



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

**“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO ANESTÉSICO ZKX
(ZOLETIL, KETAMINA, XILACINA) EN ESTERILIZACIONES Y
CASTRACIONES DE CANINOS EN SANTO DOMINGO”**

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA VETERINARIA

SUSTENTANTES:

DAMARIS JOUBERT MIRANDA 19-0555

MARÍA LAURA NADAL FERNÁNDEZ 18-0121

ASESORES:

BRYANT ROSARIO COTTO, DVM

HÉCTOR MARTÍNEZ MARÍN, DVM

SANTO DOMINGO D.N., REPÚBLICA DOMINICANA

2023

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de grado se lo dedico a mis padres, Madeline Miranda y Anibal Joubert, quienes han sido mi soporte, mi apoyo en toda mi vida, no me han soltado de la mano en ningún momento y mis pilares. Sin ustedes no hubiese sido posible alcanzar todas las metas. Gracias por sus valores inculcados, por enseñarme a no perder la fe aún en los momentos difíciles y siempre tenerme en sus oraciones. Estoy eternamente agradecida con Dios por haberme brindado la oportunidad de tener unos padres maravillosos como ustedes, no los cambio por nada del mundo. Para mis hermanas, Madeline y Anita, que siempre estuvieron presentes y desde aún en la distancia nunca dejaron de apoyarme. A mis abuelos, Sergio y Ana, en especial a mi abuelo que desde pequeña siempre me complaciste y nunca dudaste que algún día iba a ser una profesional, hoy día no estás pero siempre te tengo presente, y al fin lo logré. También se lo dedico al resto de mi familia, en especial a mis sobrinos que siempre me han brindado esa admiración y orgullo de tener una tía veterinaria.

Para mi asesor, Dr. Héctor Martínez, gracias por haber sido mi maestro, mi ejemplo a seguir, un segundo padre y mi guía en toda la carrera. Usted ha sido un pilar fundamental en mi vida tanto profesional como personal, este trabajo se lo dedico y me siento muy afortunada de haberlo conocido. Gracias por siempre estar presente y por enseñarme que siempre uno tiene que sacar fuerzas de dónde uno no tiene para poder seguir hacia delante. Y gracias por todo lo que me ha enseñado y lo que me falta de aprender.

Quiero agradecer a nuestro otro asesor, Dr. Bryant Rosario, por haber sido parte de este proyecto, de nuestra carrera y un gran amigo. Además, le dedico y le agradezco a mis compañeros de la Clínica Veterinaria Salinas, en especial a Ted, Marielys, Keishla, Gerardo, Edgardo, Jonathan y José por enseñarme cuando empecé con ustedes y nunca dejar de apoyarme aun en mis momentos difíciles, este grado también es de ustedes. A mis amigas, Marieochka Morales y Yessica Camilo, estoy eternamente agradecida con ustedes por siempre haber estado presentes.

Gracias a la Clínica Veterinaria UNPHU y todo su personal por habernos apoyado y permitirnos haber hecho este trabajo junto a ustedes. A mi compañera de trabajo, María Laura Nadal, gracias por haber sido mi compañera, una excelente amiga, mi soporte y nunca dejarme sola en un país extranjero lejos de mi familia.

-Damaris Joubert Miranda

Este trabajo se lo dedico a mi familia, de manera especial a mis padres Carlos Nadal y Laura Fernandez, quienes me han apoyado en este camino desde que decidí estudiar Medicina Veterinaria y motivado a perseguir mis objetivos, inculcando los valores de la responsabilidad, laboriosidad y respeto desde corta edad. Se que en esta nueva etapa podré poner en práctica todo lo que me han enseñado para poder convertirme en una profesional capaz e íntegra. Para mis abuelos, quienes han estado presente ya sea físicamente o en espíritu, enseñándome a ser una persona honesta y recordandome que debo darle prioridad a lo que me hace feliz; Esto es para ustedes Guadalupe de Lora, Octavio Fernandez (epd), Joaquin Nadal y Melba Bargallo (epd).

Por último le dedico esta tesis a esas personas en la India que se han convertido en mi familia. Aunque ellos no lo sepan, jugaron un papel muy importante para mi decisión final de estudiar Veterinaria al sumergirme en su cultura y forma de pensar, aceptarme como parte de su comunidad y abrir un sinnúmero de experiencias que se quedarán conmigo por siempre.

Quiero agradecer a nuestros asesores el Dr. Bryant Rosario Cotto y el Dr. Hector Martinez quienes han sido un apoyo indispensable. Gracias por guiarnos y estar siempre dispuestos a darnos una mano cuando lo necesitamos; sobre todo, gracias al Dr. Bryant quien tuvo a disposición su Clínica Maia's Pet Clinic y sus servicios como Médico Veterinario para hacer posible este trabajo. Gracias también a William Molina, mi pareja, quien nos ha estado dando asesoría en el renglón técnico de este trabajo.

Gracias a mi compañera de tesis, Damaris Joubert, quien me mantuvo motivada y positiva en cada momento y me demostró que soy capaz de hacer mucho más de lo que pensaba. Gracias a todos nuestros compañeros de carrera que brindaron su apoyo durante todo este proceso. Gracias a la Clínica Veterinaria de la UNPHU y su personal, doctores, auxiliares, y todo el staff que nos dio su tiempo, habilidades y conocimientos para que este trabajo fuera exitoso. Gracias a mis profesores, en especial a esos que creyeron en mí y demostraron ser docentes inigualables, con especial mención al Dr. Luis Tull Datt quien siempre me ha recibido en su clínica con los brazos abiertos.

- *Maria Laura Nadal Fernández*

Índice de Contenido

Capítulo I: Generalidades

1.1 Introducción.....	7
1.2 Objetivos.....	8
1.2.1 Generales.....	8
1.2.2 Específicos.....	8

Capítulo II: Revisión literaria

2.1 Marco referencial.....	10
2.1.1 Antecedentes.....	10
2.2 Marco teórico.....	11
2.2.1 Percepción del dolor.....	11
2.2.2 Analgesia.....	11
2.2.3 Tranquilizantes y sedantes.....	12
2.2.4 Anestesia.....	13
2.2.4.1 Planos de Anestesia	14
2.2.4.2 Anestesia disociativa.....	15
2.2.5 Benzodiazepinas.....	16
2.2.5.1 Zolazepam.....	17
2.2.6 Alfa 2 agonista.....	17
2.2.6.1 Xilacina.....	18
2.2.7 Ketamina.....	19
2.2.8 Tiletamina.....	20

2.2.9. Combinación de tiletamina, zolazepam, ketamina y xilacina.....	20
-----------------------------------------------------------------------	----

Capítulo III: Materiales y Métodos

3.1 Localización del estudio.....	23
3.2 Tamaño de la muestra.....	23
3.3 Selección de la muestra.....	23
3.4 Metodología.....	23
3.4.1 Materiales.....	23
3.4.2 Procedimiento.....	24

Capítulo IV: Resultados26

Capítulo V: Discusión30

Capítulo VI: Conclusión y Recomendaciones34

Capítulo VII: Referencias bibliográficas37

Capítulo VIII: Anexos40

1. Hoja de evaluación prequirúrgica	41
2. Hoja de evaluación del estudio ZKX	42
3. Hoja de estado de anestesia	43
4. Parámetros a evaluar en el Perfil Químico	45
5. Parámetros a evaluar en Hemograma	45
6. Gráficas: Recolección de datos	46
7. Gráficas: Variaciones en los indicadores del plano III de anestesia durante cirugía ...	49
8. Fotografías	54

CAPÍTULO I:
GENERALIDADES

1.1 Introducción

Los métodos anestésicos que tradicionalmente la comunidad veterinaria de pequeñas especies ha tenido a su disposición para uso en sus clínicas son los inhalatorios y los parenterales. Dentro de los inhalatorios existen los ya conocidos como isoflurano, sevoflurano, etc. Por otra parte, tenemos los parenterales dentro de los cuales se encuentran diferentes combinaciones de fármacos. En nuestro trabajo de grado hemos demostrado la conveniencia del uso de una de estas combinaciones.

La combinación de este protocolo consiste en dos agentes anestésicos disociativos y tres agentes analgésicos, todos contenidos dentro de un mismo frasco, la cual ofrece la ventaja de que obtiene un plano anestésico adecuado utilizando una cantidad reducida de fármacos (Williams et al., 2002). Durante el mismo, se reduce la posibilidad del uso innecesario de fármacos que conllevan grandes cantidades de volumen y la necesidad de redosificar en múltiples instantes durante la cirugía, minimizando el riesgo de complicaciones por anestesia. En adición a todo esto, debemos añadir que las anestесias inhalatorias requieren equipos altamente costosos que no están dentro de las posibilidades económicas de algunos veterinarios.

En previos estudios, la administración combinada de los medicamentos utilizados en esta investigación ha demostrado una considerable eficiencia al emplearse como protocolo anestésico en caninos sometidos a procedimientos quirúrgicos de tiempos cortos. En adición, se busca crear una base que brinde información sobre la utilización de Zoletil® 50 (tiletamina y zolazepam), ketamina y xilacina (ZKX) en pacientes caninos sometidos a procedimientos quirúrgicos de corta duración, en este caso de castración y esterilización con el objetivo de establecer los beneficios que ofrece el uso de este protocolo.

En nuestro trabajo, decidimos escoger estos dos procedimientos debido a que entendemos que son los más comúnmente utilizados en el diario vivir de una clínica veterinaria.

1.2. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la efectividad de la combinación anestésica ZKX como un protocolo alternativo para esterilizaciones y castraciones caninas

Objetivos específicos

- Demostrar la confiabilidad del ZKX para inducir y mantener la anestesia quirúrgica en un plano 3 mediante la recolección de datos durante el procedimiento quirúrgico.
- Evidenciar los cambios fisiológicos y los efectos adversos del ZKX durante y después de la cirugía.
- Establecer la dosis de ZKX que permita inducir y mantener la anestesia quirúrgica

CAPÍTULO II:
REVISIÓN LITERARIA

2.1 MARCO REFERENCIAL

2.1.1 Antecedentes

Actualmente no existen registros disponibles en República Dominicana con respecto al uso combinado de zolazepam, tiletamina, ketamina y xilacina como protocolo anestésico en el campo quirúrgico veterinario. Debido a esto, se consultaron investigaciones internacionales, donde se obtuvieron los datos presentados a continuación.

En el estudio de Cistola A.M., Golder F.J., Centonze L.A., McKay L., Lev J., (2003), de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Florida, en Gainesville, Florida, EE.UU llevaron a cabo una investigación denominada “*Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization*”. En este caso, se seleccionaron un total de 89 gatos (22 machos y 67 hembras), donde el 92% de los gatos atravesaron la cirugía completa con la aplicación de una dosis única. Cuatro de las hembras y tres machos (8%) necesitaron una dosis adicional previa a la cirugía para llegar al plano anestésico requerido.

En cuanto a las variables fisiológicas, los datos recopilados mostraron una hipoxia severa principalmente en hembras, con valores de SpO₂ inferiores a 90%. De igual importancia, se obtuvo hipertensión e hipotensión en algunos pacientes, a pesar de que la gran parte de los gatos mantuvieron una presión arterial apropiada. La temperatura corporal sufrió un decaimiento importante, llegando a $38.0 \pm 0.8^{\circ} \text{C}$ en machos y de $36.6 \pm 0.8^{\circ} \text{C}$ en hembras. No obstante, la frecuencia cardiaca apareció con alteraciones poco significativas y la frecuencia respiratoria se mantuvo normal durante los procedimientos. En general, los gatos de este estudio tuvieron una recuperación suave y lenta, con una supervivencia del 100%. Cistola et al. (2003)

Por otro lado, Jami Landry y Paul Maza (2019), de la Asociación Veterinaria Británica en Chetumal, México realizaron un estudio titulado “*Effectiveness of the anaesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine and xylazine for the sterilisation of street dogs in field clinics*”. En el mismo se utilizaron 15 caninos, doce hembras y tres machos, los cuales fueron sometidos a ovariectomía y orquiectomía respectivamente bajo el protocolo anestésico propuesto (zolazepam, tiletamina, ketamina y xilacina). De la data recolectada de los quince animales, no se observó ninguna complicación ni hubo muerte de pacientes.

Un 33% de los perros requirieron la administración de una segunda dosis a la mitad de la cantidad inicial, en menos de 10 minutos después de dar inicio al proceso quirúrgico. Asimismo, el 40% necesitaron redosificación a los 30 minutos de haber empezado la cirugía. Un perro necesitó una tercera redosificación a los 80 minutos luego de entrar a cirugía debido a la prolongada duración de la misma. Por otra parte, 33% de los pacientes presentaron un tiempo de llenado capilar mayor a 3 segundos y siete perros (46.6%) experimentaron taquipnea durante 30 minutos en promedio. Sin embargo, los demás parámetros monitoreados se mantuvieron dentro de los rangos normales. En adición, durante la recuperación no se exhibieron signos de disforia excesiva. (Landry & Maza, 2019)

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1. Percepción del dolor

Básicamente, el dolor sucede en una serie de cuatro fases o etapas. La primera se le conoce como **transducción**. La transducción consiste en el traslado de un estímulo físico (doloroso) a una excitación o despolarización por parte de los receptores del dolor o nociceptores, a través de las terminaciones nerviosas sensoriales. A continuación, la ola de despolarización viaja desde el estímulo hasta un nervio en la médula espinal, a donde llega el impulso nervioso; a este paso se le conoce como **transmisión** (Bill, 2017).

