

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA**

**E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA**

**“EVALUACIÓN DE TRES PROTOCOLOS DE  
CONTENCIÓN QUÍMICA REVERSIBLE EN MONOS  
NOCTURNOS (*Aotus vociferans*) EN CAUTIVERIO”**

**TESIS**

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

**AUTOR**

**Jessy Andrea Alfonso Salas**

**Lima – Perú**

**2014**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por darme la vida y darme la oportunidad de trabajar con una de las especies que más me fascina: los primates

A mis padres, por apoyarme incondicionalmente y estar pendientes de mí

A mis hermanos, por inspirarme con sus acciones

A todos mis hijos de cuatro patas, por enseñarme tanto cada día

A los monitos que participaron de este trabajo, por permitirme trabajar y aprender de ellos

## **AGRADECIMIENTO**

A los doctores Jesús Lescano, Hugo Gálvez y Miryam Quevedo, por su ayuda en la realización de este trabajo y la posibilidad de trabajar en las instalaciones del CRCP

A los doctores revisores del presente trabajo, por su tiempo y sugerencias

Al grupo estudiantil CIVEFAS, por su ayuda en la parte experimental

## INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
INDICE	iii
LISTA DE CUADROS	vi
LISTA DE FIGURAS	xiii
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2. 1. HISTORIA EVOLUTIVA DE PRIMATES	3
2. 2. TAXONOMÍA	3
2. 3. MORFOLOGÍA	5
2. 4. DISTRIBUCIÓN	7
2. 5. COMPORTAMIENTO Y HÁBITOS ALIMENTICIOS	9
2. 6. ESTADO DE CONSERVACIÓN	9
2. 7. TERMINOLOGÍAS ANESTÉSICAS	10
2. 7. 1. Anestesia	10
2. 7. 2. Biodisponibilidad	11
2. 7. 3. Vida media	11
2. 7. 4. Contención química	12
2. 7. 5. Analgesia	12
2. 7. 6. Dolor	13
2. 7. 7. Sedación	13
2. 7. 8. Antagonista	13
2. 8. CONTENCIÓN FÍSICA EN PRIMATES	14
2. 9. CONTENCIÓN QUÍMICA EN PRIMATES	15
2.10. FARMACOLOGÍA DE LAS CONTENCIÓNES QUÍMICAS EN PRIMATES	16
2. 10. 1. Agentes disociativos	17
a. Ketamina	18
b. Farmacodinámica	18
c. Farmacocinética	19
d. Efectos Generales	20
e. Usos clínicos	21
2. 10. 2. Agonistas $\alpha_2$ adrenérgicos	22
a. Xilacina	22
b. Farmacodinámica	23
c. Farmacocinética	24
d. Efectos Generales	25
e. Usos clínicos	26
2. 10. 3. Derivados benzodiazepínicos	26
a. Clorhidrato de midazolam	27
b. Farmacodinámica	27
c. Farmacocinética	28
d. Efectos Generales	29
e. Usos clínicos	29
2. 10. 4. Antagonistas $\alpha_2$ adrenérgicos	30
a. Yohimbina	30
b. Farmacodinámica	31

c. Farmacocinética	31
d. Efectos Generales	31
e. Usos clínicos	32
2. 10. 5. Antagonistas de derivados benzodiazepínicos	32
a. Flumazenil	32
b. Farmacodinámica	33
c. Farmacocinética	33
d. Efectos Generales	34
e. Usos clínicos	34
2. 11. MONITOREO ANESTÉSICO	34
2. 11. 1. Monitoreo de Sistema Nervioso Central (SNC)	37
a. Profundidad anestésica	37
a. 1. Relajación muscular	38
a. 2. Actividad refleja	39
a. 3. Posición de globo ocular	40
a. 4. Respuestas fisiológicas	41
a. 5. Movimientos espontáneos	42
2. 11. 2. Termorregulación	42
2. 11. 3. Monitoreo de Sistema Cardiovascular	44
a. Frecuencia cardíaca	44
a. 1. Auscultación	46
a. 2. Pulso	46
a. 3. Electrocardiograma (ECG)	47
b. Presión sanguínea arterial (PSA)	48
c. Perfusión sanguínea	50
2. 11. 4. Monitoreo de Sistema Respiratorio	51
a. Pulsioximetría	51
b. Frecuencia respiratoria	52
c. Análisis de gases arteriales	53
2. 12. PRINCIPALES PROBLEMAS MEDICOS DURANTE LA CONTENCIÓN QUÍMICA	54
2. 12. 1. Shock	54
2. 12. 2. Cardiomiopatía por captura	56
III. MATERIALES Y METODOLOGÍA	57
3. 1. LUGAR DE ESTUDIO	57
3. 2. TAMAÑO DE MUESTRA Y ESTUDIO EXPERIMENTAL	58
3. 2. 1. Tamaño muestral	58
3. 2. 2. Materiales de trabajo médico	58
3. 3. METODOLOGÍA DE TRABAJO	59
3. 3. 1. Inmovilización física de <i>Aotus vociferans</i>	59
3. 3. 2. Inmovilización química de <i>Aotus vociferans</i>	60
3. 3. 3. Monitoreo de parámetros fisiológicas en <i>Aotus vociferans</i>	63
3. 3. 4. Examen clínico de <i>Aotus vociferans</i>	66
3. 4. ANÁLISIS DE DATOS	66
IV. RESULTADOS	67
4. 1. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS	67
4. 1. 1. Frecuencia cardíaca	67
4. 1. 2. Frecuencia respiratoria	68
4. 1. 3. Temperatura	69
4. 1. 4. Saturación de oxígeno	70
4. 1. 5. Presión sistólica	72
4. 1. 6. Presión diastólica	73

4. 1. 7. Presión media	74
4. 2. TIEMPO Y CALIDAD DE LOS PERÍODOS DE RECUMBENCIA, INDUCCIÓN, INMOVILIZACIÓN Y RECUPERACIÓN	75
4. 3. PROFUNDIDAD ANESTÉSICA	76
V. DISCUSIÓN	76
VI. CONCLUSIONES	95
VII. LITERATURA CITADA	96
VIII. ANEXOS	110

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Protocolos de inmovilización química reversible	61
Cuadro 2. Cuadro de calificaciones para profundidad anestésica (modificado de Lee <i>et al.</i> , 2010)	65
Cuadro 3. Cuadro de calificaciones para calidad de inducción, inmovilización y recuperación (según Bakker <i>et al.</i> , 2013)	65
Cuadro 4. Frecuencia cardíaca según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	67
Cuadro 5. Frecuencia respiratoria según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	68
Cuadro 6. Temperatura según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	70
Cuadro 7. Saturación de oxígeno según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	71
Cuadro 8. Presión sistólica según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	72
Cuadro 9. Presión diastólica según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	73
Cuadro 10. Presión media según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	74
Cuadro 11. Tiempo (minutos) de recumbencia, inmovilización y recuperación en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	75
Cuadro 12. Calidad de inducción, inmovilización y recuperación en con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	75
Cuadro 13. Parámetros de profundidad anestésica en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)	76



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustración de <i>Aotus vociferans</i>	6
Figura 2. Distribución geográfica de <i>Aotus vociferans</i>	8
Figura 3. Esquema de receptor NMDA y sitio de unión de ketamina	19
Figura 4. Esquema de receptores $\alpha_2$ pre y post sinápticos	23
Figura 5. Esquema de receptor GABA y sitio de unión de midazolam	28
Figura 6. Cálculo de la MAP a partir de SAP y DAP	49
Figura 7. Absorbancia de luz de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida	52
Figura 8. Materiales empleados en el estudio	58
Figura 9. Caja de madera para observación de <i>Aotus vociferans</i> durante inducción	60
Figura 10. Recuperación de <i>Aotus vociferans</i> tras la aplicación de antagonistas	62
Figura 11. Monitoreo de constantes fisiológicas utilizando monitor multiparamétrico	64
Figura 12. Variación media de la frecuencia cardíaca observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	68
Figura 13. Variación media de la frecuencia respiratoria observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	69
Figura 14. Variación media de la temperatura observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	70
Figura 15. Variación media de la saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	71
Figura 16. Variación media de la presión sistólica observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	72
Figura 17. Variación media de la presión diastólica observada según tiempo (minutos), en <i>Aotus vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible	73

Figura 18. Variación media de la presión media observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible

## RESUMEN

Tanto en cautiverio como en vida libre, los primates necesitan un manejo adecuado, siendo la contención física de ayuda en algunos casos. Sin embargo, con el fin de obtener un manejo más seguro para el animal y evitar accidentes, se hace necesario la aplicación de protocolos de contención química reversibles. Por su parte, la información que se encuentra al respecto en primates del género *Aotus sp.*, actualmente es escasa. El presente estudio tuvo como propósitos evaluar y comparar tres protocolos de contención química reversible en *Aotus vociferans* en condiciones de cautiverio, así como sus efectos cardiorrespiratorios. Se evaluaron tres protocolos: protocolo KX (ketamina 7mg/kg, xilacina 2mg/kg), protocolo KM (ketamina 10mg/kg, midazolam 2mg/kg) y protocolo KXM (ketamina 5mg/kg, xilacina 1mg/kg, midazolam 1mg/kg) en 19 especímenes quienes fueron inmovilizados via IM con cada uno de los protocolos, con intervalo de 8 días entre cada uno. Los parámetros fisiológicos (i.e. frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sanguínea, saturación de oxígeno, temperatura corporal) fueron evaluados cada 5 minutos durante 20 minutos y la profundidad anestésica fue evaluada en el minuto 15. Las calidades de inducción, inmovilización y recuperación fueron evaluadas cualitativamente dentro del periodo respectivo. Al finalizar el periodo de inmovilización, se aplicaron los antagonistas: yohimbina 0.12mg/kg, flumazenil 0.005 mg/kg o ambos. Los protocolo KM y KXM brindaron buen grado de sedación, sin embargo el protocolo KXM produjo el mayor efecto depresor cardiorrespiratorio. Se observó que protocolo KX no brindó un buen grado de sedación. En los tres protocolos los animales desarrollaron hipotermia, que luego fue evolucionando a la normalidad con la aplicación de soporte térmico durante y después de la inmovilización.

