puede ejercer un efecto protector antiinflamatorio, reduciendo los efectos sistémicos de la sepsis incluyendo la hipotensión y la acidosis metabólica (Yoon, 2012).

Se pensó inicialmente que la ketamina estaba contraindicada en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas o presión intracraneal elevada. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que la ketamina puede ser útil como sedante en este grupo de pacientes. Su uso ha sido asociado con preservación de la presión de perfusión cerebral durante las intervenciones estimulantes en una población de pacientes críticos con lesiones cerebrales (Bar et al, 2009).

Su uso en lesiones craneanas traumáticas sigue siendo polémico, pero evidencia reciente (clasificada como nivel 2b, GRADO C de Oxford) sugiere que la ketamina no incrementa la presión intracraneal en pacientes con lesión cerebral traumática severa que son sedadas y ventiladas y puede incluso disminuirla (Zeiler et al, 2014). Se requiere más investigación en este campo antes que su uso pueda ser ampliamente recomendado.

Actualmente la ketamina es usada ampliamente en todo el mundo debido a su versatilidad, disponibilidad y perfil bajo de efectos colaterales. Ha habido discusión acerca de su potencia de mal uso que requieren controles estrictos mundialmente. En 2015 la Organización Mundial de la Salud concluyó que debido a la dependencia de la ketamina en algunos países “controlar la ketamina internacionalmente puede limitar el acceso a cirugía esencial y de emergencia, lo cual constituiría una crisis de salud pública en países donde no existen alternativas asequibles” (Dong et al, 2015).

Xilacina

La xilacina fue el primer agonista alfa 2 adrenérgico utilizado en veterinaria (Clarke y Hall, 1969). Posteriormente, se han desarrollado otros como la romifidina. Tanto la xilacina como la romifidina son usadas frecuentemente en caballos (Clarke y Hall, 1969; Hoffman, 1974; Muir, 1981; Alitalo, 1986; Clarke y Taylor, 1986; Clarke, 1988). La xilacina también es utilizada en pequeños animales (Arbeiter *et al*, 1972; Hawkins *et al.*, 1986; Vainio, 1987; Clarke y England, 1989; Vaha-Vahe, 1989).

La xilacina es un sedante alfa 2 adrenérgico usado comúnmente en medicina veterinaria (Sumano y Ocampo, 1997). Es un compuesto no narcótico de acción tranquilizante, analgésica y relajante muscular. Su actividad sedante y analgésica está relacionada con la depresión del sistema nervioso central, su efecto relajante muscular se basa en la inhibición de la transmisión intraneural de impulsos en el SNC (Plumb, 2006).

La activación de los adrenoreceptores alfa-2 induce una disminución en la formación y liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central. La inhibición producida del tono simpático conduce a un modelo de respuesta farmacológica que incluye sedación, analgesia, bradicardia, relajación muscular la cual es creada al inhibirse los reflejos dentro del sistema nervioso central, causa también hipertensión seguida de hipotensión e hipotermia.

Por su estimulación directa sobre el centro del vómito, la Xilacina induce emesis en el perro.

La analgesia es evidente a nivel de la cabeza, cuello, y cuerpo, pero es mínima en las extremidades, está indicada para producir un estado de sedación acompañado de un corto período de analgesia. Por lo tanto, está indicada para sedación y manejo de animales, procedimientos de diagnóstico, procesos quirúrgicos de corta duración, procesos quirúrgicos de larga duración (Goodman, 1998; Hsu, 1998; Maddison, 2004; McKinley y Hollingshead 2000).

La xilacina provoca relajación muscular esquelética, puede provocar emesis en perros y sobre todo en gatos. Los efectos cardiovasculares sistémicos pueden incluir inicialmente un incremento de la resistencia periférica con incremento de la presión seguida de un periodo largo de disminución de la PA. La bradicardia se puede observar en algunos animales al igual que arritmias, puede haber un decremento general cardiaco hasta del 30% (Plumb, 2006).