La **modulación** constituye la tercera fase del proceso de percepción de dolor; la onda de despolarización se traslada a lo largo de la médula vertebral hasta llegar al cerebro. Esta onda puede ser deprimida o potenciada, modificando la percepción del dolor a nivel cerebral suprimiendo o amplificando las señales que realmente llegan al cerebro a través de la médula. Finalmente, el cuarto paso es la **percepción** real del impulso a nivel consciente; es decir, el animal reconoce el dolor cuando este llega a las partes superiores del cerebro. El bloqueo de la percepción se puede producir mediante anestesia general, sin embargo el dolor persiste en los niveles debajo del cerebro (Bill, 2017).

2.2.2. Analgesia

Los analgésicos son fármacos que se utilizan para reducir la percepción del dolor sin pérdida significativa de otras sensaciones durante la anestesia (Bill, 2017). Su uso permite una anestesia segura y eficaz. Independientemente del protocolo utilizado, la adición de

analgesia es muy importante para optimizar las posibilidades de obtener una adecuada neuroleptoanalgesia en el paciente. (Grubb et al., 2020).

Según Grubb et al. (2020), la aplicación de analgésicos perioperatorios presenta tres ventajas significativas. Primeramente, la analgesia disminuye las dosis requeridas de drogas anestésicas, incrementando así la seguridad durante la inducción y mantenimiento anestésico. De la misma manera, un manejo adecuado del dolor durante la cirugía reduce la posible incidencia de dolor crónico post operatorio. Además, la analgesia ayuda a mejorar la calidad de atención brindada a los pacientes y el éxito médico, ya que puede evitar que se experimenten complicaciones relacionadas con el estrés durante la operación y luego de esta, como por ejemplo la cicatrización.

También señala que, de ser posible, la analgesia debe ser administrada en el paciente antes de que se produzca dolor. Con igual importancia, implementar siempre que sea posible el uso de analgesia multimodal, o en otras palabras el uso combinado de fármacos que conduzcan a analgesia. De la misma manera, resalta que la analgesia se debe emplear a lo largo de todo el proceso doloroso; mientras exista dolor, es fundamental mantener una adecuada analgesia. Estos puntos constituyen tres puntos esenciales para el manejo del dolor. (Grubb et al., 2020)

2.2.3. Tranquilizantes y sedantes

Los tranquilizantes y sedantes crean un estado de relajación en el paciente sin causar una analgesia significativa, a menos que tenga ciertas propiedades específicas para este propósito. Es vital distinguir entre tranquilizantes y sedantes. Los tranquilizantes son ansiolíticos, o básicamente drogas calmantes. Por el contrario, los sedantes hacen dormir al animal en lugar de reducir la ansiedad y la agitación del paciente. (Bill, 2017)

Los efectos generales de los tranquilizantes varían. Entre ellos se incluye su actividad antihistamínica, efectos sinérgicos con analgésicos narcóticos y efectos antiespasmódicos con anestésicos (tanto tópicos como generales). Del mismo modo, actúan como antipiréticos, antieméticos y relajantes musculares. (Sumano y Ocampo, 2006)

Es de vital importancia destacar que, a pesar de que algunos sedantes tienen efecto analgésico, los tranquilizantes no son analgésicos. Esto trae como consecuencia que los animales puedan sentir y reaccionar rápidamente a las manipulaciones que causan dolor,

incluso bajo la acción de un tranquilizante. La respuesta del animal al dolor se reduce sólo cuando el animal está muy profundamente sedado y se acerca a la narcosis, o cuando está anestesiado. (Bill, 2017)

2.2.4. Anestesia

La anestesia se le conoce como el estado de inconsciencia en el que se reduce la sensibilidad y respuesta a un estímulo nocivo (Maddison, et al., 2008). Estos agentes anestésicos son capaces de deprimir la actividad del tejido nervioso ya sea localmente, regionalmente o dentro del Sistema Nervioso Central (SNC) (Grimm, et al., 2015). La anestesia general se basa en tres componentes tales como: inconsciencia, analgesia y relajación muscular (Maddison, et al., 2008). Cabe destacar que, la anestesia no puede ser confundida con analgesia, puesto que la anestesia causa la pérdida de todas las sensaciones, mientras que la analgesia disminuye la percepción del dolor (Bill, 2017). Sin embargo, altas dosis de un fármaco analgésico puede inducir una narcosis, la cual es un estado de sueño donde no se levantan fácilmente, por consiguiente, ese efecto profundo narcótico puede producir un efecto anestésico (Bill, 2017). La anestesia es indicada cuando se va a ejecutar un procedimiento quirúrgico o procedimientos diagnósticos para minimizar el sufrimiento del paciente y el riesgo del operador, en adición, para facilitar el procedimiento mediante la inmovilización del paciente

Los anestésicos inyectables, ya sean administrados de manera intramuscular o bolos intravenosos intermitentes, son mayormente utilizados para procedimientos de corta duración (Maddison, et al., 2008). Este tipo de anestesia mayormente son biotransformados en el hígado y en otros tejidos que son eliminados tanto por la orina y/o la bilis (Maddison, et al., 2008). La razón de transformación varía por especie, edad, condición física del animal y la presencia o ausencia de fármacos administrados concurrentemente (Maddison, et al., 2008). La mayoría de estos anestésicos inyectables producen su efecto mediante la excitación de los receptores de ácido gamma amino butírico (GABA), en el cual GABA es un neurotransmisor inhibitorio encontrado en SNC, destacado por provocar una hiperpolarización ya sea inhibiendo o suprimiendo la función neuronal (Maddison, et al., 2008).

La anestesia general quirúrgica es el estado/plano en el cual brinda suficiente inconsciencia, amnesia, relajación muscular e hipoalgesia para una cirugía indolora (Grimm, et al., 2015).

No obstante, antes de someter a un paciente a anestesia, según la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) se debe determinar un grado de condición física o estado de salud (Brodbelt, et al., 2015). Esta clasificación se compone de 5 categorías y en adición existe una E para casos que sean de emergencia, donde el grado de ASA está directamente vinculado con el riesgo de muerte por efecto de la anestesia, es decir, a mayor grado ASA, mayor riesgo de muerte (Rioja, E., et al., 2013). Existen tres factores en combinación que se destacan como riesgo anestésico los cuales son el estado de salud del animal, el riesgo quirúrgico (ej. hemorragia) y el riesgo anestésico (ej. sobredosis). Escala I ASA consiste de un animal sano, Escala II es un paciente con enfermedad sistémica leve que no limita la función normal, Escala III es un paciente con enfermedad sistémica severa que limita la función normal, Escala IV es un paciente con enfermedad sistémica es un paciente con enfermedad sistémica que incapacita y pone en riesgo la vida, Escala V es una paciente moribundo con pocas expectativas de vida con o sin el procedimiento quirúrgico, y finalmente Escala E, es para pacientes que requieran procedimientos quirúrgicos de manera urgente (Adshead, 2012).

2.2.4.1. Planos de anestesia

El objetivo principal de las etapas de anestesia es evaluar el estado del paciente de manera racional e individual (Sumano y Ocampo, 2006). Por ende, durante la inducción de la anestesia se aprecian diferentes etapas para conocer el momento preciso para realizar un procedimiento quirúrgico (Grimm, et al., 2015). En todas las etapas se monitorean los parámetros fisiológicos, presión sanguínea, respiración y tono neuromuscular (Grimm, et al., 2015).

El Estado 1 se le conoce como el de movimiento voluntario, donde se inicia la pérdida de consciencia, hay forcejeo, pueden aguantar la respiración voluntariamente por periodos cortos, aumento de la frecuencia cardíaca, midriasis, expulsión de heces y orina, salivación, pueden volverse progresivamente atáxico, pérdida de habilidad para levantarse y/o asumen recumbencia lateral (Grimm, et al., 2015). El Estado 2 es el delirio o movimiento involuntario que consiste en la pérdida de control voluntario, reaccionan a estímulo externo por lucha de reflejos violentos, taquipnea, hiperventilación, aumento de la frecuencia cardíaca, pueden ocurrir arritmias cardíacas, midriasis, reflejos de pestañas y palpebrales son prominentes y puede haber vómitos (Grimm, et al., 2015).

El Estado 3 es el ideal para la anestesia quirúrgica, en el cual hay inconsciencia con depresión progresiva de reflejos, relajación muscular, ventilación lenta y regular, vómito y reflejo de deglución se pierden. No obstante, el Estado 3 se subdivide en 3 planos de anestesia: Anestesia leve (plano 1), moderada (plano 2) y profunda (plano 3). En la anestesia leve persiste hasta que cesa el movimiento del globo ocular (Grimm, et al., 2015). La anestesia moderada se destaca por la parálisis intercostal progresiva, respiración y pulso estable, pérdida de reflejo laríngeo, reflejo palpebral lento, reflejo corneal fuerte, relajación muscular adecuada y analgesia (Grimm, et al., 2015). Y finalmente, en la anestesia profunda hay un descenso de función muscular profunda y de volumen tidal, relajación muscular profunda, respiración diafragmática, reflejo corneal leve y pupila dilatada y central (Grimm, et al., 2015).

Por último, está el Estado 4 en el cual ocurre una depresión extrema del Sistema Nervioso Central, donde la respiración cesa, el corazón continúa latiendo solo por un tiempo corto, la presión sanguínea se encuentra en niveles de shock, tiempo de llenado capilar retardado y pupilas dilatadas. La pérdida del animal en este estado es inminente (Grimm, et al., 2015).

2.2.4.2. Anestesia disociativa

La anestesia disociativa se destaca por la disociación de los sistemas tálamo cortical y límbico (Grimm, et al., 2015). Es caracterizada por un estado cataléptico donde los ojos permanecen abiertos y los reflejos de deglución permanecen intactos (Grimm, et al., 2015). El estado cataléptico es caracterizado por la apariencia de estar despierto pero es incapaz de responder a un estímulo externo (Bill, 2017). La hipertonia del músculo esquelético se mantiene al menos que se le administre en adición un sedante fuerte o un relajante muscular ya sea periférico o central (Grimm, et al., 2015). En otras palabras, según Sumano y Ocampo (2006), “ la anestesia disociativa es el estado de indiferencia e incapacidad para integrar, clasificar y reaccionar a los estímulos del medio”. Por ejemplo, la ketamina y tiletamina son anestésicos disociativos, que en otras palabras, producen un sentido de disociación del cuerpo y del ambiente (Maddison, et al., 2008).

Los anestésicos disociativos no producen un estado “verdadero” de anestesia y no tienen efecto en los receptores GABA, sin embargo, sí inducen el estado disociativo y analgesia como unos antagonistas del aminoácido excitatorio glutamato en los receptores

N-metil-D-aspartato (NMDA) (Maddison, et al., 2008). El receptor NMDA está ligado al canal iónico de calcio y mediante la regulación de la entrada de calcio es capaz de amplificar las señales excitatorias (Maddison, et al., 2008). En este caso, la ketamina y tiletamina pueden bloquear el canal iónico y por consiguiente, previenen el movimiento iónico de calcio (Maddison, et al., 2008). En adición, el efecto analgésico no solamente viene del antagonismo de los receptores NMDA, sino también de los efectos agonistas en los receptores opioides tales como: mu (μ) y kappa (κ) (Bill, 2017).

Tanto la ketamina como la tiletamina causan activación del sistema nervioso simpático, resultando en una vasoconstricción, incremento en la frecuencia cardíaca, incremento en la presión arterial y un aumento de la carga de trabajo del corazón (Bill, 2017). Sin embargo, animales saludables son tolerantes a estos efectos, pero animales con problemas cardíacos o ya que tienen previamente una taquicardia no pueden recibir estos fármacos (Bill, 2017). Por tal razón, estos dos fármacos son combinados con depresores del SNC tales como alfa 2 agonista (xilacina) o benzodiazepinas (diazepam, zolazepam, midazolam) para producir el estado anestésico (Maddison, et al., 2008).

2.2.5. Benzodiazepinas

Debido a sus efectos calmantes y músculo relajantes, las benzodiazepinas son un conjunto de tranquilizantes vastamente utilizados en la medicina veterinaria (Bill, 2017). Provee un amplio margen de seguridad. Durante la inducción de un paciente, a parte de su uso como relajante muscular (comúnmente combinado con ketamina), las benzodiazepinas se pueden emplear para disminuir la dosis del fármaco inductivo (Grubb et al., 2020).

Las benzodiazepinas producen su efecto sedante al unirse al receptor del ácido gamma-amino-butírico (GABA) a nivel del sistema nervioso central e incrementa la liberación de neurotransmisores inhibidores (Grubb et al., 2020). Las moléculas de este grupo de fármacos, se unen al receptor GABA en las neuronas excitatorias, provocando que el neurotransmisor inhibidor GABA se una más íntimamente a su receptor. De este modo, se permite la apertura de canales de cloruro que llenan las células neuronales, reduciendo la capacidad despolarizadora de las mismas al ser estimuladas. En síntesis, como resultado del aumento de la actividad inhibidora del GABA, se reduce la actividad cerebral por una disminución de la despolarización neuronal (Bill, 2017). De esta manera, las benzodiazepinas

pueden utilizarse para antagonizar los efectos convulsivos de la ketamina y fenciclidina, o calmar animales agitados durante el pre anestésico (Sumano y Ocampo, 2006).