Palabras clave: inmovilización, primates, hipotensión, flumazenil, yohimbina

## ABSTRACT

Both in captivity and wild conditions, primates need a reliable handling, and physical restraint can be useful in some cases. However, in order to get a safer handling for the animal and avoid accidents, reversible chemical restraint protocols need to be applied. Meanwhile, the information that can be find about this issue in *Aotus sp.* primates, actually is scarce. The present study aimed to assess and compare three reversible chemical immobilization protocols in *Aotus vociferans* in captive conditions, and their cardiorespiratory effects. Three protocols were assessed: KX protocol (ketamine 7mg/kg, xylazine 2mg/kg), KM protocol (ketamine 10mg/kg, midazolam 2mg/kg), KXM (ketamine 5mg/kg, xylazine 1mg/kg, midazolam 1mg/kg) in 19 *Aotus vociferans* who received the three protocols via intramuscular application, with eight days of interval between each of them. Physiological parameters (i.e. heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure, oxygen saturation, body temperature) were assessed every 5 minutes during 20 minutes, and the depth of anesthesia was measured at 15<sup>th</sup> minute of the process. Recumbency, induction, immobilization and recovery times were qualitatively assessed. At the end of immobilization, antagonists were applied for each protocol: yohimbine 0.12mg/kg, flumazenil 0.005mg/kg or both. KM and KXM protocols provided good sedation, but KXM protocol produced more depressant cardiorespiratory effects. Animals with KX protocol did not have a good sedation degree. The three protocols produced hypothermia, but it was controlled with thermal support during and after immobilization.

Key words: immobilization, primates, hypotension, flumazenil, yohimbine

## I. INTRODUCCIÓN

En el manejo de primates, es de suma importancia llevarse a cabo un adecuado manejo, no sólo para proteger al personal de posibles daños sino también para asegurar el bienestar de los animales (Popilskis *et al.*, 2008). Los procedimientos realizados en vida libre o cautiverio (e.g. controles sanitarios, toma de muestra de sangre, colocación de chips, tratamiento de heridas) necesitan de métodos de contención que permitan realizar intervenciones de modo seguro y de mayor duración (Ølberg, 2007). Asimismo, se debe buscar la pronta recuperación del animal tras la finalización del trabajo, que permita el regreso de su comportamiento normal y la posibilidad de reunirse con su grupo familiar (Ølberg, 2007; Fish *et.*, 2008).

Es así que, se ve necesaria la aplicación de protocolos de contención química reversibles que aseguren la disminución de estrés en el manejo de estos animales (Dugdale, 2010; Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013). La correcta bioseguridad y el adecuado manejo son necesarios en el trabajo con todos los animales silvestres; sin embargo, en primates tiene una adicional importancia debido al riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas y antropozoonóticas a través de mordidas, contacto con fluidos, arañazos, entre otros (Fowler, 2008; Monsalve *et al.*, 2009).

En el campo de la primatología, se ha trabajado mucho con *Aotus vociferans* en estudios relacionados a biomedicina, comportamiento, reproducción, alimentación, entre otros (Fish *et al.*, 2008), contribuyendo también en el estudio de enfermedades como la malaria y el herpesvirus (Fish, 2008; Fowler, 2008). Sin embargo, actualmente son escasos los estudios en el campo de medicina veterinaria y anestesiología, que evalúen protocolos de contención química reversibles (Bakker *et al.*, 2013).

Asimismo, se sabe que los protocolos de contención química realizados en distintas especies de primates, utilizan frecuentemente agentes disociativos, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y benzodiazepinas (Adams, 2001; Ølberg, 2007). Se pueden encontrar reportes de contenciones químicas con el uso Ketamina/Xilacina en *Aotus vociferans*, ketamina/medetomidina en *Cebus apella* y Ketamina/Xilacina en *Cebus albifrons*, pero en ninguno de ellos se observa la evaluación del uso combinado de los tres tipos de agentes anestésicos (Gozalo, 1985; Theriault *et al.*, 2008; Vinuesa, 2012). De acuerdo a sus acciones farmacológicas y efectos cardiorrespiratorios, el uso combinado de agentes disociativos, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y benzodiazepinas también podría ser utilizado en primates, ya que se ejercería un efecto de sinergia entre ellos (Adams, 2001; Brunton *et al.*, 2006; Ølberg, 2007, Flecknell, 2009).

Por lo anteriormente expuesto, el propósito del presente estudio fue evaluar los efectos cardiorrespiratorios y anestésicos de tres protocolos de contención química reversible en *Aotus vociferans* en condiciones de cautiverio.

## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. HISTORIA EVOLUTIVA DE PRIMATES**

Los primates de la actualidad, se derivan de un antepasado que fue similar a un insectívoro del periodo Cretácico; a partir del cual se desarrollaron 3 ramas: los primates plesiadapiformes, los primates adapiformes y los primates antropoideos (correspondientes a todas las formas de primates avanzadas del presente (Defler, 2010). Una de las características que diferencia a los Anthropeidea de las otras dos ramas es la distribución dental y su morfología, ya que poseen dentadura más evolucionada para su alimentación, compuesta de dos incisivos, un canino, por lo menos tres premolares, y tres molares en cada cuadrante mandibular (Ankel-Simons, 2007).

Hoffster en 1980 y Lavocat en 1969 se refirieron al origen de los primates neotropicales, planteando como hipótesis un posible inicio en el continente africano. Los datos que apoyan a estos autores provienen de fósiles oligocénicos hallados en Egipto que poseen algunas características en común con los primates neotropicales actuales de la misma edad (Groves, 2001). Asimismo los datos relacionados con la tectónica de placas continentales sugieren que las paleocorrientes de aquella época muy probablemente se movían desde África hacia América, facilitando así el paso de la fauna hacia Sudamérica a través de las aguas poco profundas del Atlántico sur (Defler, 2010).

### **2.2. TAXONOMÍA**

El término “primates” fue utilizado por primera vez por Linneo en el siglo XVIII, época en la que naturalistas consideraban a los humanos y sus parientes más cercanos como los representantes más “desarrollados y complejos” de la escala zoológica (Ankel-Simons, 2007).

El orden Primates es uno de los grupos más diversos dentro de los animales, teniéndose distintas especies que van desde el lémur hasta la especie humana (Ankel-Simons, 2007). Para el

presente trabajo, se usará la clasificación de Simons (1972), que es una modificación de la clasificación propuesta por Simpson (1945). Los tres subórdenes que conforman el orden Primates son: Prosimii (Illiger, 1811), Tarsiiforme (Gregory, 1915) y Anthropeidea (Mivart, 1873); siendo el suborden Anthropeidea conformado por los Primates del Nuevo Mundo. Actualmente se reconocen 123 especies de primates neotropicales clasificadas en 2 familias y 17 géneros (Mivart, 1864). Tomando en cuenta las apreciaciones hechas por primatólogos acerca de la línea taxonómica del género *Aotus*, actualmente se reconoce la siguiente clasificación:

Orden: Primates

Suborden: Anthropeidea (Mivart, 1873)

Infraorden: Platyrrhini—Primates del Nuevo Mundo

Superfamilia: Ceboidea (Simpson, 1931)

Familia: Cebidae (Swainson, 1835)

Subfamilia: Aotinae (Elliot, 1913)

Género: *Aotus* (Illiger, 1811)

Inicialmente, este género fue descrito por Humboldt (1812) incluyendo sólo la especie: *Aotus trivirgatus*. En el año 1971, Brumback y colaboradores hicieron descubrimientos de cariotipos polimórficos  $2N = 54$  en Perú y  $2N = 52$ ,  $2N = 53$  en Colombia, describiendo dos años más adelante a la población peruana como *A. trivirgatus* y a la colombiana como *A. griseimembra*. Por su parte, Hershkovitz en el año 1978 señaló la problemática de la monoespecificidad considerada en aquel entonces para el género, y basándose en los hallazgos hechos por Brumback impulsó la creencia de la existencia de más de una especie dentro de este género. En la revisión de Hershkovitz del año 1983 se reconocen 9 especies alopátricas, dentro de las cuales se reconocen dos grupos: los de “cuello gris” (pelaje de los lados del cuello de color gris jaspeado variando hacia castaño jaspeado) distribuidos principalmente hacia el norte del río Amazonas, y los de “cuello

rojo” (pelaje del cuello y pecho de color amarillento-anaranjado) distribuidos principalmente hacia el sur del río Amazonas (Groves, 2001; Defler, 2010).