Es una sustancia que se absorbe rápidamente vía intramuscular (IM), pero su biodisponibilidad es incompleta en perros del 52 a 90%. En perros y gatos su acción comienza a los 10 a 15 minutos después de su aplicación IM o subcutáneo (SC) y de 3 a 5 minutos cuando la aplicación es intravenosa (IV). Los efectos analgésicos solo persisten entre 15 y 30 minutos, pero los efectos sedativos pueden continuar entre 1 y 2 horas (Plumb, 2006).

La Xilacina tiene varios efectos adversos y algunas complicaciones se pueden presentar al utilizarla, los efectos adversos que más comúnmente se presentan son:

Cambios cardiovasculares cuando se administra por vía intravenosa, se observa bradicardia (falta de conductividad del impulso eléctrico entre el atrio derecho y los ventrículos), comúnmente hipotensión. Cambios a nivel respiratorio, algunas veces los pacientes presentan depresión respiratoria, hipoventilación severa y ocasionalmente cianosis la cual se observa principalmente en perros braquiocefálicos. La Xilacina produce emesis en un 50% de los perros a los cuales se les administra. Se ha reportado que al utilizar Xilacina se presentan cambios en la personalidad y comportamiento en perros y otras especies. La Xilacina disminuye la secreción de insulina del páncreas, por lo que los pacientes sedados con Xilacina pueden presentar hiperglicemia, la cual no es dañina para el animal, pero puede confundir la interpretación del hemograma cuya muestra sanguínea haya sido tomado durante la administración de la Xilacina. La hiperglicemia también puede llevar a una diuresis osmótica lo cual resulta importante de considerar para evitar la deshidratación en los pacientes (Goodman, 1998; Hsu, 1998; Maddison, 2004; McKinley y Hollingshead 2000).

Intramuscular o intravenosa, se ha utilizado de forma subcutánea sin embargo se ha reportado que su duración es mínima y no da resultados satisfactorios en cuanto a sedación y relajación muscular. (Goodman, 1998; Hsu, 1998; Maddison, 2004; McKinley y Hollingshead 2000).

Está contraindicada en animales que recibieron previo tratamiento con epinefrina o presentan arritmias ventriculares, por lo que se debe tomar precaución con animales con disfunción cardiaca, hipotensión, choque, disfunción respiratoria, insuficiencia renal o daño hepática, epilepsia o debilidad general. No se debe utilizar en hembras gestantes porque puede inducir el parto sobre todo en el tercio final (Plumb, 2006).

Produce emesis en un 90% de los gatos y el 50% de los perros entre 2 y 5 minutos después de su administración IM, siempre que hay contenido estomacal y que no se haya

administrado previamente un fenotiacinico por lo que se recomienda el ayuno antes de la aplicación de la xilacina. Se puede observar en perros y gatos temores musculares, bradicardia con bloqueo auriculoventricular (AV) parcial en derivación II en el EKA, disminución de la frecuencia respiratoria, respuestas violentas a estímulos auditivos y ligera polidipsia en gatos. En perros se puede desarrollar aerofagia la cual puede requerir descompresión (Plumb, 2006).

La combinación de xilacina con acepromacina generalmente se considera segura, pero puede potenciar los efectos hipotensores, sobre todo en animales con problemas hemodinámicas. Cuando se usa con otros depresores de SNC (Barbitúricos, narcóticos, anestésicos, fenotiazinicos) puede causar un efecto de depresión mayor a lo esperado, recomendándose a especialistas que realicen dichas asociaciones y con medicamentos y equipos para casos de accidente anestésico. La recuperación completa tras la administración de Xilacina varía con la dosis administrada, sucede generalmente a las 2-4 horas en el perro, el efecto sedativo en algunos pacientes puede prolongarse por varias horas cuando es administrada vía intramuscular. Es metabolizado por el hígado y los metabolitos son eliminados principalmente por orina (Goodman, 1998; Hsu, 1998; Maddison 2004; McKinley y Hollingshead 2000).

Atropina.