A pesar de que las benzodiazepinas no son compuestos que producen analgesia ni tampoco se caracterizan por ser tranquilizantes fuertes por sí mismas, presentan ventajas considerables. Particularmente, minimizan los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, sirven como excelentes anticonvulsivos y provocan relajación músculo-esquelética en los pacientes. Teniendo en cuenta estas propiedades, las benzodiazepinas se incorporan con mayor frecuencia junto a analgésicos opioides, otros sedantes y anestésicos, para formar un protocolo anestésico equilibrado, logrando facilitar la inducción, relajar los músculos y fomentar una suave recuperación. (Bill, 2017)

2.2.5.1. Zolazepam

El zolazepam, junto con el anestésico tiletamina, se incorpora a una combinación de anestésico y tranquilizante de venta libre llamada Telazol o Zoletil. Al igual que el diazepam y el midazolam, reduce los efectos de excitación central de los anestésicos disociativos. Los productos combinados de zolazepam y tiletamina se usan como anestésicos de acción corta cuando solo se requiere una analgesia moderada. (Bill, 2017)

2.2.6. Agonistas Alfa 2

Los agonistas alfa 2 - adrenérgicos proporcionan sedación, analgesia y relajación muscular (Robertson, 2020). Actualmente, la xilacina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina y romifidina son los principales medicamentos comercialmente disponibles para uso veterinario (Bill, 2017). El nombre del grupo hace referencia al receptor alfa-2-adrenérgico al que se une el fármaco para ejercer su efecto (Bill, 2017). A pesar de su frecuente uso en medicina veterinaria, tienen una amplia gama de efectos en los sistemas cardiovascular, respiratorio, endocrino, gastrointestinal y urogenital (Grimm, 2015).

Según mencionan Grimm y Robertson (2015, 2020), los receptores alfa 2 adrenérgicos se localizan en el sistema nervioso central y periférico, columna vertebral y regiones supraespinales; más concretamente, en las neuronas que liberan norepinefrina (NE). Cuando un agonista α_2 se une a un receptor α_2 en la neurona, disminuye la liberación de NE lo cual trae como consecuencia sedación, anestesia y relajación muscular (Sumano y Ocampo, 2006).

Se utilizan comúnmente en los protocolos de inducción completamente inyectables y tienden a combinarse con anestésicos disociativos, como por ejemplo la ketamina, o conjunto a tiletamina/zolazepam (Bill y Robertson 2017, 2020). Ya alcanzado el nivel de sedación adecuado con el agonista α_2 , la redosificación no brindará una sedación ni analgesia más profunda, en cambio se aumenta el tiempo de acción del fármaco y la aparición de efectos adversos. El efecto analgésico desaparece antes que la sedación, por lo tanto es importante reconocer que el animal puede parecer profundamente sedado y de igual manera reaccionar a estímulos dolorosos (Bill y Robertson 2017, 2020).

Los agonistas α_2 tienen un impacto significativo en varios sistemas del organismo. Hay un efecto profundo en el sistema cardiovascular; inicialmente, se produce una bradicardia como resultado de la disminución del tono simpático, seguido por un incremento de la presión arterial (Bill, 2017). Otros efectos CV incluyen bradiarritmias, disminución del gasto cardíaco y aumento de la resistencia vascular sistémica (Murrell y Hellebrekers 2005). A nivel gastrointestinal, la motilidad suele estar disminuida y el tiempo de vaciado retrasado; además, ciertos agonistas adrenérgicos alfa 2 son emetogénicos. En adición, cuando se usan en combinación con otros sedantes, opioides o anestésicos, los niveles de gases en sangre pueden fluctuar, a menudo indicando depresión respiratoria (Grimm, 2015).

2.2.6.1. Xilacina

La xilacina es un fármaco del grupo de los agonistas alfa 2 adrenérgicos, caracterizado por ser analgésico, sedante, no narcótico y producir relajación muscular (Sumano y Ocampo, 2006). Su uso está indicado en procesos quirúrgicos menores en perros y gatos, con el fin de inducir la anestesia o sedación y producir analgesia perioperatoria, al mismo tiempo que se reduce la dosis del agente de inducción (Grimm y Plumb, 2015, 2018). Solo cuando los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se combinan con otros agentes opiáceos o ketamina, se consigue la neuroleptoanalgesia (Plumb, 2018).

Una vez la xilacina es administrada IV o IM, la absorción es rápida por lo que su efecto sedativo/analgesico tiene inicio veloz. Sin embargo, las disponibilidades son incompletas y variables (52-90% en perros) cuando se suministran IM. Luego de administrarse IM o SC, la xilacina empieza a actuar en 10 a 15 minutos; el efecto analgésico puede mantenerse por 15 a 30 minutos, pero la acción permanece por hasta dos horas, dependiendo de la dosis administrada (Grimm y Plumb, 2015, 2018).

Debido a que el uso de la xilacina se ha vuelto algo controversial en los últimos años en la medicina de pequeños animales, su uso se reserva exclusivamente para animales sanos. A nivel cardiovascular, la xilacina desencadena una hipertensión inicial relativamente breve, seguida de un periodo más largo de hipotensión. Lo anterior viene acompañado de una bradicardia persistente, pudiéndose observar una disminución del gasto cardíaco. Por lo contrario, sus efectos sobre la función respiratoria suelen ser clínicamente insignificantes, a menos que se apliquen dosis altas de xilacina (1,0 mg/kg en perros), dando como resultado una depresión respiratoria importante (Grimm y Plumb, 2015, 2018).

2.2.7. Ketamina

La ketamina es un anestésico disociativo y un antagonista del receptor NMDA (Grubb et al., 2020). Este fármaco puede ser utilizado para inducir y mantener anestesia para procedimientos de duración corta-moderada (Maddison, et al., 2008). En adición, la ketamina es utilizada como un analgésico debido a que es un antagonista del receptor NMDA y es capaz de revertir la mayor sensibilidad al dolor que frecuentemente acompaña a los traumas mayores o a los procedimientos quirúrgicos (Maddison, et al., 2008). En otras palabras, la ketamina puede prevenir el desarrollo de hiperalgesia central debido al antagonismo de los receptores NMDA, lo cual tiene un rol esencial en el desarrollo de sensación central del dolor (Woolf & Thompson, 1991). Es empleada para inducir anestesia general en muchas especies y como una tasa de infusión constante para proveer analgesia; incluso disminuye la cantidad de inhalante usado para mantener un plano quirúrgico de anestesia (Plumb, 2018).

La ruta de administración puede ser intravenosa o intramuscular (Grubb et al., 2020). Puede ser usada en cualquier especie y está aprobada por la FDA (Grubb et al., 2020). Su duración de acción es de 10 a 30 minutos, dependiendo de la dosis y la ruta de administración (Grubb et al., 2020). No obstante, en los perros es removida primeramente por el metabolismo hepático, mientras que los gatos dependen de los riñones para su eliminación; por lo tanto gatos con problemas renales o machos con obstrucción en el tracto urinario no se debería usar grandes dosis de este medicamento (Bill, 2017). La anestesia es marcada por la ausencia de relajación muscular, además de su mínima acción en la depresión cardiovascular y respiratoria. Sin embargo, la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y gasto cardíaco es generalmente aumentado debido a la estimulación del sistema nervioso simpático (Grubb et al., 2020). Algunos de los efectos adversos son la rigidez muscular si es utilizada sin un

relajante muscular, puede contribuir a convulsiones en pacientes que ya han experimentado convulsiones previas y puede provocar delirio en pacientes con sedación inadecuada o en pacientes que reciben altas dosis de ketamina; además, puede contribuir al sistema nervioso simpático a inducir arritmias o taquicardia (Grubb et al., 2020).

2.2.8. Tiletamina

La tiletamina al igual que la ketamina es un anestésico disociativo (Grimm, et al., 2015). Este fármaco solamente está disponible en combinación con una benzodiazepina, zolazepam, conocido como las marcas Telazol® y Zoletil®, en el cual esta combinación está disponible como un polvo blanco que es constituido con un diluyente de 5 mL y su concentración final de tiletamina y zolazepam depende del producto ha utilizar (Grimm, et al., 2015). Este producto es usado para restricción o anestesia para procedimientos menores que duran menos de una hora en gatos y menos de treinta minutos en perros (Bill, 2017). Puede ser administrada en perros, gatos y especies exóticas y también está aprobada por la FDA (Grubb et al., 2020). Su duración de acción es de diez a sesenta minutos dependiendo de la dosis (Grubb et al., 2020). Al igual que en la ketamina, animales con tiletamina administrada tienen los ojos abiertos (con el potencial de sequedad corneal), pobre relajación muscular, y analgesia insuficiente para prevenir la percepción del dolor visceral (Bill, 2017).

Por otra parte, la anestesia de tiletamina dura más tiempo y produce un mayor efecto analgésico en comparación con la ketamina (Bill, 2017). Su metabolismo probablemente es igual que la ketamina, pero no se han realizado muchos estudios sobre ese tema (Grubb et al., 2020). Promueve una inducción rápida de anestesia y brinda relajación muscular debido a la presencia de la benzodiazepina, zolazepam (Grubb et al., 2020). Los efectos adversos son igual que los de la ketamina, con excepción de la rigidez muscular y en algunos casos la recuperación puede ser prolongada y causar excitamiento y disforia especialmente en perros (Grubb et al., 2020). Se recomienda su uso junto con un agonista del receptor adrenérgico α_2 , lo que proporciona una disminución del volumen inyectado, mejora la analgesia y acorta los tiempos de recuperación (Grimm, 2015)

2.2.9. Combinación de tiletamina, zolazepam, ketamina y xilacina

La combinación de tiletamina, zolazepam, ketamina y xilacina, también denominado TKX, ha sido un protocolo anestésico utilizado anteriormente que ha resultado efectiva, pero provee una analgesia moderada (Grubb et al., 2020). Existen diferentes estados de sedación

dependiendo de la dosis empleadas tales como: sedación leve (0.005 mL/kg), moderada (0.01 mL/kg), profunda (0.02 mL/kg) y anestesia quirúrgica (0.03-0.04 mL/kg) (Grubb et al., 2020). Las propiedades analgésicas viscerales preventivas de la ketamina confieren un beneficio a la combinación anestésica de TKX al prevenir los estímulos nocivos asociados con la cirugía para regular el alza de la sensibilidad del SNC (Williams et al., 2002). En un estudio realizado por Williams et al. (2002), la tasa de mortalidad esperada en gatos causada puramente por complicaciones anestésicas fue de 0.0-0.4%, sin embargo, cabe destacar que a los animales sometidos a la cirugía para castración y esterilización no le realizaron un examen físico, no efectuaron evaluación de laboratorios, historial desconocido, algunos tenían pobre condición corporal y estaban muy estresados antes de la anestesia (Williams et al., 2002).

Dicha combinación es única, debido a que consiste de dos agentes anestésicos disociativos y tres agentes que proveen analgesia (Williams et al., 2002). Mediante la reconstitución de la mezcla de tiletamina-zolazepam con ketamina y xilacina, la anestesia quirúrgica puede ser alcanzada en un volumen pequeño (Williams et al., 2002). La combinación TKX crea un balance anestésico al dirigirse a distintos receptores de fármacos en el SNC para reducir la cantidad de cada droga individual requerida, mientras simultáneamente provee mayor analgesia y sedación en comparación de lo que puede ser producido por una sola droga (Ko et al., 1993). La composición anestésica TKX es reconstituida fácilmente y no requiere un equipamiento técnico y costoso (Williams et al., 2002). No obstante, se recomienda la colocación de un tubo endotraqueal ya que puede haber un riesgo de aspiración, y más aún en animales braquiocefálicos debido a su alto riesgo de obstrucción en las vías aéreas (White, 2020).

CAPÍTULO III:
MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Localización del estudio

Los procedimientos quirúrgicos tuvieron lugar en la Clínica Veterinaria de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) en el mes de diciembre del año 2022.

3.2 Tamaño de la muestra

La muestra consistió de 15 pacientes caninos enteros a los cuales se les realizó una ovariectomía en caso de las hembras y orquiectomía bilateral en caso de los machos. La misma estuvo conformada por 8 pacientes machos y 7 hembras. Este número de muestra fue basado en el estudio que realizaron Jami Landry y Paul Maza (2019) titulado *“Effectiveness of the anaesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine and xylazine for the sterilisation of street dogs in field clinics”*.

3.3 Selección de la muestra

Los animales seleccionados fueron caninos enteros con edades entre 10 meses y 4 años (ver anexo 6.2).

Los caninos evaluados debían mostrar un buen estado general al realizar el examen físico completo (ver anexo 1). Aquellos animales que durante la evaluación presentaron hallazgos anormales o comprometedores en los sistemas cardiovasculares y respiratorios fueron descartados del estudio.

En adición, se les requirió un perfil sanguíneo (ver anexo 5) y analítico (ver anexo 4) dentro de los parámetros normales para proceder con la cirugía.

3.4 Metodología

3.4.1 Materiales

- Hoja de evaluación pre quirúrgica (ver anexo 1)
- Hoja de evaluación de estudio ZKX (ver anexo 2)
- Hoja de estado de anestesia (ver anexo 3)
- Bolígrafo
- Estetoscopio
- Termómetro
- Guantes de exploración

- Hisopos de algodón
- Jeringas 3cc
- Jeringas 1cc
- Zoletil® 50
- Ketamina 100 mg/mL
- Xilacina 100 mg/mL
- Alcohol
- Catéter
- Bajante
- Solución Salina 0.9%
- Cinta ZO
- Aguja hipodérmica (20G, 22G y 23G)
- Instrumental quirúrgico: bisturí, pinzas hemostáticas, porta agujas, tijera mayo, pinzas backhaus, spay hook, pinzas de disección.
- Material quirúrgico gastable: gasas estériles, campos estériles, tubos endotraqueales, batas quirúrgicas, guantes estériles, mascarillas, gorros, sutura nylon 0 y 2-0, sutura monocryl 0 y 2-0.