Posteriormente, Ford (1994) realizó múltiples análisis de mediciones craneodentales (n = 193) y patrones de pelaje y colores (n = 105), incluyendo datos cromosómicos y variaciones en las proteínas sanguíneas (International Union for Conservation of Nature Red List - IUCN Red List, 2014). De esta manera concluyó validando a *Aotus trivirgatus* (Humboldt, 1812) y *Aotus vociferans* (Spix, 1823). Actualmente, la taxonomía del mono nocturno (*Aotus sp.*) sigue la revisión hecha por Hershkovitz en el año 1983, con algunas modificaciones para las formas colombianas y centroamericanas (Defler, 2010). La profundización en las investigaciones ayudará a comprender la situación compleja de separación de especies en el género y lo indeterminado de su taxonomía.

*Aotus vociferans* de acuerdo a lo investigado por Descailleaux *et al* (1985), presenta dos cariotipos en poblaciones cuya distribución geográfica aún no está bien delimitada, siendo uno de ellos con 46 cromosomas y el otro con 48. En Perú, se distribuyen naturalmente cinco especies de *Aotus*: *A. miconax*, *Aotus azarae*: *A. nancymaae*; *A. nigriceps*, y *A. vociferans*, siendo *A. miconax* especie endémica (Pacheco *et al.*, 2009).

### 2. 3. MORFOLOGÍA

Las especies pertenecientes al infraorden Platyrrhini (i.e. entre ellas *Aotus vociferans*) se caracterizan por poseer orificios nasales redondeados u ovoides dirigidos lateralmente, permanentemente abiertos debido a un soporte cartilaginoso, y separados por un ancho septo internasal en la mayoría de especies, a excepción de *Aotus sp.* (Varela, 2005). Posee globos oculares de gran tamaño, que evidencian su comportamiento nocturno (Ankel-Simons, 2007). Presenta un peso promedio de 697,5 g, una longitud corporal de 17-24 cm y una longitud de cola de 22-42 cm

(Ankel-Simons, 2007; Defler, 2010). *Aotus vociferans* no posee dimorfismo sexual al igual que la mayoría de los géneros dentro de su familia (Defler, 2010).

La cabeza es de forma globular y la cara pequeña, con orejas escondidas casi en su totalidad debajo del pelaje (Ankel-Simons, 2007). Presenta rayas temporales cercanas que se unen detrás de la cabeza, rayas malares presentes o ausentes y dos manchas blancas sobre los ojos (Fig. 1) (Defler, 2010). El cuerpo de *Aotus vociferans* está cubierto en el dorso por un pelaje corto, lanudo y denso, de color grisáceo jaspeado en la parte externa de brazos y piernas, y de coloración marrón claro o amarilla en la parte ventral del cuerpo (Ford, 1994; Varela, 2005). En la zona interescapular presenta una cresta o espiral formada por un grupo de pelos distribuidos circularmente a manera de centrifuga. (Ankel-Simons, 2007). La fórmula dentaria de esta especie es  $2/2 - 1/1 - 3/3 - 3/3 = 36$  (diente superior/diente inferior; incisivos-caninos-molares-premolares), siendo la dentición de tipo heterodonte (Tirira, 2007).



Figura 1. Bigal River Conservation Project, 2011

De la misma manera, *Aotus vociferans* posee varios complejos glandulares cuya función está relacionada con la marcación territorial en ambos sexos (Baer, 1994). Una de las glándulas cuya actividad ha sido más reportada es aquella ubicada debajo de la base de la cola que secreta una

sustancia de coloración oscura y está cubierta por pelos especializados más gruesos que los que se encuentran en otras partes del cuerpo (Defler, 2010). Asimismo, se indica la presencia de áreas glandulares en la zona gular y en el pecho, siendo estas zonas utilizadas principalmente para el marcaje de territorio (Baer, 1994).

Dentro de las particularidades en la anatomía ocular de *Aotus sp.*, se pueden mencionar una casi inexistente fovea en la retina, el gran tamaño de la córnea (i.e. un tercio del globo ocular), ausencia de mácula lútea y tapetum lucidum (i.e. presente en prosimios nocturnos) y retina con un número reducido de conos en comparación con otros primates (Lucas *et al.*, 2003; Varela, 2005). Son considerados monocromáticos aunque algunos autores mencionan una visión de color, pero de menor agudeza que otros primates (Jacobs *et al.*, 1993; Dominy y Lucas, 2001; Varela, 2005). Sin embargo, esto no representa desventaja en sus hábitos nocturnos en tanto que son más veloces en localizar y seguir objetos móviles a bajos niveles de luz y poseen una mejor resolución espacial en ambientes oscuros, facilitando la captura de insectos y el movimiento a través de su hábitat arbóreo (Wright, 1994).

#### **2. 4. DISTRIBUCIÓN**

Actualmente esta especie se encuentra distribuida a lo largo de la mayor parte de la cuenca del río Amazonas, extendiéndose por el norte hasta el río Orinoco (Colombia), por el sur hasta el río Amazonas (Brasil y Perú), por el oeste hasta el río Marañón (Perú) y por el este hasta el río Negro (Brasil) (Ankel-Simons, 2007; Morales-Jiménez *et al.*, 2008) (Fig. 2). Sin embargo, algunos autores mencionan una distribución menos amplia de *A. vociferans* hacia el sur, ya que es probable que exista confusión con *A. nigriceps* (Ankel-Simons, 2007; Defler, 2010).

En Perú, *Aotus vociferans* se distribuye en las zonas cercanas a los ríos Tamboryacu y Santa María, ambos afluentes derechos del río Napo, el cual a su vez es afluente del río Amazonas (Aquino *et al.*, 1992). Asimismo se puede observar al norte de los ríos Marañón y Amazonas,

siendo el río Chinchipe y los Andes dos de las barreras hacia el oeste (Defler, 2010). Entre el río Pastaza y ambas márgenes del río Tigre se encuentra en simpatría con *A. nancymae*, no encontrándose hibridación genética (Pieczarka *et al.*, 1992; Aquino y Encarnación, 1988). Se encuentran en altitudes entre 84 y 1738 msnm en los departamentos de Loreto, Amazonas y Cajamarca, mientras otros autores también indican su presencia a los 3200 msnm ocupando hábitats como bosques primarios, bosques secundarios y bosques secos que reciben sólo 500 mm<sup>3</sup> de lluvia por año (Aquino y Encarnación, 1994; Morales-Jiménez *et al.*, 2008; Defler, 2010).

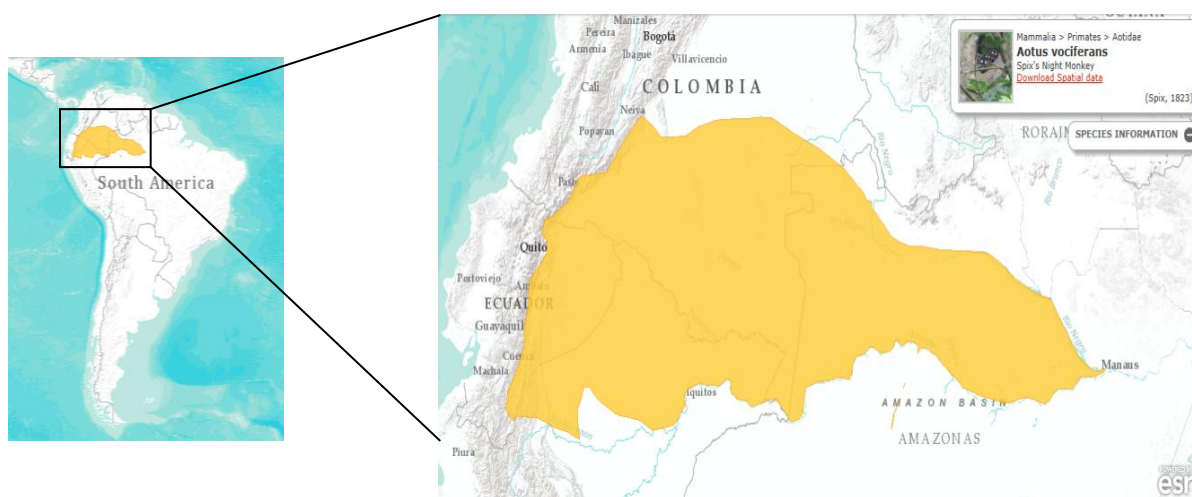


Figura 2. Distribución geográfica de *Aotus vociferans*. IUCN Red List, 2014

## 2. 5. COMPORTAMIENTO Y HÁBITOS ALIMENTICIOS

*Aotus vociferans* posee comportamiento sexual monógamo y se caracteriza por formar grupos familiares pequeños conformados por una pareja y su descendencia (Morales-Jiménez *et al.*, 2008). El cuidado de las crías es realizado por los padres, los cuales únicamente se separan de sus hijos para que éstos puedan ser amamantados por la madre (Ankel- Simons, 2007). Desplazándose

por territorios relativamente pequeños, el grupo familiar se comunica por medio de gran variedad de vocalizaciones, que a su vez también son utilizadas para la delimitación de territorios (Wright, 1994). Asimismo hacen uso del marcaje con olor y orina para establecimiento de jerarquías y territorialidad (Defler, 2010).