La atropina y sus congéneres naturales son ésteres alcaloides de aminas terciarias del ácido trópico. Denominada también como hiosciamina se encuentra en la *Atropa belladonna* (en partes se le conoce como hierba mora) y en *Datura stramonium*, también conocida como estramonio. Muy diversas moléculas semisintéticas y sintéticas poseen efectos antimuscarínicos. Los miembros terciarios de dichas clases suelen usarse por sus efectos en los ojos o el sistema nervioso central.

Los alcaloides naturales y muchos de los antimuscarínicos terciarios se absorben de forma perfecta en el intestino y las membranas conjuntivales. Si se aplican en un vehículo adecuado, algunos son absorbidos (como la escopolamina) incluso por la piel (vía transdérmica). A diferencia de ello, después de ingerida se absorbe sólo 10 a 30% de una dosis de antimuscarínico cuaternario, lo cual traduce la menor liposolubilidad de la molécula cargada.

La atropina y otros agentes terciarios se distribuyen en el organismo. En término de 30 a 60 minutos de su administración se alcanzan niveles notables en el SNC y ello puede limitar la dosis tolerada si se utiliza el fármaco por sus efectos periféricos. La escopolamina se distribuye en forma breve y completa en el sistema nervioso central, en el cual ejerce sus efectos de mayor cuantía, en comparación con otros antimuscarínicos. A diferencia de lo señalado, el encéfalo casi no capta los derivados cuaternarios, y por ello, en dosis pequeñas prácticamente no ejercen efectos en el SNC.

Una vez administrada la atropina, su eliminación de la sangre se efectúa en dos fases: la duración en promedio de la fase rápida es de dos horas y de la fase lenta, de unas 13 horas. Casi la mitad de la dosis se excreta sin modificaciones en su forma original por la orina, y gran parte del resto se elimina por la misma vía en la forma de productos de hidrólisis y de conjugación. El efecto del fármaco en la función parasimpática disminuye a muy breve plazo en todos los órganos, excepto en los ojos. Los efectos en los músculos del iris y ciliar persisten 72 horas o más.

La atropina bloquea en forma reversible las acciones colinomiméticas en los receptores muscarínicos, es decir, es posible que el efecto de bloqueo de una dosis pequeña de atropina pueda ser superado por una concentración mayor de acetilcolina o un agonista muscarínico equivalente. Los experimentos de mutación sugieren que el aspartato en el tercer segmento transmembrana del receptor heptahelicoidal forma un enlace iónico con el átomo de nitrógeno de la acetilcolina; se necesita también dicho aminoácido para la unión de fármacos antimuscarínicos. Cuando la atropina se une al receptor muscarínico impide acciones como la liberación del trifosfato de inositol (IP₃, *inositol triphosphate*) y la inhibición de la adenililciclase, que es causada por los agonistas muscarínicos.

Antes, los antagonistas muscarínicos se consideraban compuestos neutrales que ocupaban el receptor e impedían la unión del agonista. La evidencia reciente indica que los receptores muscarínicos tienen actividad constitutiva y casi todos los fármacos que bloquean la actividad de la acetilcolina son agonistas inversos que cambian el equilibrio hacia el estado inactivo del receptor. Los fármacos bloqueadores muscarínicos que son agonistas inversos incluyen atropina, pirenzepina, trihexifenidilo, AF-DX 116, 4-DAMP, ipratropio, glicopirrolato y un derivado metilo de la escopolamina.

La eficacia de los antimuscarínicos varía con el tejido en que actúan y el origen del agonista. Los tejidos más sensibles a la atropina son las glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas. El fenómeno menos sensible es la secreción de ácido por las células parietales del estómago. En muchos tejidos, los agentes antimuscarínicos bloquean los agonistas de receptores colinérgicos exógenos y lo hacen con eficacia mayor que la acetilcolina endógena.

La atropina muestra enorme selectividad por los receptores muscarínicos. Su potencia a nivel de los receptores nicotínicos es mucho menor y por lo regular no se detectan en clínica las acciones a nivel de los receptores no muscarínicos. La atropina, al actuar, no diferencia los subgrupos M₁, M₂ y M₃ de los receptores muscarínicos. Por lo contrario, otros antimuscarínicos muestran selectividad moderada por un miembro u otro de esos subgrupos.