3.4.2 Procedimiento

El estudio consistió de la participación de 15 caninos en los cuales se les implementó el protocolo anestésico ZKX para llevar a cabo ovariectomía en caso de las hembras y orquiectomía bilateral en caso de los machos. A todos los animales se les realizó un examen físico con su evaluación por sistemas (ver anexo 1) y perfiles tanto sanguíneos como analíticos, para poder ser incluidos dentro de la investigación (ver anexos 4 y 5). Sin embargo, animales que no hayan presentado una buena condición física, que hayan tenido anomalías en el sistema cardiovascular y respiratorio y que los perfiles sanguíneos al igual que el analítico no se encontraran dentro de los parámetros normales fueron descartados del trabajo.

A todos los animales que estuvieron bajo el estudio, se les puso una solución salina al 0.9% intravenoso durante la cirugía a una razón de 5 mL/kg/hr. Se realizó una reconstitución de 2 mL de Ketamina 100 mg/mL, 0.5 mL de Xilacina 100 mg/mL en un frasco de Zoletil® 50 (Tiletamina HCl 125 mg y Zolazepam HCl 125 mg). Cada mililitro de ZKX contiene 25 mg de tiletamina, 25 mg de zolazepam, 80 mg de ketamina y 20 mg de xilacina. No obstante,

se les administró una dosis inicial por vía intramuscular de 0.1 mL/ 6lbs (ó 0.044 mL/kg) de ZKX (1.1 mg de tiletamina, 1.1 mg de zolazepam, 3.52 mg de ketamina y 0.88 mg de xilacina/kg) para obtener la inducción y mantenimiento de la anestesia. Por consiguiente, se les colocó un tubo endotraqueal sin ser conectado a una máquina de anestesia inhalatoria ni oxígeno.

Los parámetros de monitorización fueron efectuados cada 5 minutos, en el cual se midió la temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, color de las mucosas, tiempo de llenado capilar y la frecuencia de redosificación al igual que la cantidad extra requerida del preparado (ver anexo 2). Estos datos se tabularon tomando en consideración el tiempo que en el cual se le suministro las redosificaciones en el proceso de la cirugía; posteriormente, se estudiaron los datos para establecer si las alteraciones en las constantes tienen significancia negativa sobre la salud del animal o si permanecieron dentro de un rango normal (ver anexo 2). Asimismo, el modo de recuperación y la presencia o ausencia de complicaciones durante la misma sirvieron para establecer la confiabilidad y seguridad de los medicamentos en la fase post-quirúrgica.

Para obtener información sobre el estadio anestésico en el que se encuentra el paciente se tomaron como referencia diferentes variables las cuales deben permanecer dentro del rango establecido con el fin de considerar que se encuentra en un plano III. Se tuvo en cuenta los cambios en la frecuencia respiratoria del animal así como la frecuencia cardiaca. De igual manera, entre las variables que indican que se ha conseguido el plano anestésico deseado se incluyeron: la pérdida de fuerza en el pulso, una respiración diafragmática en el paciente, la ausencia del reflejo laríngeo, un tono muscular muy reducido o ausente, una posición central o rotada hacia ventral del globo ocular, una dilatación pupilar moderada así como una respuesta lenta o ausente pupilar a la luz, un reflejo corneal leve y el reflejo palpebral lento o ausente (ver anexo 3).

CAPÍTULO IV:
RESULTADOS

Esta investigación consistió en el uso del protocolo anestésico ZKX en 15 pacientes caninos para los procesos quirúrgicos de esterilización y castración en 7 hembras y 8 machos respectivamente (ver anexo 6.1). Se evaluó la cantidad del combinado requerido por cada paciente para llevar a cabo las cirugías, el tiempo de acción y la frecuencia de dosificación. De la misma manera, fueron evaluados los cambios fisiológicos que presentó cada animal con la aplicación del protocolo ZKX, así como diferentes indicadores de un plano III anestésico y las complicaciones que surgieron como consecuencia del mismo durante y después del procedimiento quirúrgico.

En total, para operar a los 15 caninos se utilizaron 7.43 ml con un tiempo promedio de 32.3 minutos por cada cirugía. En el caso de las hembras la duración del procedimiento fue de 43 minutos en promedio y 22 minutos para los machos. El tiempo promedio desde el momento que se administró la dosis del protocolo ZKX vía IM hasta el inicio de cirugía fue de 20.06 minutos.

De los pacientes sometidos al protocolo ZKX, 9 caninos requirieron la aplicación de más de una dosis, representando el 60% de la muestra; el restante 40% (6 pacientes) llevaron una sola dosis inicial. En total, 46.6% de los perros recibieron una redosificación adicional a la inicial donde el 26.6% requirió la aplicación de la mitad ($\frac{1}{2}$) de la dosis inicial (4 pacientes) y 20% requirió la aplicación de $\frac{1}{4}$ de la dosis inicial (3 pacientes). Por otra parte, el 13.3% restante requirió la aplicación de dos dosificaciones adicionales a la inicial, $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{4}$ de la dosis completa. (Ver anexo 6.3)

La necesidad de redosificar a los pacientes fue mayor en hembras que en machos, donde el 85.7% de las hembras necesitaron la administración de una o más dosis adicionales, mientras que en los machos el 37.5% lo requirieron (ver anexo 6.4). Antes de dar inicio a las cirugías se clasificó la actitud del animal. Se obtuvo que en aquellos animales que se presentaron una actitud alerta antes de la cirugía necesitaron redosificación en el 70% de los casos; en los animales que estaban tranquilos 25% fueron dosificados en más de una ocasión; y el 100% de los animales que manifestaron una actitud agresiva antes de la cirugía precisaron dosificaciones adicionales (ver anexo 6.5).

El tiempo promedio para la redosificación en aquellos pacientes que recibieron segunda dosis fue de 31 minutos luego de la aplicación de la primera dosis completa. Por otro lado, en los pacientes que recibieron una tercera dosis el tiempo promedio fue de 17 minutos

después de recibir la segunda redosificación. Entre los criterios utilizados para determinar la necesidad de redosificar se tomaron en cuenta diferentes signos que mostraron los pacientes, como la presencia del reflejo laríngeo, taquipnea, taquicardia, respiración abdominal marcada, rigidez muscular, movimientos de la cabeza o extremidades, reflejo palpebral presente y reflejo corneal fuerte.

En cuanto a los cambios fisiológicos significativos en los animales, se registró que un 13.3% de los animales presentaron bradicardia inferior a 60 latidos por minuto y un 60% tuvieron temperaturas inferiores a 37.0°C tras la aplicación del protocolo ZKX. De los animales hipotérmicos, 8 sufrieron un descenso de temperatura menor de 1°C (53.3% de la muestra); mientras que uno (1) de los pacientes, Lápiz, tuvo un descenso significativo de hasta 34.4°C (6.6% de la muestra). Por otro lado, un 40% de los pacientes mostraron palidez en las mucosas luego de dar inicio a la cirugía. En cuanto al tiempo de llenado capilar, todos los pacientes se mantuvieron en un rango de 2 a 3 segundos sin cambios importantes.

Una vez iniciadas las cirugías, se registró el estado de distintas variables con el fin de establecer que el animal cumpla con las descripciones del plano 3 de anestesia. De acuerdo a los resultados, se tomó un promedio de cada variable a con relación al tiempo transcurrido de cirugía (ver anexo 7). Los valores a continuación representan las variables que cumplieron con los requisitos establecidos por el plano anestésico deseado al cabo de los 20 minutos de cirugía en cada animal:

- En promedio, 74.6% de los pacientes presentaron una frecuencia respiratoria entre 10-30 lpm (anexo 7.1)
- El 86.6% de los pacientes mantuvieron una respiración diafragmática a lo largo del tiempo de cirugía (anexo 7.2)
- El 69.6% de la muestra presentó una frecuencia cardiaca dentro del rango establecido de 60-90 lpm (anexo 7.3)
- El 94.6% de los pacientes presento la ausencia del reflejo laríngeo (anexo 7.4)
- El 94.6% de la muestra mantuvo un tono muscular muy reducido o ausente durante el tiempo estimado (anexo 7.5)
- El 97.2% de los animales tuvo una posición del globo ocular central o rotado hacia ventral (anexo 7.6)
- En promedio 90.6% de los animales mantuvieron una dilatación pupilar moderada (anexo 7.7)

- El 94.4% de los pacientes tuvieron una respuesta pupilar a la luz muy lenta o ausente (anexo 7.8)
- El 83.8% de los pacientes presentaron un reflejo corneal leve (anexo 7.9)
- El 67.8% de los animales presentaron un reflejo palpebral lento o ausente dentro del tiempo establecido (anexo 7.10)

El tiempo de recuperación por paciente fue cambiante con un promedio de 24.8 minutos desde el momento en que finalizó la cirugía hasta el momento en el que el animal se mantenía en estación por sí mismo. Para clasificar el tiempo de recuperación se utilizaron tres categorías: recuperación rápida (menor o igual a 15 minutos), recuperación normal (entre el minuto 16 hasta minuto 30) y recuperación lenta (mayor de 30 minutos). Cuatro pacientes tuvieron una recuperación rápida representando el 26.6% de los perros. Siete caninos tuvieron una recuperación normal representando el 46.6% de la muestra. Finalmente, los restantes cuatro pacientes (26.6% de la muestra) tuvieron una recuperación lenta.

En relación a las complicaciones durante la recuperación, dos pacientes exhibieron vocalizaciones y evidencias de dolor, representando el 13.3% de la muestra. El resto de los animales, 86.6% del total, tuvieron una recuperación suave y sin complicaciones.

CAPÍTULO V:
DISCUSIÓN

Inicialmente la dosis utilizada para inducir al animal por vía intramuscular fue de 0.1 mL/6lbs tal como fueron utilizadas en dos literaturas tanto de Grubb, 2020 como de Landry & Maza, 2019. No obstante, los caninos no respondían al protocolo ZKX como se buscaba y era necesario redosificar incluso antes de dar inicio a la cirugía ya que no llegaban al plano de anestesia requerido para realizar el procedimiento. Por este motivo, una vez calculada la dosis total, se tomó la decisión de agregar 0.01 ml adicionales gradualmente hasta obtener una cantidad que permitiera una inducción y mantenimiento de la anestesia en plano III. Eventualmente, la dosis que se utilizó para conseguir el plano anestésico requerido fue de 0.1 mL/ 6lbs \pm 0.03 ml, con el cual los pacientes alcanzaron un estado de anestesia óptimo para la operación con mayor tiempo de acción.

Se observó que los animales con un índice de masa corporal de 3 y 4 tuvieron altos porcentajes de redosificación debido a que, según la literatura, cuando un animal se ejercita se acelera de manera notable la absorción por estímulo de circulación local (Sumano y Ocampo, 2006). Es decir, que estos animales al realizar más ejercicios en comparación con aquellos animales con un IC mayor de entre 5 y 6, absorbieron más rápido los fármacos y por ende, a su vez la excreción de los mismos, provocando la necesidad de redosificación (ver anexo 6.6).

Respecto a la relación de la actitud del animal previo a cirugía (alerta, tranquilo, deprimido, excitado y agresivo) con la necesidad de redosificar y su efecto anestésico se consideró la misma explicación de los pacientes con un índice de masa corporal de 3 y 4. Puesto que se redosificaron con mayor porcentaje a los pacientes que estaban agresivos y alerta en comparación con los pacientes tranquilos, debido a tener mayor resistencia de ejercicios su absorción de los medicamentos es mayor y a su vez su excreción (Sumano y Ocampo, 2006), por tal razón la necesidad de redosificar (ver anexo 6.5).

La necesidad de redosificar a los pacientes fue mayor en hembras que en machos, donde el 85.7% de las hembras necesitaron la administración de una o más dosis adicionales, mientras que en los machos el 37.5% lo requirieron. Debido a que tomó mayor tiempo realizar las ovariectomías que las orquiectomías, fue requerido utilizar dosis extras para poder finalizar la cirugía. La media entre la aplicación de una primera dosis y otra segunda fue de 31 minutos. En promedio las cirugías en las hembras tuvieron una duración de 43 minutos, por lo que para mantener el efecto anestésico el uso de una o dos dosis adicionales fue esencial en la mayoría de las hembras.

Mediante la utilización del protocolo ZKX se evaluaron los cambios fisiológicos que este provocaba en cada paciente tales como: la frecuencia cardiaca, respiración, frecuencia respiratoria, reflejo laríngeo, tono muscular, posición del globo ocular, tamaño pupilar, respuesta pupilar a la luz, reflejo corneal, reflejo palpebral y la temperatura. Sin embargo, varios de los pacientes al final de la cirugía experimentaron bradicardia, esto pudo haber sido efecto secundario de la xilacina ya que este medicamento produce un reflejo de bradicardia que es persistente (Grimm y Klide, 2015, 1975). El gasto cardiaco usualmente disminuye con la administración de agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, en el cual suele ser secundario a la reducción de la frecuencia cardiaca para mantener la presión sanguínea fisiológica ante un incremento en la resistencia vascular sistémica (Grimm, 2015). Por ende, el flujo sanguíneo tisular disminuye como resultado, pero se debe apreciar que la reducción no es uniforme en todos los lechos de tejidos y músculo esquelético, tejido adiposo, y otros tejidos no vitales que usualmente son reducidos a mayor medida (Grimm, 2015). No obstante, estos animales experimentaron en conjunto una hipotermia, lo cual también se asume que es por efecto secundario de la xilacina o de la combinación de tiletamina y zolazepam, donde un descenso de la temperatura puede conllevar a una bradicardia y viceversa (Grimm, et al., 2015). Durante la monitorización de los pacientes durante el procedimiento quirúrgico se observó que unos pocos pacientes sus mucosas bucales se volvieron pálidas, esto pudo haber sido debido por efecto secundario también de la xilacina puesto que al ser un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 pueden causar una vasoconstricción sistémica y por ende, progresa a la palidez (Grubb et al., 2020).