Durante el día, se puede encontrar a *Aotus vociferans* durmiendo en huecos de árboles ubicados de 6 a 10 metros de altura de la superficie (Defler, 2010). Su alimentación se basa principalmente en frutos, flores y néctares, hojas, insectos y posiblemente pequeñas aves (Ankel-Simons, 2007). Aquino y Encarnación (1988) y Aquino *et al.* (1992) reportan tamaños grupales de 2 a 5 individuos para varias localidades de la Amazonía, siendo 3 individuos lo más frecuente. Aquino y Encarnación (1988) reportan densidades de 33 (10 grupos por km<sup>2</sup>) y 7.9 (2.4 grupos por km<sup>2</sup>) individuos en bajiales y bosques de altura, respectivamente.

## **2. 6. ESTADO DE CONSERVACIÓN**

Actualmente *Aotus vociferans* se encuentra en la categoría Preocupación Menor de la Lista Roja de la IUCN, indicando que su población no se encuentra en peligro de extinción inmediato debido a su amplia distribución; sin embargo, si las escasas amenazas que tiene ésta especie en la actualidad empiezan a multiplicarse, la población podría verse afectada (Aquino y Encarnación, 1994; Tirira, 2007; Defler, 2010). Por su parte, está ubicada en el Apéndice II de la Convención sobre el Tráfico Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestre (CITES) (Pacheco y Cornejo, 2011). Las actividades que involucran a esta especie, y que podrían convertirse en amenazas son principalmente tres: caza (muy poco frecuente), destrucción de su hábitat y uso descontrolado en investigaciones biomédicas (Defler, 2010; Morales-Jiménez *et al.*, 2008; Aquino *et al.*, 1992).

## **2. 7. TERMINOLOGÍAS ANESTÉSICAS**

### **2. 7. 1. Anestesia**

Es denominada, como la eliminación de la sensación mediante la depresión reversible del sistema nervioso central. Los animales bajo anestesia general tienen respuestas motoras y sensitivas disminuidas (AVMA, 2013; Muir *et al.*, 2008). La anestesia general es definida como un estado en el cual el paciente reúne los componentes de la triada:

1. Inconciencia: Nula percepción o memoria de cualquier evento sensorial o motor.
2. Relajación muscular: Supresión de reflejos somáticos (e.g. reflejos propioceptivos), además de reflejos autónomos (e.g. respiratorios, termoreguladores).
3. Analgesia o anti-nocicepción: Prevenir o evitar la respuesta al dolor (Jones, 2007; Dugdale, 2010).

Ningún fármaco anestésico por sí solo es capaz de generar los tres efectos (“anestésico ideal”) de manera adecuada y suficiente, por lo que, no sería posible una anestesia segura ni confiable (Seymour y Duke-Novakovski, 2007; Dugdale, 2010). La combinación de diferentes agentes y la sinergia de sus efectos farmacológicos, proveen al animal de una anestesia balanceada, en la cual pueden utilizarse agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, opioides, agentes disociativos, entre otros (Sawyer, 2007; Flecknell, 2009). Al utilizar una combinación farmacológica se permite disminuir las dosis de cada agente anestésico y minimizar los efectos secundarios no deseados dependientes de las dosis aplicadas (Seymour y Duke-Novakovski, 2007; Longley, 2008).

### **2. 7. 2. Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad de un fármaco, aplicado a una dosis determinada, se refiere a la cantidad y velocidad a la cual éste puede llegar a la circulación sistémica (i.e. incluyendo su sitio de acción) de manera inalterada (Desmond, 2001; Maddison *et al.*, 2008). Su estimación se basa principalmente en tres parámetros farmacocinéticos: el área bajo la curva de concentración

plasmática en función del tiempo (ABC), la máxima concentración plasmática ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo al cual ésta se alcanza o tiempo de máxima concentración ( $T_{m\acute{a}x}$ ) (Florez *et al.*, 1997). Depende de los procesos de absorción, distribución y eliminación, pudiendo ser influenciada por la vía de administración (i.e. la administración endovenosa es la única con 100% de biodisponibilidad) y forma farmacéutica (i.e. soluciones hidrosolubles, soluciones liposolubles, sales) (Desmond, 2001; Brunton *et al.*, 2006).

### **2. 7. 3. Vida media**

Es el tiempo que le toma a la cantidad de fármaco en el cuerpo (i.e. concentración en plasma) en ser reducido al 50 % por el organismo (Maddison *et al.*, 2008). Se considera que el organismo es multicompartimental, de modo que la concentración de los fármacos en el plasma sigue un patrón de reducción multifactorial (Brunton *et al.*, 2006; Dugdale, 2010). Se utiliza para la estimación de los siguientes parámetros: duración de acción después de dosis única, tiempo necesario para alcanzar estabilidad con dosis múltiples (i.e. 3-5 vidas medias) y la frecuencia de dosis para evitar fluctuaciones marcadas en la concentración plasmática (Florez *et al.*, 1997; Maddison *et al.*, 2008).

### **2. 7. 4. Contención química**

El término contención química se refiere a la aplicación de agentes anestésicos a dosis bajas, que son menores a las requeridas para la producción de anestesia quirúrgica, llegando así a un estado de sedación suficiente para llevarse a cabo procedimientos de mediana a corta duración que no impliquen planos profundos de anestesia (Fahlman, 2008). Se realiza su aplicación en vez de la contención física, ya que permite minimizar el estrés, mayor facilidad de manejo y disminución de riesgos para el animal y personal (Fowler, 2008). En el trabajo con animales silvestres es frecuente su aplicación para diversos procedimientos en vida libre o cautiverio, tales como colocación de

chips o collares, toma de muestras de sangre, controles sanitarios y limpieza de heridas (Caulkett y Shury, 2007; Fowler, 2008).

### **2. 7. 5. Analgesia**

Es definido como la abolición o disminución temporal de la percepción del dolor (Hall *et al.*, 2001; Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008). El principal objetivo del suministro de agentes analgésicos es proveer al paciente la capacidad de tolerar los estímulos nociceptivos y minimizar en lo posible los efectos cardiovasculares y respiratorios del dolor (Sawyer, 2007; Dugdale, 2010). En el mecanismo efector están involucrados receptores tipo NMDA, opioides mu ( $\mu$ ), opioides kappa ( $\kappa$ ) y enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) (DeMarco y Pascoe, 2008; Longley, 2008). Éstas últimas son enzimas implicadas en la inflamación y en la transmisión espinal del dolor, siendo inhibidas por la acción de los AINES (Antiinflamatorios No Esteroideos), lográndose un efecto analgésico (Adams, 2001; Longley, 2008).

### **2. 7. 6. Dolor**

En 1974 la IASP (International Association for the Study of Pain) propuso su definición de dolor: “Una experiencia negativa de tipo sensitiva o emocional, asociada con daño tisular actual o potencial que incluye conductas visibles y/o audibles que pueden modificarse con el aprendizaje” (IASP, 2010; AVMA, 2013). Teniéndose en cuenta que la definición de la IASP se aplica en humanos, para animales específicamente se puede utilizar la definición propuesta por Molony y Kent (1997): “Una experiencia aversiva de tipo sensorial o emocional, que para el animal representa una sistema de aviso o alerta de miedo o daño a su integridad, frente a una lesión o una posible

amenaza para la integridad tisular; esto altera la fisiología y el comportamiento del animal con el fin de reducir o evitar aquel daño, reducir la recurrencia y promover la recuperación”.

### **2. 7. 7. Sedación**

Es un estado de depresión del SNC (Sistema Nervioso Central), estrechamente relacionado con la disminución del miedo y la aprehensión en los animales (Dugdale, 2010). Se puede presentar una considerable superposición en la acción de muchos agentes sedantes y una gran variación en sus efectos de acuerdo a la especie (Hall *et al.*, 2001; Flecknell, 2009). Los agentes utilizados con mayor frecuencia para este fin, cuyo efecto es directamente proporcional a la dosis, son: agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, benzodiacepinas y derivados fenotiazínicos (Derek, 2009; Muir *et al.*, 2008).

### **2. 7. 8. Antagonista**

Se define así a las drogas que interactúan con el receptor para inhibir la acción de un agonista sin iniciar un efecto por sí solo (Sawyer, 2007; Dugdale, 2010). Se clasifican en dos tipos de acuerdo al tipo de acción:

1. Competitivos: El agonista y el antagonista compiten por el mismo sitio de unión al receptor. Los efectos pueden revertirse mediante el aumento de la dosis del fármaco agonista, por lo tanto, este tipo de antagonistas actúan de forma reversible sobre un receptor (Maddison *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2008)

2. No competitivos: El antagonista no se une al mismo sitio que el agonista, sino en una zona relacionada con él y necesaria para que el agonista ejerza su acción. Los efectos no pueden ser revertidos completamente con el aumento de la dosis del agonista, debido a la unión irreversible del antagonista con su receptor o a la interacción del antagonista en un sitio fuera del receptor del agonista (Maddison *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2008).