Muchos antimuscarínicos sintéticos son mucho menos selectivos que la atropina en sus interacciones con receptores no muscarínicos. Por ejemplo, algunos antimuscarínicos que son amins cuaternarias poseen notables acciones de bloqueo ganglionar y son potentes antagonistas de receptores histaminérgicos. Se han mencionado los efectos antimuscarínicos de otros agentes, por ejemplo, los antipsicóticos y los antidepresivos. No se ha definido su selectividad relativa por los subtipos de receptores muscarínicos (Casarosa et al 2010).

La atropina, en las dosis que más se utilizan, produce mínimos efectos estimulantes en el sistema nervioso central, en particular los centros bulbares parasimpáticos, y un efecto más lento y más duradero de sedación en el encéfalo. La atropina, originan excitación, agitación, alucinaciones y coma en menor grado que otras drogas antimuscarínicas.

La acción constrictora del músculo de la pupila depende de activación de un receptor colinérgico muscarínico, la cual es bloqueada por la atropina tópica así como otros antimuscarínicos terciarios, y como consecuencia, queda sin antagonismo la actividad dilatadora simpática y surge con ello midriasis. El segundo efecto importante de los antimuscarínicos en los ojos es debilitar la contracción del músculo ciliar, con lo que surge cicloplejia; que es la pérdida de la capacidad de acomodación, y el ojo totalmente

atropinizado no enfoca los puntos de visión cercana.

La midriasis y la cicloplejia son útiles en oftalmología. Sin embargo, ambas pueden ser peligrosas, porque con ellas se puede inducir glaucoma agudo en ojos con un ángulo estrecho de la cámara anterior del ojo. El tercer efecto de los antimuscarínicos en los ojos es disminuir el lagrimeo.

El nudo sinoauricular es muy sensible al bloqueo de receptores muscarínicos. Las dosis terapéuticas moderadas o grandes de atropina originan taquicardia en el corazón inervado y con latido espontáneo, al bloquear el estímulo vagal. Sin embargo, dosis menores originan inicialmente bradicardia, antes de que se manifiesten los efectos del bloqueo vagal periférico; el estímulo vagal proviene del bloqueo de los receptores M1 presinápticos en fibras posganglionares vagales, que normalmente limitan la liberación de acetilcolina en el nudo sinusal y otros tejidos.

Los mismos mecanismos operan en el nudo auriculoventricular; en presencia de tono vagal intenso, la atropina acorta significativamente el intervalo PR del trazo electrocardiográfico al bloquear los receptores muscarínicos en el nudo auriculoventricular. En forma similar, también hay bloqueo de los efectos muscarínicos en el músculo auricular, pero carece de importancia clínica excepto en el flúter y la fibrilación auricular. A niveles terapéuticos los antimuscarínicos afectan en menor medida los ventrículos, porque en ellos hay un grado menor de control por el nervio vago. Los fármacos mencionados, en concentraciones tóxicas originan bloqueo de conducción intraventricular, que se ha atribuido a una acción anestésica local (Brodde et al 2001).

Excepto por los de las vísceras torácicas y abdominales, ninguno de los vasos sanguíneos recibe inervación directa del sistema parasimpático. Sin embargo, la estimulación de los nervios de dicho sistema dilata las arterias coronarias, y los nervios colinérgicos simpáticos dilatan el lecho vascular del músculo estriado. La atropina bloquea dicha dilatación. Además, casi todos los vasos mencionados contienen receptores muscarínicos en el endotelio, que median la vasodilatación, receptores que son fácilmente bloqueados por los antimuscarínicos. En dosis tóxicas y en algunos, casos con dosis normales, los antimuscarínicos originan vasodilatación cutánea particularmente en la mitad superior del cuerpo. Se desconoce el mecanismo por el cual surge dicho fenómeno (Petrides et al 1996).