Durante esta investigación se tomaron en consideración los primeros 20 minutos de cirugía en cada animal, debido a que luego de este intervalo de tiempo la cantidad de cirugías concluidas fueron aumentando significativamente. Consecuentemente, el promedio de cada variable evaluada alteraría los resultados obtenidos. Mediante la interpretación de los resultados en cuanto a la frecuencia respiratoria, el restante de los animales que no obtuvieron una frecuencia respiratoria dentro de los parámetros normales durante las cirugías pudo haber sido por pérdida de los efectos de analgesia, por consiguiente empezaron a experimentar dolor y por ende su frecuencia respiratoria aumentó. Sin embargo, el promedio de los efectos fisiológicos dentro de los parámetros normales mediante el uso del protocolo ZKX fue el reflejo palpebral, lo que, según la literatura, sugiere que pudo haber sido efecto secundario de la ketamina ya que puede provocar un aumento en el tono muscular y ojos abiertos que son características adicionales del estado disociativo (Maddison, et al., 2008).

Dentro de las complicaciones que surgieron durante la recuperación, dos de los pacientes, Milán y Frida, manifestaron signos de dolor y vocalizaciones a pesar de que su recuperación fue rápida (<15 minutos post operatorio). Esto se atribuyó a que, al momento de suturar, se aplicó mayor tensión al realizar el nudo que en los otros pacientes, sin embargo, no se puede descartar que tenga un efecto relacionado a la combinación de tiletamina y zolazepam ya que puede tener como efecto secundario vocalización (Plumb, 2018). En adición, esta combinación de tiletamina y zolazepam tienen otro efecto secundario que varios de los pacientes experimentaron que consistió de una recuperación prolongada, donde primero se metaboliza el zolazepam, dejando a la tiletamina el cual al ser disociativo puede provocar recuperaciones bruscas y el estado cataléptico, donde el paciente no se ve dormido, pero no responde a estímulos externos (Maddison, Grubb y Grimm, 2008, 2020, 2015).

El protocolo ZKX demostró ser una opción costo efectiva a la hora de utilizarse para esterilizaciones y castraciones caninas. Referente al financiamiento de los medicamentos anestésicos, se estimó que la cantidad de dinero invertida en cada animal fue de 233.3 DOP por paciente. Cabe destacar, que este presupuesto abarca solamente el combinado de Zoletil® 50, Xilacina 100 mg/ml y Ketamina 100 mg/ml. Entre otras de las ventajas que brinda este protocolo, es que puede ser utilizado para sustituir una anestesia inhalatoria siempre y cuando sean procedimientos quirúrgicos de corta duración. En adición, con este protocolo se ahorra los gastos de pre-anestésicos, ya que esta combinación funciona para inducir y mantener la anestesia para obtener un plano 3, el cual es el plano ideal para procedimientos quirúrgicos. No obstante, uno de los criterios utilizados para evaluar la calidad de un buen analgesico es al momento de cortar el ligamento suspensorio si el animal exhibe dolor o no, donde con el uso de buen analgesico al momento de cortar este ligamento la paciente no experimentará dolor, y con este protocolo ninguna de las pacientes tuvo dolor al momento de cortar el ligamento.

CAPÍTULO VI:
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIÓN

La combinación anestésica ZKX mostró ser un protocolo alternativo confiable para esterilizaciones y castraciones caninas. Todos los pacientes manejaron la anestesia dentro de un estado 3 plano 3, donde no se tuvo que utilizar medicamentos alternos para revertir efectos que podrían ser perjudiciales para la vida de las mascotas.

Los cambios fisiológicos y los efectos adversos del ZKX durante y después de la cirugía se mantuvieron bajo control. A pesar de que algunos pacientes experimentaron bradicardia e hipotermia, eventualmente se recuperaron sin mayores complicaciones.

Mediante este trabajo, la dosis establecida permitió inducir y mantener la anestesia en los animales sometidos a cirugía. Luego de un reajuste de la dosis inicial propuesta, se concluyó que $0.1 \text{ mL/ } 6\text{lbs} \pm 0.03 \text{ ml}$ brindó un plano 3, dentro del estado III de anestesia quirúrgica donde hubo una relajación muscular profunda, respiración diafragmática, reflejo corneal leve, pupilas dilatadas y central, entre otros aspectos que caracterizan este plano.

Probablemente en muchos casos se sobrepasó el tiempo estimado para un procedimiento debido a que nuestras destrezas quirúrgicas todavía no están lo suficientemente afinadas que permitiera finalizar estas cirugías en menor tiempo.

El uso del protocolo ZKX resultó ser una alternativa costo efectiva para procedimientos quirúrgicos de corta duración, tales como esterilizaciones, hematomas, remoción de masas pequeñas, entre otros. Por lo tanto, la sustitución de la anestesia inhalatoria por el uso de este combinado es una opción para los médicos veterinarios e instituciones que no cuentan con equipos de alta tecnología.

RECOMENDACIONES

- Implementar el uso del protocolo ZKX durante jornadas de esterilización canina, en clínicas de bajos recursos y como una alternativa a la anestesia inhalatoria para cirugías menores.
- Aplicar la clasificación de ASA en los pacientes que serán sometidos al protocolo para determinar el grado de condición física o estado de salud del animal
- Siempre que sea posible, el animal debe tener sus vacunas y vermífugos al día, presentar un perfil sanguíneo y analítico normal al implementar el protocolo en clínicas veterinarias.
- Contar con una manta calefactada veterinaria para reducir la probabilidad de una hipotermia post-cirugía.

CAPÍTULO VII:
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adshead, S. (2012). *Advanced Anaesthesia Monitoring*. Retrieved March 30, 2023, from <https://www.vin.com/doc/?id=5328229>
- Bill, R. (2017) *Clinical Pharmacology and Therapeutics for Veterinary Technicians*. 4th edn. Elsevier.
- Brodbelt, D.C., Flaherty, D., & Pettifer, G.R. (2015). *Anesthetic risk an informed consent*. In *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th edn. Wiley Blackwell.
- Cistola, A.M., Golder, F.J., Centonze, L.A. et al. (2003). *Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization*. *J. Feline Med. Surg.* 6: 297–303.
- Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Greene, S.A., & Robertson, S.A. (2015) *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th edn. John Wileys & Sons, Inc.
- Grubb, T., Albi, M., Holden, J., Ensign, S., Meyer, S., & Valdez, N. *Anesthesia and Pain Management for Veterinary Nurses and Technicians*. Teton New Media, 2020.
- Ibancovich, J. (n.d.). *Evaluación Preanestésica*. Retrieved March 31, 2023, from <https://www.vanguardia veterinaria.com.mx/evaluacion-preanestesica>
- Klide, A.M., Calderwood, H.W., Soma, L.R. (1975) *Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs*. *Am J Vet Res*; 36:931-935.
- Ko, J.C.H., Thurmon, J.C., Benson, G.J., et al. (1993) *An alternative drug combination for use in declawing and castrating cats*. *Vet Med*;88:1061–1065.
- Landry, J., & Maza, P. (2019). *Effectiveness of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine and xylazine for the sterilization of street dogs in field clinics*. *Veterinary Record Case Reports* 8.2: e000953
- Maddison, J. et al. (2008) *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd edn. Elsevier.
- Murrell, J.C., Hellebrekers, L.J. (2005). *Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog*. *Vet. Anaesth. Analg.* 32: 117–127.
- Plumb D. (2018). *Plumb's veterinary drug Handbook*. 9th edn. Stockhom: Wiley- Blackwell.

Rioja, E., Salazar, V., Martínez, M., & Martínez, F. (2013). *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales*. Grupo Asis Biomedica S.L.

Robertson, S. (2020). *High-Quality, High-Volume Spay and Neuter and Other Shelter Surgeries*, Primera Edición. Editado por Sara White. Publicado por John Wiley & Sons, Inc.

Sumano, H.S, & Ocampo, L. (2006). *Farmacología Veterinaria*. 3ra edn. McGraw-Hill.

White, S. (2020). *High-quality, high-volume spay and neuter and other shelter surgeries*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 2020:153-191

Williams Ls, Levy JK, Robertson sa, et al (2002). Use of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine for neutering feral cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1491–5.

Wolf, C.J., Thompson, S.W. (1991) *The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states*. *Pain* 1991;44:293–299.

CAPÍTULO VIII:

ANEXOS

Anexo 1.HOJA DE EVALUACION PREQUIRURGICA

Datos del Paciente

Fecha:

Nombre:	Sexo:
Raza:	Edad:

Examen físico

FC:	Temp:
FR:	Mucosas:
Tiempo de Llenado Capilar:	% DH:
Peso:	Índice de Cond. Corporal
Actitud: <input type="checkbox"/> Alerta <input type="checkbox"/> Tranquilo <input type="checkbox"/> Deprimido <input type="checkbox"/> Excitado <input type="checkbox"/> Agresivo	Historial clínico:

Evaluación por sistemas:

Oro-faringe: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Rectal: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Ojos: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Uro-genital: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Oídos: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Integumentario: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Respiratorio: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Nódulos linfáticos: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Cardiovascular: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Músculo esquelético: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Gastrointestinal y Ano: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	Nervioso: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal

Anexo 2. HOJA DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO ZKX

Nombre:	Peso:
Raza:	Dosis completa ZKX en mL:
Sexo:	½ Dosis ZKX en mL:
Edad:	¼ Dosis ZKX en mL:

Fluidoterapia:
Hora de administración de ZKX IM:
Hora de comienzo de la cirugía:
Hora de finalización de la cirugía:

Parámetro	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Temp °C							
FC							
FR							
Mucosa							
TLC							
½ dosis ZKX							
¼ dosis ZKX							

Parámetro	35 min	40 min	45 min	50 min	55 min	60 min
Temp °C						
FC						
FR						
Mucosa						
TLC						

½ dosis ZKX						
¼ dosis ZKX						

Peso en lb	Dosis inicial Intramuscular (mL)	Redosificación ¿Necesaria?	Tiempo de redosificación (min)	Redosificación Cantidad	Total de anestesia Tiempo del procedimiento (min)

Post quirúrgica

<p>Recuperación</p> <p><input type="checkbox"/> Suave</p> <p><input type="checkbox"/> Difícil</p> <p><input type="checkbox"/> Rápida</p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> Lenta</p>

Descripción de complicaciones incluyendo disforia, vocalización o evidencia de dolor durante la recuperación

Anexo 3. Hoja de Estado de Anestesia

Nombre del paciente:

Fecha:

Raza:

Sexo:

Estadio	FR	Respiración	FC	Reflejo laríngeo	Tono muscular	Posición del globo ocular	Tamaño pupilar	Respuesta pupilar a la luz	Reflejo corneal	Reflejo palpebral
III-Plano 3	Estable 10-30 rpm	Diafragmática	60-90 lpm Pulso menos fuerte	Ausente	Muy reducido o ausente	Central o rotado ventral	Dilatación moderada	Muy lenta o ausente	Leve o ausente	Lento o ausente
0 min										
5 min										
10 min										
15 min										
20 min										
25 min										
30 min										
35 min										
40 min										
45 min										

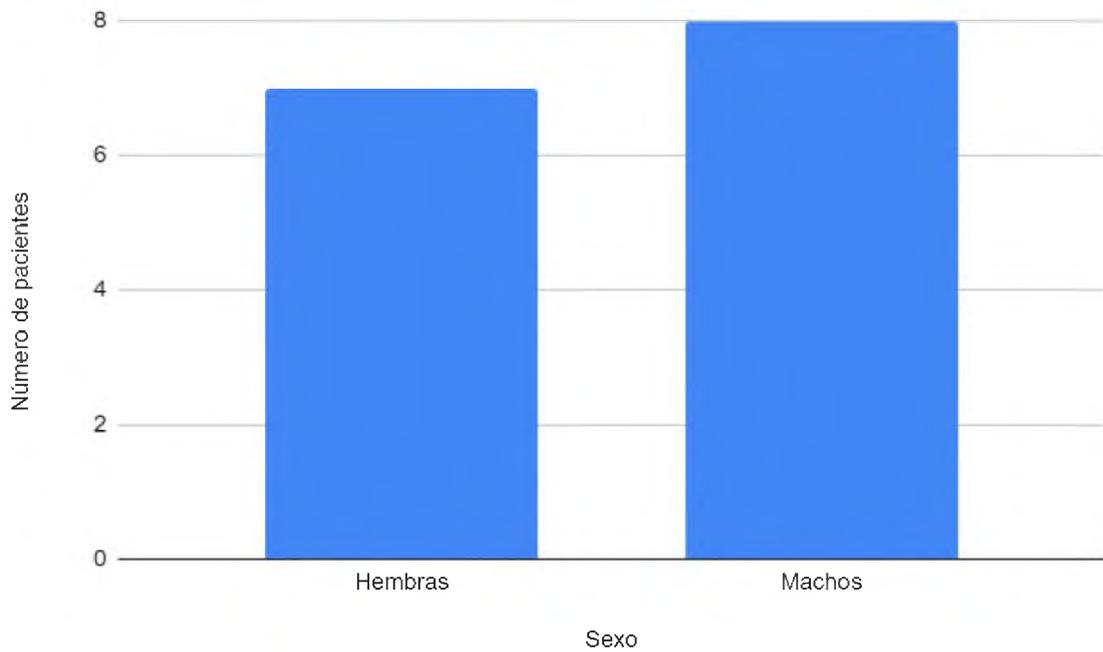
Anexo 4. Parámetros a evaluar en el Perfil Químico