## 2. 8. CONTENCIÓN FÍSICA EN PRIMATES

Una gran variedad de técnicas de contención física son consideradas seguras para el animal y el manipulador, incluyéndose las mallas y jaulas de compresión; sin embargo, toda manipulación es estresante para el animal y su duración debe ser siempre minimizada (Klein y Murray, 1995; Ølberg, 2007; Fowler, 2008). Para especies hasta 10 kg. pueden utilizarse mallas de aro, asegurándose la entrada por enroscamiento, cogiendo la cabeza a través de la malla y los brazos por detrás de la espalda (Baer, 1994; Fish *et al.*, 2008; Fowler, 2008). En el caso de especies más pequeñas (i.e. menores a 1 kg) se aplica contención manual directa, asegurando la cabeza con una de las manos, de tal manera que pueda extraerse el cuerpo y coger los miembros posteriores (Ølberg, 2007). El diámetro del aro y el tamaño de la malla son determinados por la especie que va ser capturada; los dedos y las manos se pueden enredar por si solas si la malla es muy larga, o podrían sacar la cabeza y extremidades si el tamaño del entrecruzado en la malla es muy amplio (Fowler, 2008; Popilskis *et al.*, 2008).

El manejo de la bioseguridad es de gran importancia en la manipulación de primates, por lo que se debe formular planes de acción que puedan ponerse en práctica en todo momento, incluyéndose controles de riesgos infecciosos, no infecciosos y físicos (Fish *et al.*, 2008; Fowler, 2008). Un gran número de agentes patógenos zoonóticos son encontrados en primates, entre los cuales se encuentran causantes de enfermedades virales (e.g. rabia, herpes B, fiebre amarilla), bacterianas (e.g. tuberculosis, leptospirosis), parasitarias (e.g. estrongiloidiasis, shigelosis) y protozoarias (e.g. leishmaniasis, toxoplasmosis) (Fish *et al.*, 2008; Monsalve *et al.*, 2009; Assunção *et al.*, 2010; Montes *et al.*, 2011). El personal en contacto con los animales debe estar capacitado para tal fin y poseer experiencia en el trabajo con primates, así como también debe llevar en todo momento una vestimenta de protección que incluya guantes, mascarilla y lentes protectores (Popilskis *et al.*, 2008).

## 2. 9. CONTENCIÓN QUÍMICA EN PRIMATES

A través de los años se ha venido realizando diversos trabajos en primates, abarcando diversos campos de estudio e investigación (i.e. etología, biomedicina, medicina de la conservación) (Fish *et al.*, 2008). Para estos fines, ha sido necesaria la implementación de métodos de contención química seguros y confiables que permitan un adecuado manejo de los animales, minimizando el estrés y disminuyendo riesgos de accidentes (Fowler, 2008). Tanto en vida libre como en cautiverio es necesario la aplicación de protocolos de contención química reversibles para diversos procedimientos (e.g. controles sanitarios, toma de muestras, identificación) de manera que el animal pueda recuperar su comportamiento normal de manera rápida tras la culminación del trabajo (Ølberg, 2007; Lee *et al.*, 2010).

Al seleccionar protocolos de contención química o anestesia para primates se debe considerar la gran diversidad del orden Primates (Fowler, 2008). El amplio rango de tamaño corporal y peso en primates juega un importante rol en la selección del anestésico apropiado, método de administración (e.g. manual, remoto) y la dosis de la droga (Bakker *et al.*, 2013). La extrapolación de dosis entre especies puede ser peligrosa (e.g. la dosis anestésica de Alfaxolona-alfadoxona en *Macaca mulatta* es letal en *Saimiri sciureus*) (Popilskis *et al.*, 2008). También son importantes el estado de salud del paciente, duración del procedimiento, edad y género, ya que la capacidad para metabolizar una droga puede ser mucho menor en un neonato o geronte, comparado con un adulto o juvenil (Shury, 2007; Fish *et al.*, 2008). En la mayoría de los casos de contención química, la evaluación pre anestésica del estado de salud en animales silvestres de vida libre o cautiverio es realizada exclusivamente mediante observación sin tener oportunidad de realizar un examen manual (Ølberg, 2007).

Diversos tipos de agentes anestésicos son utilizados en primates, siendo mayormente aplicadas las combinaciones de agentes disociativos/ agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y agentes

disociativos/benzodiacepinas (Gozalo, 1985; Lee *et al.*, 2010; Vinueza, 2012; Bakker *et al.*, 2013). Cada fármaco ejerce un efecto farmacológico en el animal y éstos pueden responder de diferentes maneras a la anestesia, viéndose alterados en mayor o menor magnitud sus parámetros fisiológicos (Hall *et al.*, 2001; Fahlman, 2008; Longley, 2008). Sin embargo, la información de protocolos de contención química reversible en *Aotus sp.* es muy escasa (Baer, 1994). Se conoce el estudio de Gozalo (1985), quien reportó el uso de ketamina y xilacina en *Aotus vociferans*, así como los aspectos clínicos de su asociación.

## **2.10. FARMACOLOGÍA DE LAS CONTENCIÓNES QUIMICAS EN PRIMATES**

Muchos reportes científicos describen la anestesia en primates; sin embargo, pocos son los estudios que evalúan los efectos fisiológicos cardiorrespiratorios de los fármacos utilizados (Lee *et al.*, 2010; Vinueza, 2012; Bakker *et al.*, 2013). Generalmente se utilizan combinaciones farmacológicas, que incluyen un anestésico disociativo solo o en combinación con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, opioides o agentes benzodiacepínicos (Grimm y Lamont, 2007; Ølberg, 2007).

### **2. 10. 1. Agentes disociativos**

El término “anestesia disociativa” se originó a partir del uso de la ketamina en humanos, donde se observó que producía un estado de disociación o indiferencia respecto a su entorno; en algunos casos puede compararse esa condición con un estado cataléptico (Sumano y Ocampo, 2006; Maddison *et al.*, 2008;). Los agentes disociativos pertenecen a la familia de las ciclohexilaminas, en la cual se incluyen a la fenciclidina, ketamina y tiletamina (Wanamaker y Lockett, 2009). La fenciclidina era usada en los años 60's pero debido a los marcados efectos secundarios se retiró del mercado, y actualmente ketamina y tiletamina son las más utilizadas (Maddison *et al.*, 2008).

La mayor parte de combinaciones anestésicas para primates contiene ketamina, el cual tiene un gran margen de seguridad cuando es utilizada en estas especies, produciendo también un buen nivel de analgesia somática y la pérdida de la función sensorial (Ølberg, 2007; Longley, 2008; Maddison *et al.*, 2008). La ketamina por sí sola puede producir suficiente inmovilización para una manipulación o examen clínico; sin embargo la relajación muscular producida es pobre (Seymour and Duke, 2007; Fish *et al.*, 2008). En los protocolos de contención química en primates pequeños, suele combinarse ketamina con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (e.g. xilacina, medetomidina) o benzodiazepinas (e.g. midazolam, diazepam) (Maddison *et al.*, 2008; Wanamaker y Lockett, 2009); ya que el uso de estas combinaciones permite utilizar menores dosis de agentes disociativos, reduciendo los efectos secundarios y el tiempo de recuperación (Longley, 2008).

#### **a. Ketamina**

Se denomina químicamente como 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona (Adams, 2001), y posee una fórmula condensada que es C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO (Sumano, 2006). La ketamina fue introducida por primera vez en el año 1965 en medicina humana, y posteriormente en el año 1970 ingresó a la medicina veterinaria para su uso en gatos (Adams, 2001). Años más tarde, se aprobó su uso en primates y otras especies (Amundson, 2005). Es un agente muy versátil, ya que puede ser administrado vía endovenosa o vía intramuscular; aunque se conoce que puede producir irritación en la zona de aplicación intramuscular debido al pH 3.5 de la preparación acuosa (Adams, 2001; Amundson, 2005).

#### **b. Farmacodinámica**

La ketamina no posee un efecto directo sobre receptores GABA, de tal forma que no puede producir un estado de anestesia real, sino un estado de disociación del medio (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008). Este estado de disociación es inducido por antagonismo no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que regulan el calcio en el SNC (Botana *et al.*, 2002; Riedesel, 2008). Se considera que su efecto es alcanzado mediante la interrupción de la transmisión ascendente de la parte inconsciente a la parte conciente del cerebro (i.e. sistema tálamo-cortical y activador reticular), más que por una depresión generalizada de los centros cerebrales (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006). De esta manera, la ketamina inhibe la acción polisináptica de los neurotransmisores excitatorios acetilcolina y l-glutamato en la médula espinal, y la posterior transmisión de señales nerviosas (Riedesel, 2008).