Los efectos de la atropina en el árbol cardiovascular en sujetos con hemodinámica normal no son impresionantes: puede surgir taquicardia, pero tiene escasa consecuencia en la tensión arterial. A pesar de ello, se pueden evitar fácilmente los efectos cardiovasculares de los agonistas muscarínicos de acción directa. Las glándulas secretorias y el músculo liso de vías respiratorias reciben fibras vagales y contienen receptores muscarínicos. Incluso en sujetos normales, la atropina, después de administrada, puede originar broncodilatación moderada y disminuir la secreción por tales vías (Profita M et al 2009).

El efecto es más importante en sujetos con neumopatías, aunque los antimuscarínicos no son tan útiles como estimulantes de receptores adrenérgicos β en el tratamiento del asma. La eficacia de los antimuscarínicos no selectivos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es escasa, porque el bloqueo de receptores M2 de tipo autoinhibidor en los nervios parasimpáticos posganglionares puede antagonizar la broncodilatación causada por el bloqueo de los receptores M3 en el músculo liso de las vías respiratorias. A pesar de ello, los antimuscarínicos son útiles en algunos sujetos con asma o COPD (Casarosa P et al 2010).

Los antimuscarínicos se utilizan a menudo antes de administrar anestésicos por inhalación, para aminorar la acumulación de secreciones en la tráquea y la posibilidad de laringoespasma. El bloqueo de receptores muscarínicos influye extraordinariamente en la motilidad y en algunas de las funciones secretorias de los intestinos. Sin embargo, incluso el bloqueo completo de tales receptores no anula del todo la actividad en el tubo digestivo, porque intervienen hormonas locales y neuronas no colinérgicas en el sistema entérico, que modulan la función gastrointestinal (Xie et al 2005).

Como se observa en otros tejidos, la actividad de los estimulantes muscarínicos exógenos es bloqueada con mayor eficacia que los efectos de la actividad de nervios parasimpáticos (vagales). La eliminación de la auto inhibición, el mecanismo de retroalimentación negativa por el cual la acetilcolina nerviosa suprime su propia liberación, podría explicar la menor eficacia de los antimuscarínicos contra los efectos de la acetilcolina endógena.

Los antimuscarínicos ejercen efectos notables en la secreción salival; la xerostomía o boca seca surge a menudo en individuos que reciben dicho tipo de fármacos contra la enfermedad de Parkinson o por trastornos de vías urinarias. La secreción gástrica es bloqueada con menor eficacia; disminuyen el volumen y la cantidad de ácido, pepsina y mucina, pero para ello se necesitan grandes dosis de atropina. La secreción gástrica basal es bloqueada con mayor eficacia que la estimulada por alimentos.

Desde el estómago hasta el colon queda afectada la motilidad del músculo liso del tubo digestivo. En términos generales surge relajación de las paredes de las vísceras y aminoran el tono y los movimientos de propulsión. Como consecuencia, dura más el vaciamiento gástrico y también se alarga el tiempo de tránsito intestinal. La diarrea por dosis excesivas de parasimpaticomiméticos puede cohibirse sin mayor problema e incluso la causada por agentes con acción no autonómica por lo común puede ser controlada en forma temporal. Sin embargo, la parálisis intestinal inducida por los antimuscarínicos es transitoria; los mecanismos locales dentro del sistema nervioso entérico por lo común logran restablecer algún grado de peristaltismo (como mínimo) después de que se administran antimuscarínicos durante uno a tres días (Aihara et al 2005).

La acción antimuscarínica de la atropina y sus análogos relaja el músculo liso de los uréteres y la pared vesical, y lentifica la micción (Hegde, 2006). La acción mencionada es útil para tratar el espasmo inducido por inflamación leve, operaciones y algunos cuadros neurológicos, pero desencadena retención de orina en machos con prostatitis.

Los fármacos antimuscarínicos no ejercen efecto importante en el útero (Andersson KE 2004).

La atropina suprime la generación de sudor con fines de termorregulación. Las fibras colinérgicas simpáticas inervan las glándulas ecrinas y los antimuscarínicos pueden actuar fácilmente en los receptores muscarínicos. En los adultos, dicho efecto hace que aumente la temperatura corporal sólo si se administran en grandes dosis, pero en neonatos y muy jóvenes las dosis habituales pueden causar fiebre por atropina.