Parámetro	Referencia	Unidad
TP	49.0 -28.0	g/L
AST	0-50	U/L
ALT	5-125	U/L
ALP	17-212	U/L
LDH	40-400	U/L
CK	10-200	U/L
Crea	28.0-159.0	umol/L
BUN	2.50-9.60	mmol/L
BUN/CREA	16.000 - 218.000	
GLU	4.11 - 7.94	mmol/L

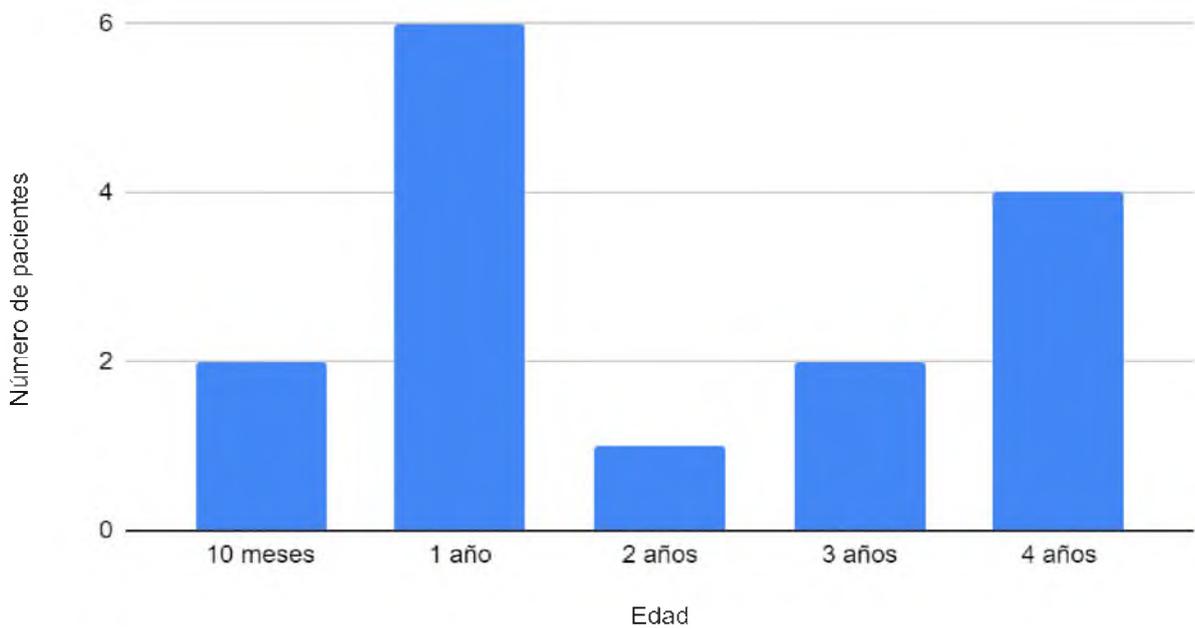
Anexo 5. Parámetros a evaluar en Hemograma

Parámetro	Referencia	Unidad	Parámetro	Referencia	Unidad
WBC	6.00-17.00	10 ⁹ /L	RBC	5.10-8.50	10 ¹² /L
Neu#	3.62-12.30	10 ⁹ /L	HGB	11.0-19.0	g/dl
Lym#	0.83-4.91	10 ⁹ /L	HCT	33.0-56.0	%
Mon#	0.14-1.97	10 ⁹ /L	MCV	60.0-76.0	fL
Eos#	0.04-1.62	10 ⁹ /L	MCH	20.0-27.0	pg
Bas#	0.00-0.12	10 ⁹ /L	MCHC	30.0-38.0	g/dl
Neu%	52.0-81.0	%	RDW-CV	12.5-17.2	%
Lym%	12.0-33.0	%	RDW-SD	33.2-46.3	fL
Mon%	2.0-13.0	%	PLT	117-490	10 ⁹ /L
Eos%	0.5-10.0	%	MPV	8.0-14.1	fL
Bas%	0.0-1.3	%	PDW-CV	13.3-18.5	%
NLR			PDW-SD	12.0-17.5	fL
PLR			PCT	0.090-0.580	%

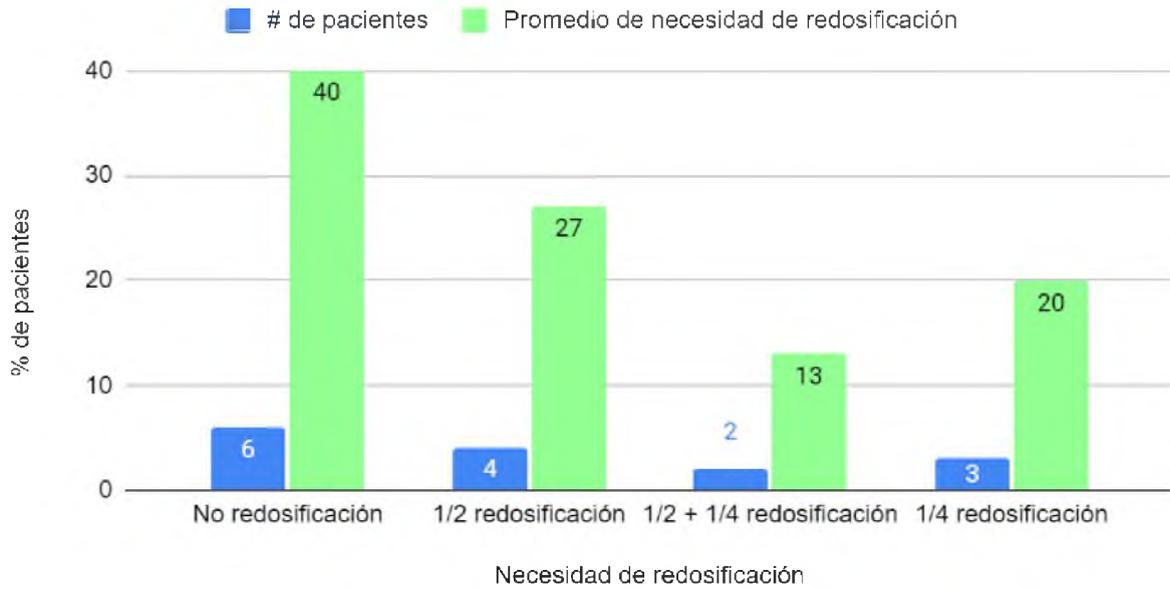
Anexo 6. Gráficas: Recolección de Datos



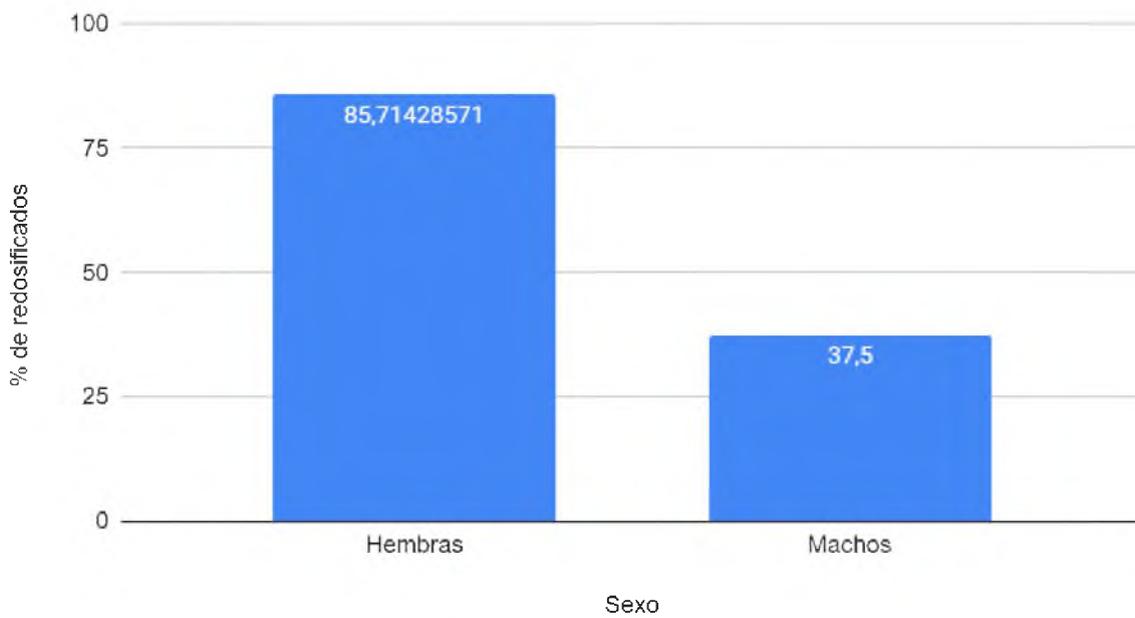
6.1. Cantidad de pacientes hembras (7) y de pacientes machos (8)



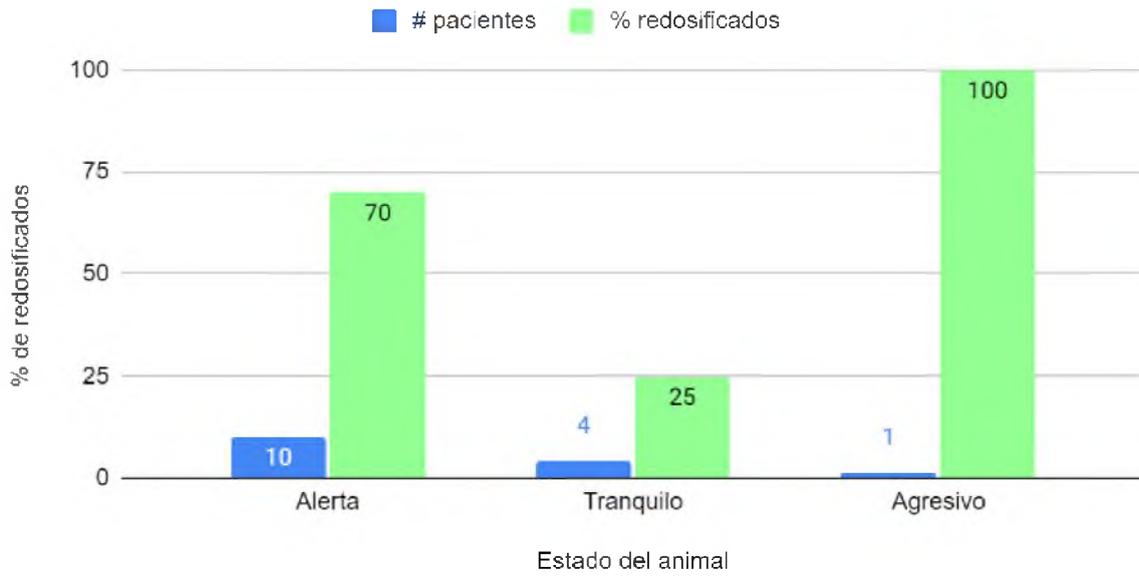
6.2. Cantidad de pacientes según la edad: 10 meses (2), 1 año (6), 2 años (1), 3 años (2), 4 años (4)



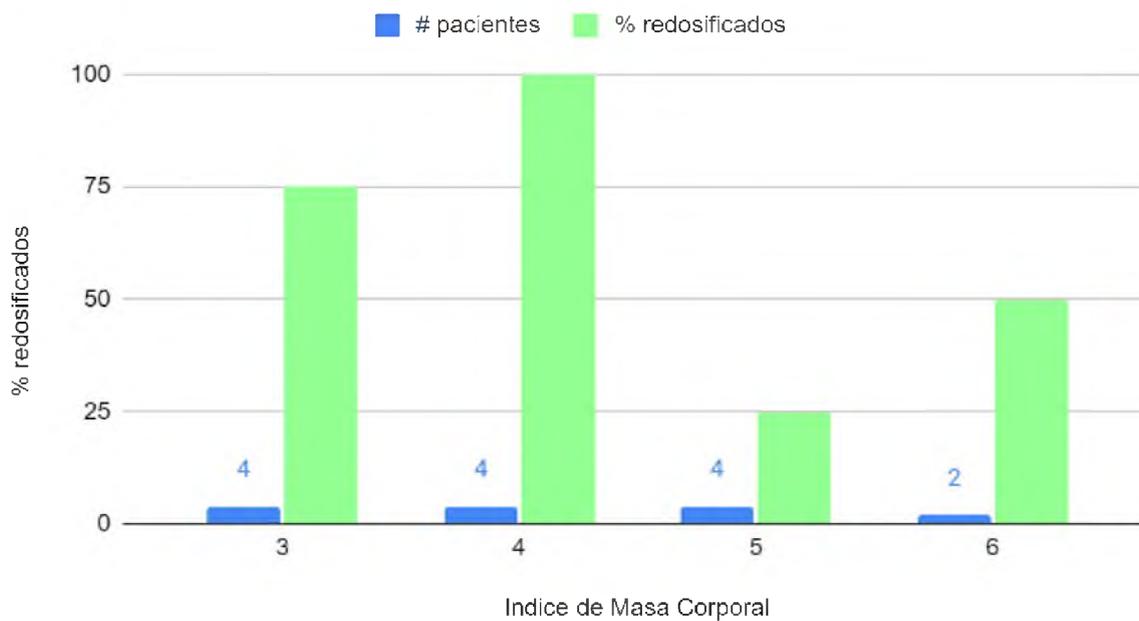
6.3. Número de pacientes en relación a la necesidad de redosificación de ZKX