El receptor NMDA (Fig. 3) posee un canal de ion calcio, y por regulación de la entrada del mismo se pueden amplificar o inhibir las señales excitatorias; la ketamina actúa a este nivel bloqueando los canales y por lo tanto evitando el pasaje del calcio al interior de las células (Maddison *et al.*, 2008). La analgesia de tipo somática producida por los agentes disociativos, es inducida al menos en parte, por receptores opiáceos tipo sigma; sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de acción específico (Adams, 2001; Botana *et al.*, 2002). Como antagonista del receptor NMDA, la ketamina puede revertir la sensibilidad al dolor que frecuentemente acompaña los traumas o heridas (Riedesel, 2008; Dugdale, 2010). En dosis subanestésicas puede ser beneficioso en animales con dolor, especialmente cuando son combinados con analgésicos convencionales como opioides o AINES (Maddison *et al.*, 2008).

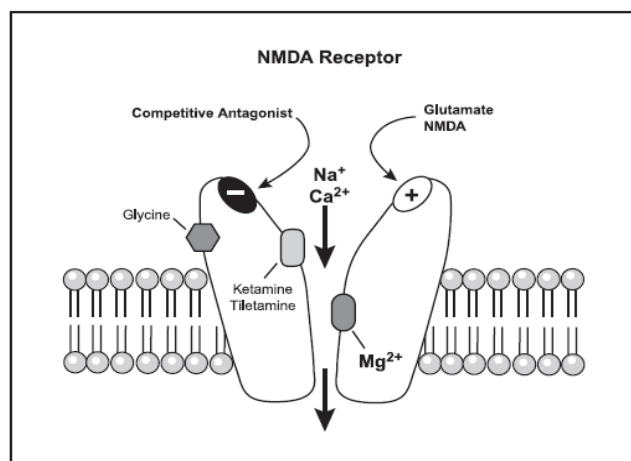


Figura 3. Esquema de receptor NMDA y sitio de unión de ketamina. Fuente: Florez *et al.*.  
(1997)

### **c. Farmacocinética**

La ketamina es metabolizada vía hepática por el citocromo P450, principalmente por mecanismos de dimetilación e hidroxilación del anillo ciclohexanona que posee en su estructura química (Dugdale, 2010), produciendo metabolitos (e.g. norketamina) con actividad anestésica (Riedesel, 2008). Se distribuye de manera rápida por todo el organismo, teniendo más afinidad por el tejido adiposo, hígado, pulmón y cerebro (Sumano y Ocampo, 2006). Los metabolitos y una pequeña cantidad de ketamina sin metabolizar, son posteriormente excretados por la orina, siendo su vida media en gatos, becerros y caballo de aproximadamente 1 hora (Riedesel, 2008). Una vez en sangre, su unión a proteínas plasmáticas es de 50% en el caballo, 53 % en el perro y 37 % en el gato, cuya efectividad es menor en pH menor a 7.4 (Adams, 2001).

### **d. Efectos Generales**

La aplicación intramuscular de ketamina, produce los primeros signos de sedación dentro de los 5 minutos tras su aplicación, produciendo una inmovilización segura (Maddison *et al.*, 2008). La falta de un antagonista específico, puede convertirse en una desventaja cuando se realizan procedimientos que presenten complicaciones o se tenga sobredosis accidental; sin embargo, posee un margen de seguridad muy amplio en todas las especies (Ølberg, 2007). Tras su aplicación se puede observar un mantenimiento de los ojos abiertos, reflejo palpebral y laríngeo, al igual que movimientos musculares y contracciones corporales que pueden ser de mucha importancia en la manipulación de animales que presentan agentes infecciosos zoonóticos (Maddison *et al.*, 2008; Lee

*et al.* 2010). Estos movimientos corporales excesivos representan un alto riesgo para el personal cuando se desarrollan ciertas actividades como la prueba de tuberculosis o cuando se monitorean animales durante un procedimiento quirúrgico (Lee *et al.*, 2010).

Se considera que la ketamina produce una buena analgesia de tipo somática, siendo muy poco efectiva en la analgesia visceral (Ølberg, 2007; Posner, 2007). En algunos casos se pueden observar movimientos espontáneos, que generalmente no están relacionados con estímulos dolorosos, sino con efectos propios del fármaco (Muir, 2008; Wanamaker Lockett, 2009). En algunas especies, incluyendo los primates, el reflejo de parpadeo se pierde por periodos prolongados, por esta razón se debe aplicar ungüentos oftálmicos sobre ambos ojos para evitar el secado de las córneas y el desarrollo de úlceras sobre éstas (Flecknell, 2009, Wanamaker y Lockett, 2009).

La ketamina incrementa el flujo sanguíneo cerebral, produciendo un aumento de la presión intracraneal; sin embargo, la combinación con una benzodiacepina disminuye éste efecto (Maddison *et al.*, 2008). Asimismo, produce un aumento de la frecuencia cardiaca y presión sanguínea, presentándose una mínima depresión cardiovascular, que lo hace de segura administración en pacientes cardiopatas (Adams, 2001; Dugdale, 2010). Además se produce depresión respiratoria transitoria e hipoxia, cuya severidad es dependiente de la dosis administrada de ketamina y la combinación con otros sedantes o agentes anestésicos (Maddison *et al.*, 2008). También se produce hipersalivación y aumento de secreciones bronquiales, que pueden ser controladas con el uso de atropina, pero hay un riesgo de desarrollo de taquicardia (Wanamaker y Lockett, 2009).

#### **e. Usos clínicos**

La ketamina puede aplicarse en combinación con agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos como la xilacina, cuya adición puede proveer sedación, relajación muscular y buena analgesia (Muir, 2008). Fish *et al.* (2008) utilizó ketamina (7 mg/kg) y xilacina (0.6 mg/kg) en *Macaca mulatta*, alcanzando

un grado de anestesia con el que pudo realizarse punción espinal lumbar, inserción de catéteres urinarios y tatuajes. De la misma manera, la combinación de ketamina (5.25 mg/kg) y xilacina (0.45 mg/kg) produjo mejor analgesia, anestesia y relajación muscular en *Macaca rhesus*, en comparación con ketamina sola. Asimismo se observó una mayor rapidez en la recuperación de los animales inmovilizados con ketamina y xilacina, que estuvieron alertas y con coordinación a los pocos minutos después de finalizada la contención química (Adams, 2001; Ølberg, 2007).

Otra combinación posible es la que se puede dar con benzodiazepinas como el midazolam, que a comparación del diazepam, posee una mejor absorción por vía intramuscular, mayor efecto de sedación y una vida media más corta (Du Plooy *et al.*, 1998; Fish *et al.*, 2008). En individuos de *Macaca mulatta* en edad juvenil, se produjo una completa inmovilización durante una tomografía, utilizando un bolo inicial de ketamina (15 mg/kg IM), bolo de midazolam (0.05-0.15 mg/kg IV) e infusión de ketamina (12 mg/kg/h) (Fish *et al.*, 2008). En *Aotus trivirgatus*, Ølberg (2007) menciona la utilización de ketamina a dosis de 10 a 25 mg/kg para contención química y anestesia quirúrgica, mientras que Cracknell (2006) sugiere dosis de 10 a 15 mg/kg para todas las especies de primates de Nuevo Mundo. Una ventaja significativa de la ketamina es su alto índice terapéutico, tal es así que ha sido utilizado como agente anestésico único en dosis de 10 a 100 mg/kg en algunas especies, reportándose como una droga segura y confiable (Ølberg, 2007; Muir, 2008).

## **2. 10. 2. Agonistas $\alpha_2$ adrenérgicos**

Los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos han sido utilizados en el campo de la medicina veterinaria desde la década de los 60, aplicándose en muchas especies de animales, por sus efectos de sedación, analgesia y relajación muscular (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006; Maddison *et al.*, 2008). Los agentes  $\alpha_2$  adrenérgicos más utilizados son xilacina y medetomidina, que inicialmente fueron empleados en caninos y felinos, pero actualmente también son aplicados en otras especies incluyendo primates (Wanamaker y Lockett, 2009).

### a. Xilacina

Su nombre químico es 2-(2,6-xilidino)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiacina hidrocloreuro y fue sintetizado por primera vez en el año 1962 (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006). Es un compuesto no narcótico de acción sedante, analgésica y relajante muscular. La actividad sedante y analgésica se relacionan con la depresión del sistema nervioso central, mientras que la relajación muscular se basa principalmente en la inhibición de la transmisión de impulsos nerviosos a nivel neuronal (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008).

### b. Farmacodinámica

La xilacina es un potente agonista  $\alpha_2$  adrenérgicos, que actúa sobre el sistema nervioso central activando y estimulando los receptores adrenérgicos tipo  $\alpha_2$  que se encuentran central y periféricamente en sitios pre y postsinápticos (Fig. 4) (Sawyer, 2007; Dugdale, 2010). La activación de receptores  $\alpha_2$  presinápticos produce una disminución en la liberación de norepinefrina e inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos, ejecutando una acción simpaticolítica (Adams, 2001; Sawyer, 2007). Por su parte, la unión a receptores  $\alpha_2$  postsinápticos desencadena una respuesta similar a la que se produce por estimulación de los receptores  $\alpha_1$  (Sumano y Ocampo, 2006; Maddison *et al.*, 2008).