Hipótesis.

La asociación de KXA en dosis de 2.5 mL/kg p.v., actúa como neuroleptoanestesia seguro y eficaz contra el dolor en la cobaya como animal de laboratorio en diferentes

procedimientos de experimentación e investigación.

La asociación de KXA en dosis de 3.0 mL/kg p.v., actúa como neuroleptoanestesia seguro y eficaz contra el dolor en la cobaya como animal de laboratorio en diferentes procedimientos de experimentación e investigación.

Objetivo general.

Determinar el grado de profundidad neuroleptoanestesia de la asociación KXA administrado por vía intramuscular en la cobaya.

Objetivos específicos.

Determinar el grado de profundidad de la neuroleptoanestesia de cada una de las dosis administradas.

Determinar el tiempo de inducción, latencia y recuperación de las diferentes dosis administradas de la asociación KXA.

Determinar las constantes clínicas, frecuencias respiratoria, cardíaca y temperatura corporal en el pre, trans y post neuroleptoanestesia de ambas dosis de la asociación KXA.

Metodología de la investigación.

- Se formarán dos grupos de 10 animales, machos, sin ninguna patología o enfermedad coadyuvante.
- Serán sometidos a un examen general mediante los medios propedéuticos y la evaluación semiológica, poniendo énfasis en el sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular y renal.
- Se pesarán los animales para el cálculo de la dosis de cada uno de los animales.
- Las dosis se determinan como D1 = 2.5; D2 = 3 mL/kg p. v. administrado por vía intramuscular.
- Se evaluarán las constantes fisiológicas frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC) y la temperatura corporal (TC) en el pre, trans y post neuroleptoanestesia.
- Se medirán los tiempos de la inducción, trans y post neuroleptoanestesia.
- Mediante la escala visual analógica del dolor (EVA) se evaluará el dolor estimulado.
- El tiempo de recuperación general se determinará por los movimientos iniciales de los miembros, el inicio de la sensibilidad por estimulación dolorosa y movimiento de cuello y cabeza por intento de ponerse en estación y finalmente reincorporación completa poniéndose de pie o estación con deambulación.
- Observación del postoperatorio inmediato, posibilidad de la presencia de complicaciones precoces con síntomas presentes.

Diseño estadístico

Se Utilizará una estadística de tendencia central y dispersión; así como gráficos para una mejor interpretación de los resultados.

Los resultados de del monitoreo de las constantes clínicas serán procesados mediante un diseño completamente al azar conducido bajo un factorial 2x3(20) interpretando, dos dosis, tres etapas y veinte repeticiones.

Referencias.

Aigé, V; Cruz, I. El dolor en los pequeños animales. España, Bellaterra. 2001: P 63-70.

Aihaara T et al: Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M3 and M5 but not M1 muscarinic acetylcholine receptors in mice. *Am J Physiol* 2005;288: G1199.

Andersson KE: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46.

Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, et al. Ketamine propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 2012;59(6):504-512.

Bar JG, Guilburd Y, Guilburd J. Ketamine effectively prevents intracranial pressure elevation during endotracheal suctioning and other distressing interventions in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(12): A402.

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Jan 25(1):CD004603.

Best W, Bodenschatz C, Beran D. *World Health Organisation Critical Review of Ketamine*. 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.

Bloor B. C., Abdul-Rasool I., Temp J., Jenkins S., Valke C., Ward D. S. The effects of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scan* 1989;85: 65-70.

Boothe, D etal. Pain management in ovariohysterectomy canine. *A Clinical Approach to Everyday Cases.* 1999 no. 1: 3-5, 95-98.

Bowers KJ, McAllister KB, Ray M, Heitz C. Ketamine as an adjunct to opioids for acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2017;24(6):676-685.

Brodde OE et al: Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001; 96:528.

Casarosa P et al: The constitutive activity of the human muscarinic M3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333:201.