6.4. Sexo en relación a la necesidad de redosificación

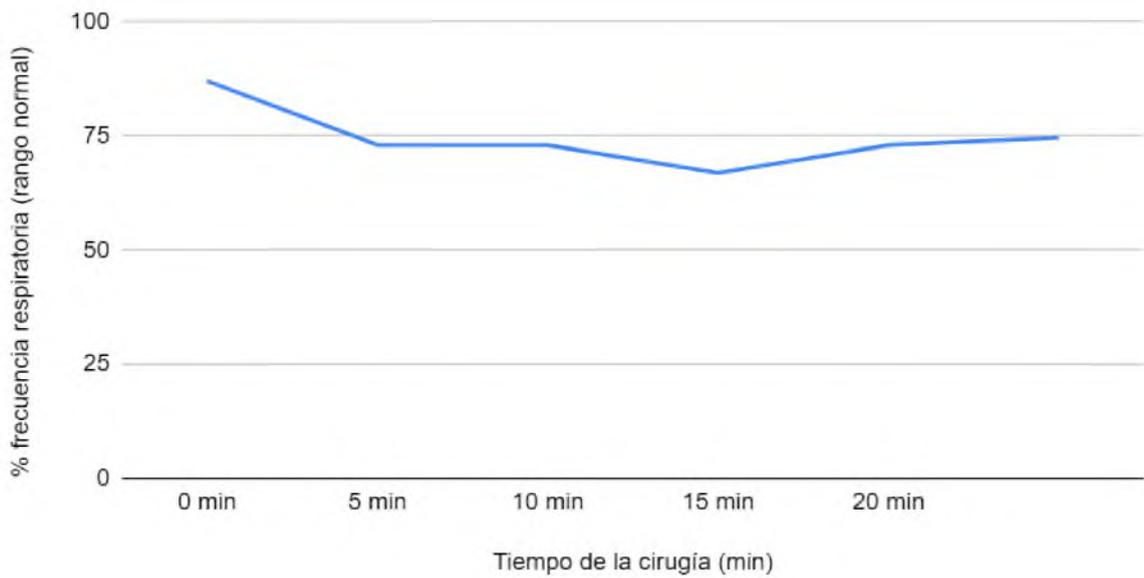


6.5. Actitud del animal previa a cirugía en relación al porcentaje de redosificación requerida

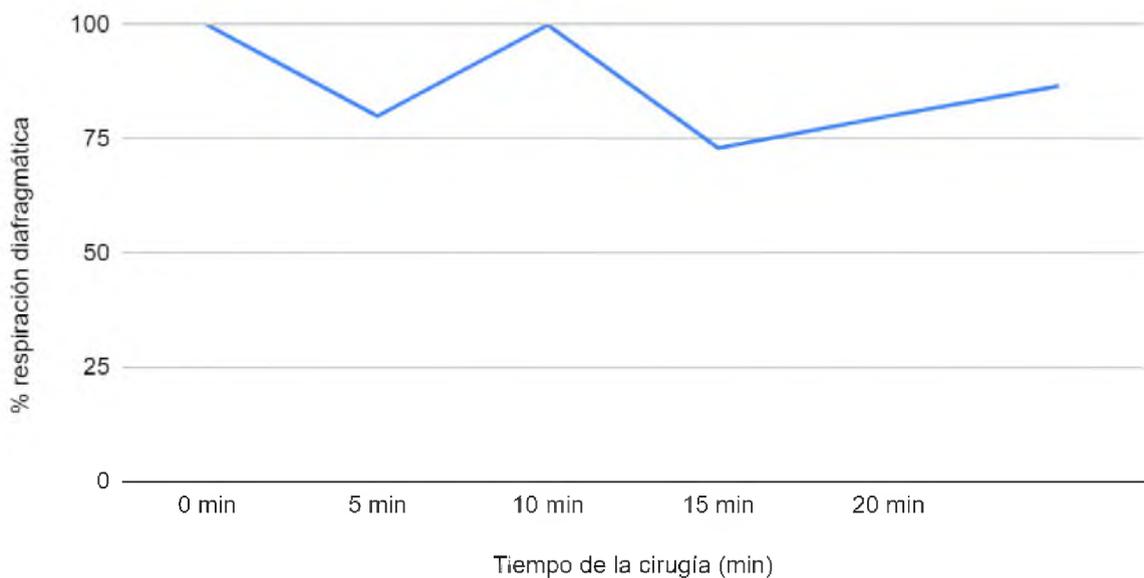


6.6. Relación entre el índice de masa corporal y la redosificación

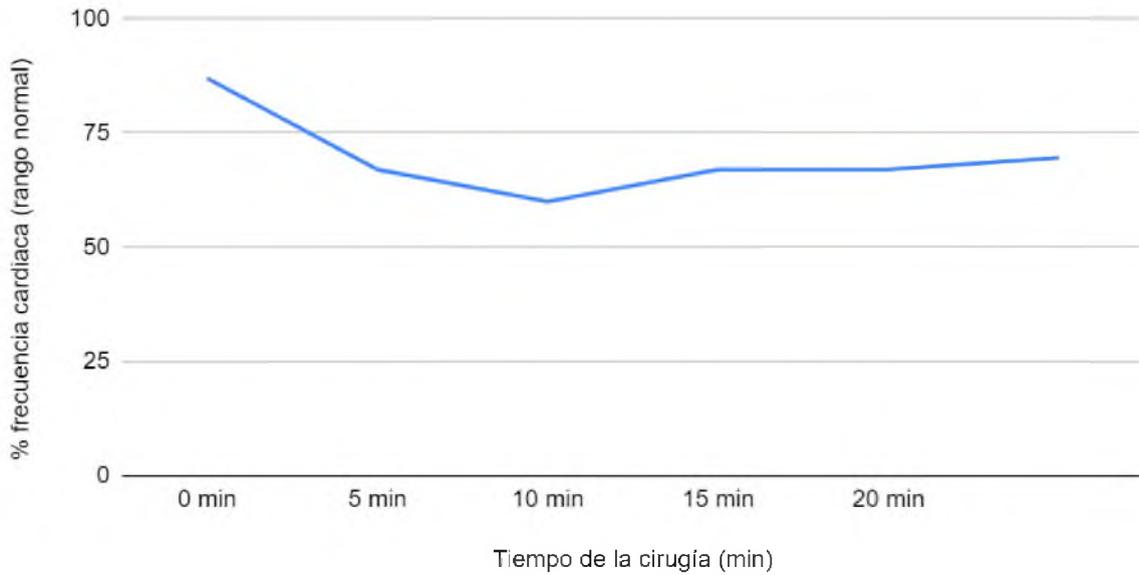
Anexo 7. Gráficas: Variaciones en los indicadores del plano III de anestesia durante cirugía



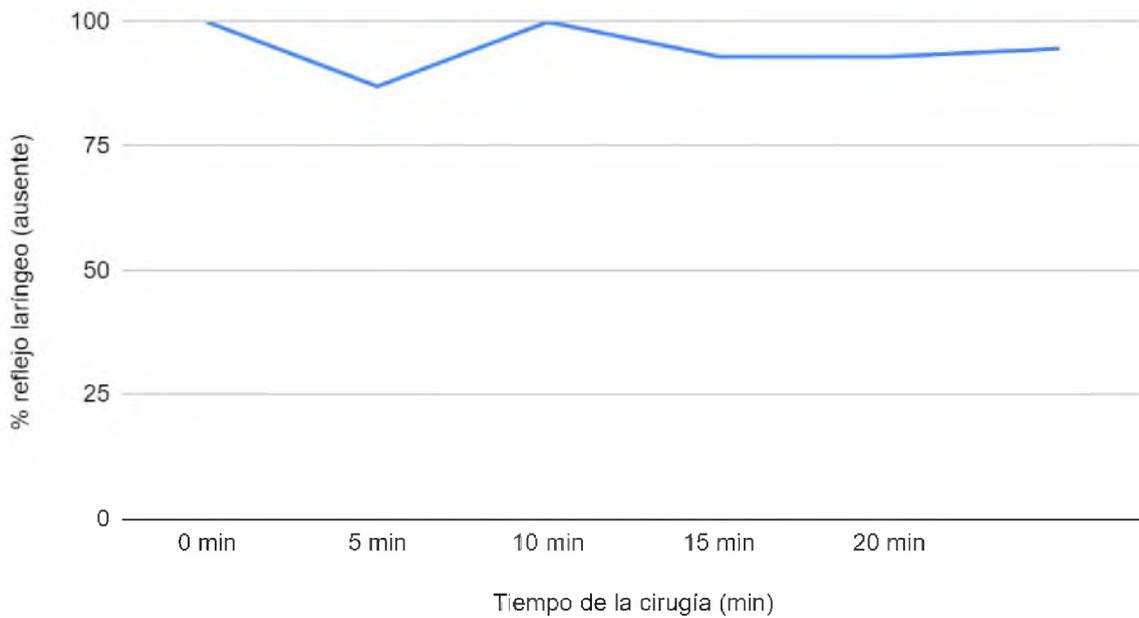
7.1. Porcentaje de frecuencia respiratoria dentro del plano III (10-30 rpm) en relación al tiempo de cirugía



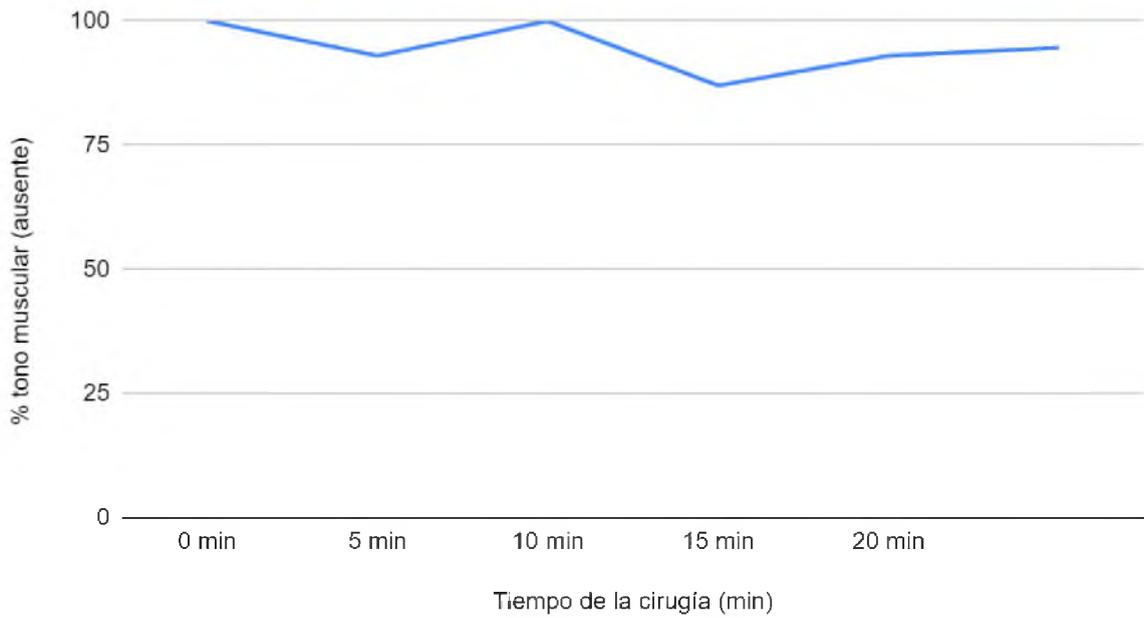
7.2. Porcentaje de respiración diafragmática en relación al tiempo de cirugía



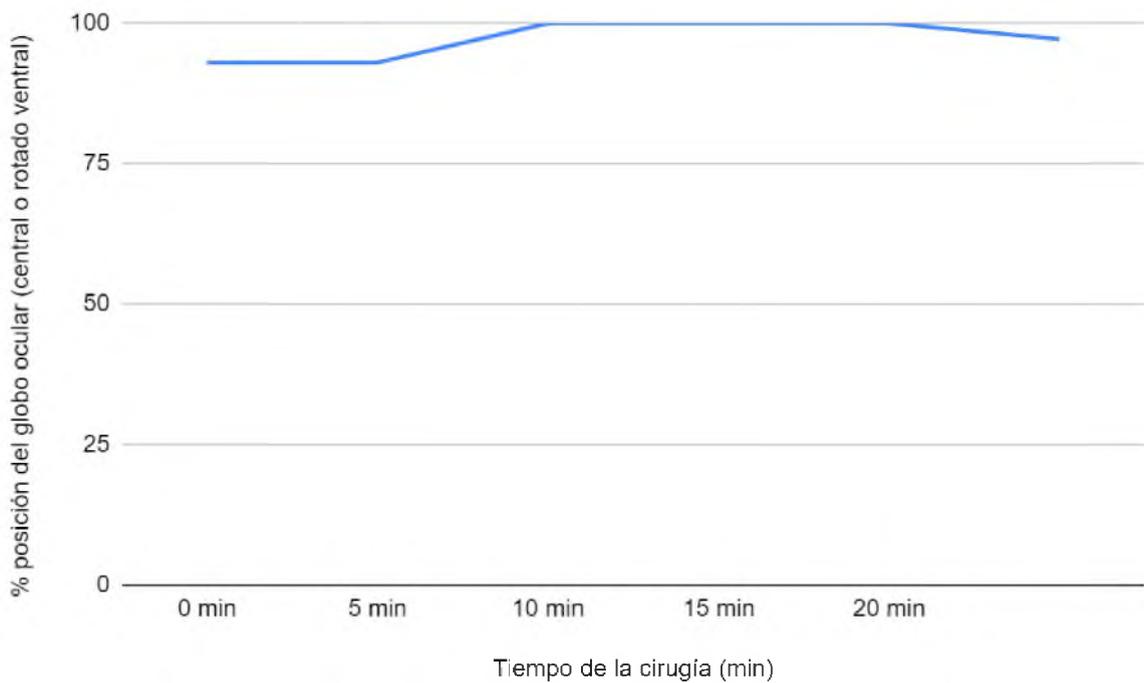
7.3. Porcentaje de la frecuencia cardiaca dentro del plano III (60-90 lpm) en relación al tiempo de cirugía