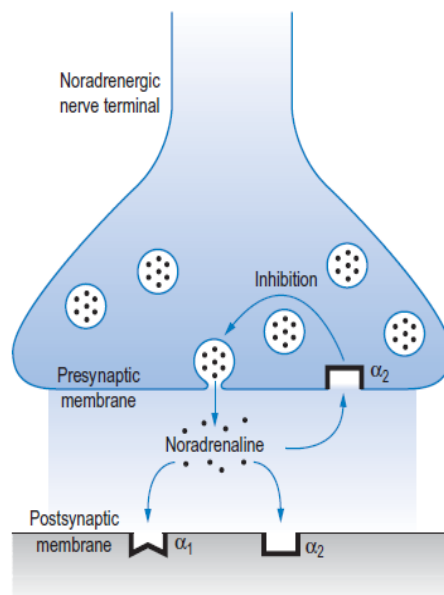


Figura 4. Esquema de receptores  $\alpha_2$  pre y post sinápticos. Fuente: Maddison (2008)

Los lugares de acción de la xilacina, los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , pertenecen al grupo de receptores de membrana que están acoplados a una proteína G y se unen al sistema AMPc como segundo mensajero (Dugdale, 2010). De esta manera, la activación del receptor  $\alpha_2$  inhibe la adenilciclase y por lo tanto se reduce el AMPc (Adams, 2001). Asimismo, se da la apertura de canales de potasio y la reducción de entrada de calcio a la célula postsináptica (Maddison *et al.*, 2008). Se han identificado tres subtipos de adrenoceptores tipo  $\alpha_2$ : receptores  $\alpha_{2a}$  (relacionados con sedación, analgesia e hipotensión), receptores  $\alpha_{2b}$  (relacionados con vasoconstricción y analgesia) y receptores  $\alpha_{2c}$  (relacionados con hipertensión y analgesia) (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008).

La sedación producida se debe a la acción en el locus cerúleo, región en el tallo cerebral a través de la cual se transmiten impulsos hacia el prosencéfalo y sistema límbico, presentando una relación estrecha con el miedo y el estrés (Maddison *et al.*, 2008). La ansiolisis se produce por supresión de la actividad en el Sistema Activador Reticular, participante en el control del ciclo sueño-vigilia, control de la sensibilidad somática y visceral, y control de la actividad de la musculatura estriada (Adams, 2001; Dugdale, 2010).

### **c. Farmacocinética**

La absorción de xilacina tras su aplicación vía intramuscular es rápida, pero se observa que en perros se da una biodisponibilidad de 52-90% (Sumano y Ocampo, 2006). Puede ser administrada vía intramuscular o endovenosa, alcanzando su mayor efecto dentro de los 3 a 5

minutos tras la aplicación endovenosa y 10 a 20 minutos tras la aplicación intramuscular (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008). El metabolismo se realiza por vía hepática mediante monooxigenasas, produciéndose metabolitos hidroxilados que deben experimentar transformaciones previas para ser excretados por la orina (Wanamaker y Lockett, 2009). La vida media en perros es de 30 minutos - 1.6 horas, mientras que la analgesia puede durar 30 minutos y la sedación 40 minutos - 1 hora (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006).

#### **d. Efectos generales**

La mayor parte de los estudios hechos sobre xilacina se han llevado a cabo en caninos (Maddison *et al.*, 2008), encontrándose pocos estudios hechos en primates que muestren una evaluación de los efectos cardiopulmonares (Ølberg, 2007). En muchas especies la administración de xilacina por vía intramuscular o endovenosa produce un efecto transitorio de vasoconstricción y aumento de presión arterial, seguido de un periodo largo de vasodilatación, hipotensión y bradicardia como respuesta refleja (Adams, 2001). La acción sobre receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  postsinápticos produce vasoconstricción periférica; mientras que, la acción sobre  $\alpha_2$  pre sinápticos centrales y periféricos produce vasodilatación mediante la disminución de la liberación de norepinefrina (Longley, 2008). De ésta manera, conociéndose el efecto hipotensor de la xilacina, se debe evitar su uso combinado con otras drogas que también presenten efectos sobre la presión arterial como los agentes fenotiazínicos (Capuano *et al.*, 1999; Adams, 2001).

En especies domésticas, el volumen minuto tiende a disminuir como consecuencia de la baja frecuencia respiratoria, mientras que gran proporción de pacientes puede presentar también disminución de la presión parcial de oxígeno y cianosis (Maddison *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). La xilacina deprime la motilidad gastrointestinal, prolonga el tiempo de tránsito y produce emesis;

siendo estos efectos parasimpaticomiméticos atribuidos a la disminución de la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas colinérgicas que inervan el tracto gastrointestinal (Longley, 2008).

También se observa un efecto sobre el centro termorregulador, que puede llevar al paciente al desarrollo de hipotermia o hipertermia, dependiente de la temperatura del medio ambiente en el que se encuentra (Ølberg, 2007; Longley, 2008). Sin embargo, en la mayoría de especies es predominante el hallazgo de hipotermia por mediación del sistema nervioso central (Maddison *et al.*, 2008). A nivel del sistema urinario, se produce un incremento del volumen de orina por disminución de la liberación de la hormona ADH (Adams, 2001). Mientras que en sangre se puede observar hiperglucemia, por acción de la xilacina sobre receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos a nivel de islotes de Langerhans (i.e. estímulo simpático) y la posterior disminución en la liberación de insulina (Adams, 2001; Hill *et al.*, 2006; Maddison *et al.*, 2008).

#### **e. Usos clínicos**

En primates de Nuevo Mundo se han utilizado combinaciones de ketamina a 10 mg/kg y xilacina 0.5 mg/kg, produciéndose un buen estado de relajación muscular pero con la posterior complicación de vómitos durante la inducción (Fish *et al.*, 2008). En macacos Rhesus (*Macaca mulatta*), la combinación de 2.5 mg/kg de ketamina y 0.25 mg/kg de xilacina, fue la mínima efectiva para la producción de una sedación ligera; encontrándose un amplio margen de seguridad, aunque la xilacina redujo marcadamente las habilidades termorreguladoras (Ølberg, 2007). Por su parte, Adams (2001) mencionó la administración de xilacina para primates en dosis de 2 a 5 mg/kg para la realización de inmobilizaciones químicas.

### **2. 10. 3. Derivados benzodiazepínicos**

En el año 1963, una de las primeras benzodiazepinas introducidas al mercado fue el diazepam, que inicialmente fue utilizada en humanos; y posteriormente fueron introduciéndose el midazolam, lorazepam y zolazepam para su uso en humanos y animales (Muir, 2008; Riviere y Papich, 2009). Todas las benzodiazepinas presentan un anillo bencénico fusionado a un anillo diazepínico; mientras que parte de su metabolismo comprende la sustitución de un grupo nitro o halógeno en la séptima posición de la estructura benzodiazepínica (Riviere y Papich, 2009). Los principales efectos de los benzodiazepínicos incluyen sedación, ansiolisis, capacidad anticonvulsiva, relajación muscular y amnesia; teniendo pocos efectos secundarios y un alto índice terapéutico (Ølberg, 2007)

#### **a. Clorhidrato de midazolam**

Siendo sintetizada por primera vez en el año 1976, midazolam es una benzodiazepina con propiedades farmacológicas y químicas estructurales similares a las presentadas por diazepam (Adams, 2001). Posee una fórmula química cuya descripción es 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1- metil - 4 *H* -imidazo (1,5 –  $\alpha$ )(1,4) benzodiazepina (Maddison *et al.*, 2008). A diferencia del diazepam, que es relativamente insoluble en agua, el midazolam es un polvo cristalino con alta capacidad de hidrosolubilidad y mayor potencia de efecto (i.e. 3-4 veces mayor) (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006).

#### **b. Farmacodinámica**

El midazolam ejerce muchos de sus efectos farmacológicos potenciando la actividad del neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, glicina), mediante la apertura de los canales de cloruro con la posterior hiperpolarización de las membranas (Ølberg, 2007). Asimismo, produce sus efectos combinándose con los receptores benzodiazepínicos del sistema nervioso central (BZ<sub>1</sub>, BZ<sub>2</sub>) e incrementando la frecuencia de aperturas de los

mencionados canales de cloruro (Adams, 2001; Muir *et al.*, 2008). Además, pueden deprimir el reingreso de serotonina y la norepinefrina en las membranas, capacidad que también es compartida con los barbitúricos (Sumano y Ocampo, 2006).

Basándose en investigaciones electrofisiológicas, se ha determinado que los efectos de hipnosis, sedación, ansiolisis, capacidad anticonvulsiva y relajación muscular del midazolam, son producidos por intensificación de la acción del neurotransmisor GABA sobre su receptor GABA tipo A (Fig. 5), el cual está unido a glicoproteínas y presenta similitud con los receptores nicotínicos de glicina y acetilcolina (Longley, 2008). Asimismo, también se ha observado que la acción ejercida sobre el sistema límbico, hipotálamo y corteza cerebral, puede ser responsable de la inducción de los efectos de relajación muscular, sedación leve y anticonvulsivo (Maddison *et al.*, 2008). Los receptores están presentes exclusivamente en el SNC y localizados en las membranas neuronales; siendo identificados por lo menos dos receptores: BZ<sub>1</sub> ubicado principalmente en el cerebelo y BZ<sub>2</sub> ubicado en el hipocampo (Adams, 2001; Brunton *et al.*, 2006).