Craven R, Alkhafaji R. Ketamine in Anesthetic Practice, ATOTW 27. *World Anesthesia Tutorial of the week.* 2006.

Dolansky G, Shah A, Mosdossy G, Rieder M. What is the evidence for the safety and efficacy of using ketamine in children? *Podiatry Child Health.* 2008;13(4):307-308.

Dong TT, Mellin-Olsen J, Gelb AW. Ketamine: a growing global health-care need. *Br J Anaesth.*

2015;115(4):491-493.

Goodman, LS; Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8 ed. México, McGraw-Hill. Interamerican. 1998; 232 p.

Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-167.

Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Ind J Critl Care Med*. 2013;17(3):154-161.

Green SM, Clem, KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world. *Acad Emerg Med*. 1996;3(6):598- 604.

Green SM, Roback MG, Kennedy RM et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):449-461.

Grondahl-Nielsen C, Sawyer D. C., Briggs S. L., Striler E. L. Antinociceptive properties of alpha-agonist; xylazine, medetomidine and romifidine in rats and dogs, detomidine just in rats. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997 p. 111.

Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):843-847.

Guyton, A; Hall M. Tratado de fisiología médica. 10 ed. Trad. J Agud Aparicio. México, McGraw-Hill. Interamerican. 2001:1046 p.

Hamimy W, Abdelaal A. The application of a new regimen for short term sedation in ICU (ketofol)—case series. *Egypt J Anaesth*. 2012;28(3):179-182.

Hammer, O. Harper, D. y Ryan, P. 2001. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis.

Haskins S. C., Patz J. D., Farver T. B. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1986;47: 636-641.

Hegde SS: Muscarinic receptors in the bladder: From basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* 2006;147: S80.

Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomized, double blind study. *Emerg Med J: EMJ*. 2006;23(3):206-209.

Hoffman P. E. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1974;164: 42-45.

Hsu, W. Effect of yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association, US*. 1998 no. 7: 182.

Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9686):293-300.

Joint Formulary Committee. British National Formulary. <http://www.medicinescomplete.com>.

Accessed October 26, 2017.

Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, et al. Ketamine suppresses pro-inflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg*. 1999;89(3):665-669.

Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain and critical care. *Anesth Essays Res*. 2014;8(3):283-290.

Luft AN, Mendes FF. Low S(p) ketamine doses: a review. *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2005;55 (4):460-469.

Lumeij JT, Ritchie BW. Cardiology. In: *Avian Medicine: principles and application*. Lake Worth, Florida: Winger Publishing, 1994.

Maddison, JE; Page, SW; Church, D. *Farmacología clínica en pequeños animales*. Trad. A Jure. Rio de la Plata, AR., Intermédica. 2004:494 p.

Marland S, Ellerton J. Ketamine: use in anesthesia. Review. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):381-389.

McKelvey, D; Hollingshead KW. *Small animal anesthesia & analgesia*. 2 ed. St. Louis, Missouri., US., Mosby. 2000:334 p.

McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(10):1199-213.

Miller MS. Electrocardiography. In *Clinical Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1986.

Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The physiologically difficult airway. *West J Emerg Med*. 2015;16(7):1109-1117.

Ori C, Freo U, Merico A, et al. Effects of ketamine-enantiomers anesthesia on local glucose utilization in the rat. *Anesthesiology*. 1999;91(3A) A772.

Pai A, Heining M. Ketamine. *Cont Educ Anesth Crit Care Pain: CEACCP* 2007;7(2):59-63.

Petrides G et al: Trimethaphan (Arfonad) control of hypertension and tachycardia during electroconvulsive therapy: A double-blind study. *J Clin Anesth* 1996; 8:104.

Poonai N, Canton K, Ali S, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. Ma Z-L, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(3)

Profita M et al: Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors, and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329:753.

Rose RJ, Hodgson DR. *Manual of equine practice*. Philadelphia: Saunders, 1993.

Rosental K, Miller M, Oroz S, Dorrestein GN. Cardiovascular system. In: *Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1997.