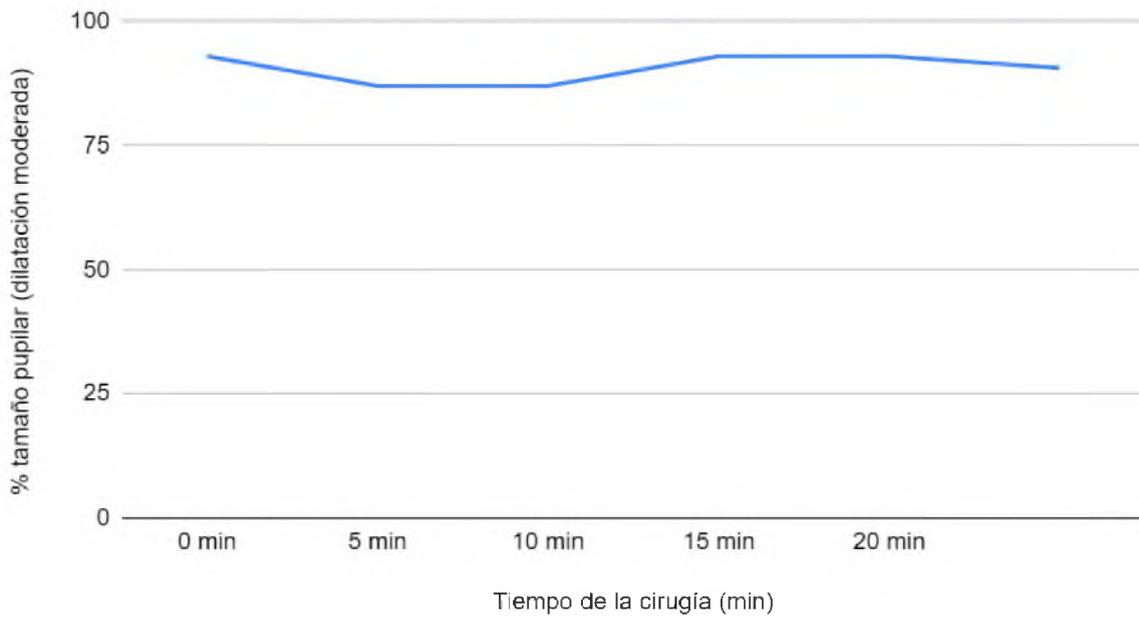
7.4. Porcentaje del reflejo laríngeo ausente en relación al tiempo de cirugía



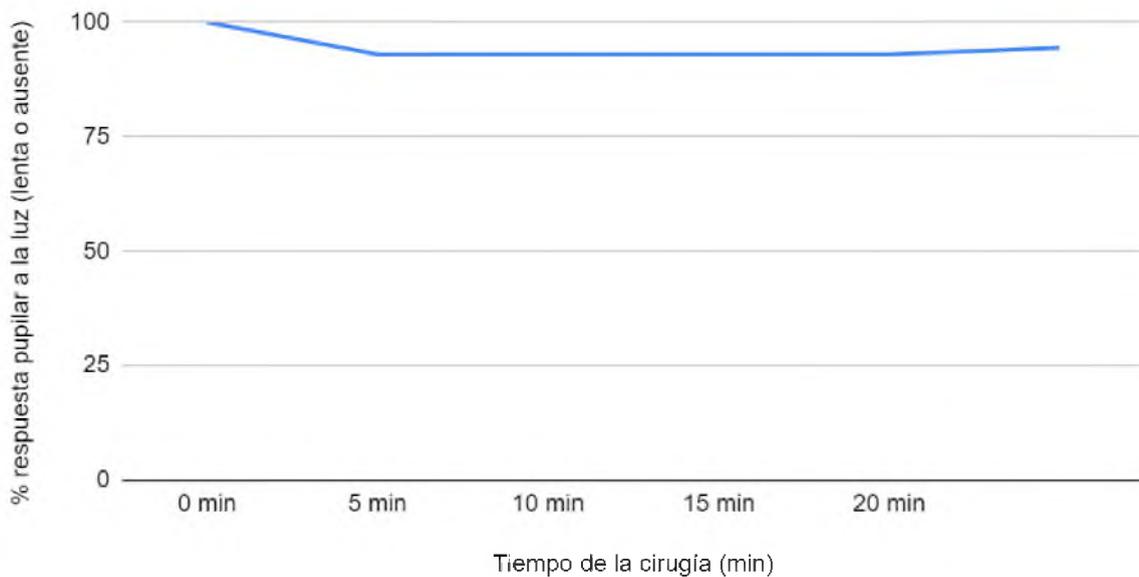
7.5. Porcentaje de tono muscular muy reducido o ausente en relación al tiempo de cirugía



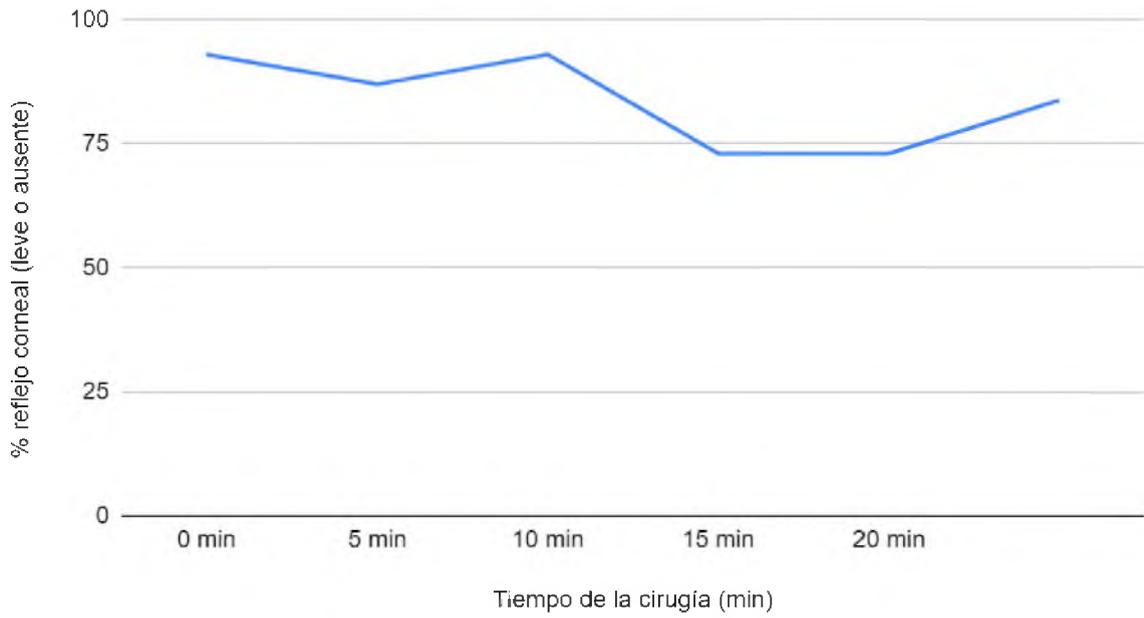
7.6. Porcentaje de la posición central o rotada hacia ventral del globo ocular en relación al tiempo de cirugía



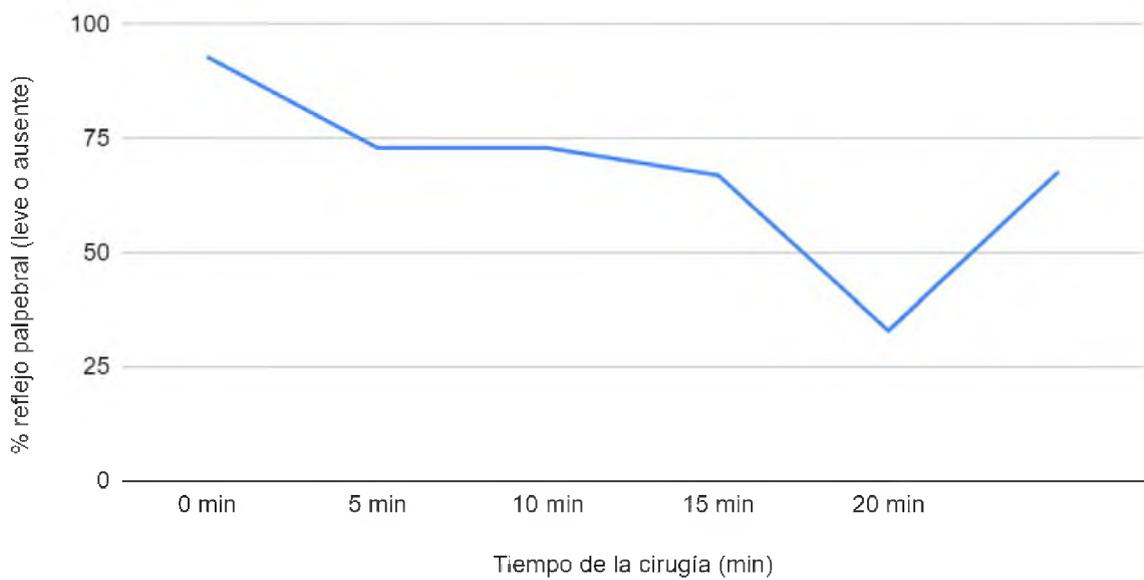
7.7. Porcentaje de la dilatación moderada de la pupila en relación al tiempo de cirugía



7.8. Porcentaje de una respuesta pupilar a la luz muy lenta o ausente en relación al tiempo de cirugía

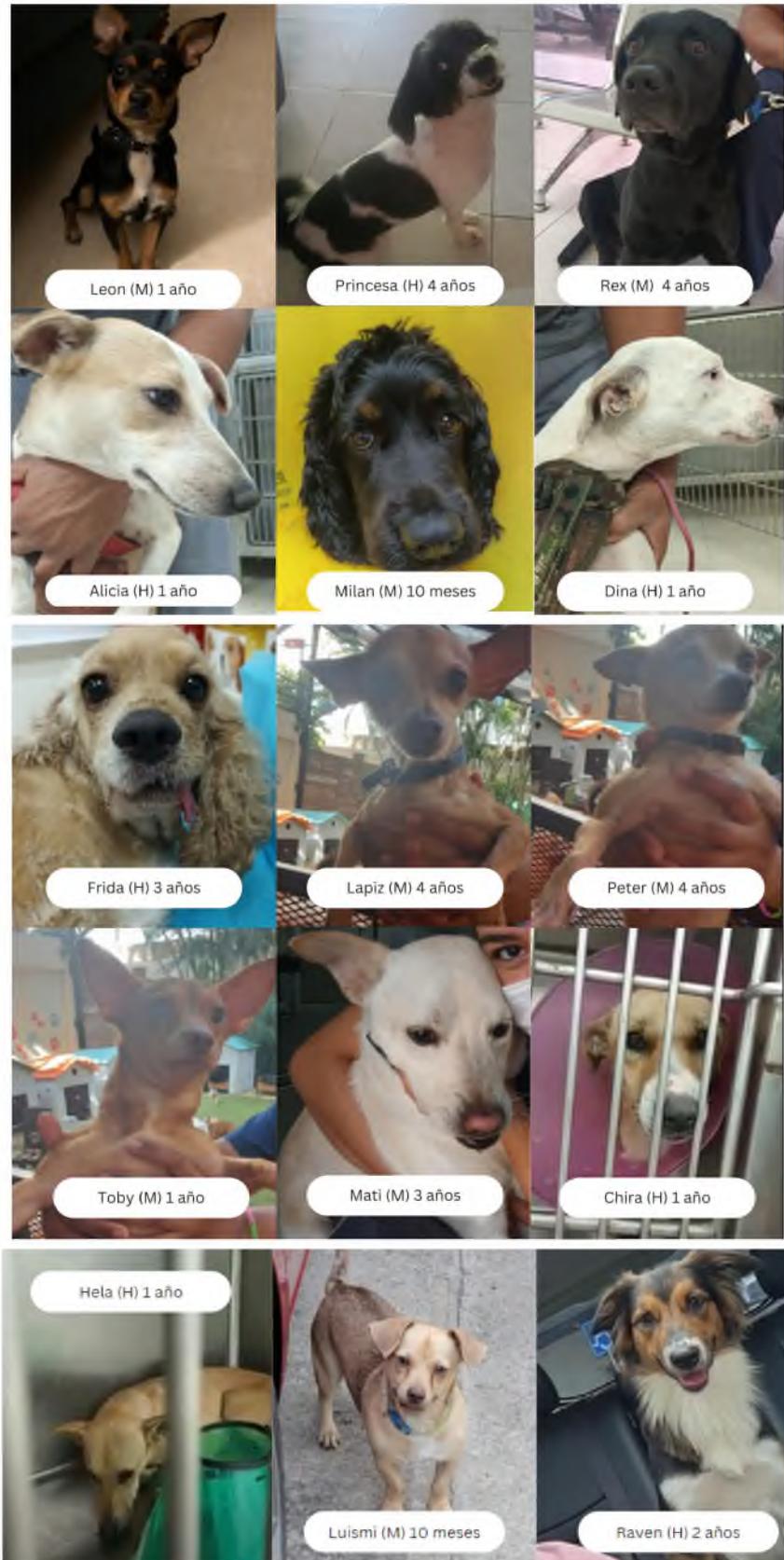


7.9. Porcentaje de reflejo corneal leve o ausente en relación al tiempo de cirugía



7.10. Porcentaje del reflejo palpebral lento o ausente en relación al tiempo de cirugía

Anexo 8. Fotografías



8.1. Pacientes



8.2. Procedimientos quirúrgicos y recolección de datos



8.3. Clínica Veterinaria UNPHU