Skarda, R.T etal. *Veterinary anesthesia*. 2 ed. St. Louis, Missouri., US., Mosby. 1998:510 p.

Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine—more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care*. 2014;4(2):76-81.

Sokal, R. Rohlf, J. *Biometry: The principles and practice statistics in biological research*. 3th. Ed.

University of New York at Stony Brook. 1995:850 p.

Sturkie PD. Heart and circulation: anatomy, hemodynamics, blood pressure, blood flow and body fluids. In: Avian Physiology. New York: Springer-Verlag, 1984.

Sumano López, HS; Ocampo Camberos, L. Farmacología veterinaria. México, McGraw-Hill. Interamericana. 2007:1082 p.

Xie G et al: Cholinergic agonist-induced pepsinogen secretion from murine gastric chief cells is mediated by M1 and M3 muscarinic receptors. *Am J Physiol* 2005;289: G521.

Yoon SH. Concerns of the anesthesiologist: anesthetic induction in severe sepsis or septic shock patients. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63(1):3-10.

Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, et al. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;21(1):163-173.

Uso de los resultados y contribuciones del proyecto.

Demostrar que la asociación de KXA, ofrece una neuroleptoanestesia con un amplio margen de seguridad y profundidad por vía intramuscular en las etapas de inducción, latencia y recuperación como una asociación de drogas, que permite la realización de procedimientos experimentales y de investigación en la cobaya como animal de laboratorio.

Impactos en Ciencia y Tecnología.

La asociación de tres drogas en un solo preparado farmacológico administrado en un animal de laboratorio como la cobaya no utilizada hasta ahora y que permita un manejo exento de dolor y mejora en la manipulación en un animal inconsciente con fines nobles para la investigación el avance de la ciencia

Impactos económicos

La utilización de una alternativa de drogas asociadas permite disminuir los costos económicos por la efectividad y la no necesidad de utilizar otros fármacos coadyuvantes a la atenuación del dolor lo que incrementa los costos.

Impactos sociales

Trato humanitario de los animales de la cobaya como animal de laboratorio, sin permitir sufrimientos, tensiones, traumatismos que conlleven al dolor y mas bien bienestar del animal.

Impactos ambientales

El uso de esta asociación KXA es un numero pequeño de animales de laboratorio por lo que el daño al medio ambiente no estaría considerado.

Recursos necesarios.

Equipos médicos

Monitor multiparámetro.
Electrocardiógrafo.

Fármacos:

Ketamina clorhidrato 100 mg.
Xilacina clorhidrato 20 mg.
Atropina sulfato 1 mg.
Desinfectantes (Glutaraldehído, Polivinilpirrolidona).

Otros materiales:

Estetoscopio.
Linterna clínica.
Traqueotubos.
Jeringas hipodérmicas.
Jaulas metálicas individual cobayas.

Localización del proyecto.

Laboratorio de Farmacología y terapéutica localizado en Hospital Veterinario de la Ciudad Universitaria ubicado a una altitud de 3824 metros.

Cronograma de actividades.

Actividad	Trimestres											
Adquisición del material necesario	x	x										
Selección de animales para la investigación			x	x	x							
Pruebas de neuroleptoanestesia en laboratorio						x	x	x	x	x		
Redacción del artículo científico								x	x	x	x	x

Presupuesto.

Descripción	Unidad de medida	Costo Unitario (S/.)	Cantidad	Costo total (S/.)
Personal vigilante		500.00	2	1000.00
Ketamina -Xilacina -Atropina	frasco	40.00	30	1200.00
Box metálico individual	20 unidades	100.00	20	2000.00
Polivinilpirrolidona	galonera	80.00	3	240.00
Glutaraldehído	galonera	120.00	3	360.00
Balón de oxígeno	balón	500.00	1	500.00
Traqueotubo	unidad	10.00	10	100.00
Jeringa hipodérmica 1 mL.	Caja	18.00	1	18.00
Jeringa hipodérmica 5 mL.	Caja	25.00	1	25.00
TOTAL				5,443.00

C. U. Enero del 2021.