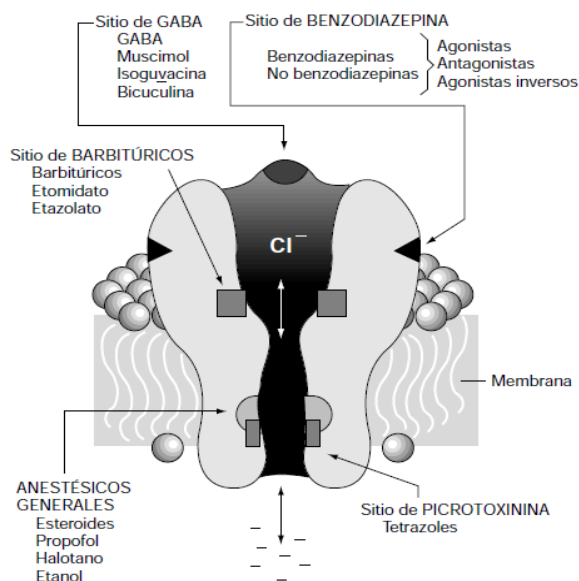


Figura 5. Esquema de receptor GABA y sitio de unión de midazolam. Fuente: Florez *et al* (1997)

### c. Farmacocinética

El metabolismo del midazolam se lleva a cabo en el hígado, incluyéndose diversas vías metabólicas como oxidación microsómica, dimetilación, hidroxilación y conjugación con glucurónido (Hall *et al.*, 2001; Maddison *et al.*, 2008). Entre sus metabolitos se encuentra el hidroximidazolam que posee relativa inactividad farmacológica (Maddison *et al.*, 2008). Después de la administración vía oral en perros, se observó que su biodisponibilidad fue de 89-91%, presentándose una absorción rápida y total (Sumano y Ocampo, 2006). A nivel sanguíneo, se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (94-97%), pudiendo atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica (Fish *et al.*, 2008). La eliminación corporal es llevada a cabo por orina y heces luego del metabolismo hepático (Muir *et al.*, 2008)

#### **d. Efectos generales**

El midazolam es clasificado primariamente como un agente ansiolítico, aunque a dosis mayores puede llegar a producir sedación leve e hipnosis (Ølberg, 2007). En algunos individuos, se ha observado que su utilización no produce una sedación segura y la aplicación individual puede producir incluso un incremento en la excitación (Maddison *et al.*, 2008). Sin embargo, en animales jóvenes, gerontes o enfermos se produce una sedación efectiva, siendo una de las mejores alternativas en grupos de alto riesgo debido a la relativa carencia de efectos secundarios negativos (Maddison *et al.*, 2008; Muir *et al.*, 2008; Riviere y Papich, 2009). Se ha reportado bradicardia e hipotensión después de la administración endovenosa rápida; así como una ligera depresión en la frecuencia respiratoria y volumen respiratorio (Muir *et al.*, 2008).

#### **e. Usos clínicos**

Los agentes benzodiazepínicos se utilizan en combinación con agentes disociativos, para producir un efecto de anestesia general, aplicándose las dosis correctas de acuerdo a la diferencia de especies (Maddison *et al.*, 2008). El efecto anticonvulsivo y miorrelajante de las benzodiazepinas

contrarresta algunos de los efectos no deseables de los agentes disociativos, de esta manera se reduce el tono muscular y se disminuye la incidencia de convulsiones (Riviere y Papich, 2009). Produce una leve depresión respiratoria, que con la adición de otros agentes anestésicos como agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos o fenotiazínicos, puede tornarse significativa y producir efectos respiratorios marcados (Ølberg, 2007).

Se caracteriza por producir una depresión en la concentración mínima alveolar a nivel respiratorio dependiente de la dosis utilizada, pudiendo ser mayor si se usa en combinación con otros anestésicos inyectables o inhalatorios (Ølberg, 2007; Muir *et al.*, 2008). Se ha observado que la aplicación de midazolam en una dosis de 0.1 a 0.5 mg/kg por vía intramuscular o endovenosa, produce sedación en primates que permitiendo la disminución de estrés en el animal (Longley, 2008). Asimismo, en primates con un peso corporal menor a 1 kg, se ha utilizado la combinación de ketamina con midazolam a dosis de 15 mg/kg y 0.05-0.09 mg/kg, respectivamente; mientras que en primates con un peso corporal mayor a 1 kg la dosis de ketamina fue de 15 mg/kg y la de midazolam de 0.05-0.15 mg/kg (Fish *et al.*, 2008).

#### **2. 10. 4. Antagonistas $\alpha_2$ adrenérgicos**

Los antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos son utilizados para revertir el efecto producido por los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos permitiendo una recuperación más rápida (Brunton *et al.*, 2006). Sin embargo, no todas las propiedades pueden ser revertidas de la misma manera y puede ser necesario dosis más altas para revertir completamente los efectos cardiopulmonares producidos (Maddison *et al.*, 2008). En primates se puede utilizar atipamezol, yohimbina o tolazolina, siendo atipamezol el antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico más específico (Ølberg, 2007).

##### **a. Yohimbina**

Se describe químicamente como 17- hidroxiyohimban – 16 – ácido carboxílico metil éster, y principalmente posee una selectividad 60 veces mayor por los receptores  $\alpha_2$  que por receptores  $\alpha_1$  (Adams, 2001). Se caracteriza por ser un alcaloide indolalquilamina con propiedades termolábiles y fotosensibles (Sumano y Ocampo, 2006).

#### **b. Farmacodinámica**

La yohimbina posee la capacidad de antagonizar la depresión mediada por los receptores adrenérgicos y estimula la liberación de norepinefrina y/o otros neurotransmisores excitatorios (Adams, 2001). Se ha observado que a altas concentraciones, la yohimbina puede interactuar con receptores de serotonina y dopamina, mientras que a concentraciones muy altas puede llegar a tener un efecto anestésico local no específico (Tranquilli *et al.*, 2007).

#### **c. Farmacocinética**

La farmacocinética de la yohimbina ha sido descrita en perros, caballos y bovinos, pero no en primates, observándose que la depuración en perros es de 30 ml/min/kg y la vida media de 104 minutos (Sumano y Ocampo, 2006; Tranquilli *et al.*, 2007).

#### **d. Efectos generales**

Se ha observado que la aplicación individual de yohimbina tiene la capacidad de producir un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como también estimulación del SNC y tener efectos anti-diuréticos e hiperinsulinémicos (Sumano y Ocampo, 2006). En algunas especies se han documentado efectos adversos transitorios después de la administración de yohimbina, que incluyen aprehensión o excitación, temblores musculares y en algunos casos hipersalivación y vómitos (Maddison *et al.*, 2008). La estimulación del sistema nervioso central, puede generar una

sensibilización del animal y aumento de la sensación de dolor; así como también se ha observado un aumento en la frecuencia respiratoria y la carencia en el antagonismo de los efectos de las catecolaminas sobre el corazón (Riviere y Papich, 2009).

#### **e. Usos clínicos**

En estudios realizados en perros a los que se administró yohimbina a dosis 0.1 mg/kg vía intramuscular o endovenosa, se observó la reversión de los efectos sedativos y cardiovasculares de la xilacina de manera segura y rápida (Tranquilli *et al.*, 2007). De forma similar, Tranquilli *et al.* (2007) mencionan el uso de yohimbina en venados cola blanca (*Odocoileus virginianus*) a dosis de 0.3 mg/kg, reportando la reversión general de la mayoría de los efectos producidos por el agente agonista  $\alpha_2$  adrenérgico. De acuerdo a Ølberg (2007) la dosis de yohimbina a utilizarse en primates es de 0.125 – 0.25 mg/kg, mientras que Tranquilli *et al.* (2007) menciona el uso de una proporción de 10:1 de agonista: antagonista en perros y venados cola blanca.

### **2. 10. 5. ANTAGONISTAS DE DERIVADOS BENZODIAZEPINICOS**

Se consideran drogas muy selectivas y con mucha afinidad por los receptores de los derivados benzodiazepínicos, siendo flumazenil y sarmazenil dos representantes utilizados en medicina veterinaria (Tranquilli *et al.*, 2007; Flecknell, 2009). Utilizados primariamente para la reversión de los efectos sedantes y miorrelajantes producidos por las benzodiazepinas (Sumano y Ocampo, 2006; Ølberg, 2007; Maddison *et al.*, 2008).

#### **a. Flumazenil**

Su fórmula química es etil – 8 – fluoro – 5, 6 – dihidro – 5 – metil – 6 – oxo – 4H – imidazolo – (1,5 –  $\alpha$ ) benzodiazepina – 3 – carboxilato (Tranquilli *et al.*, 2007). Es un antagonista

competitivo que revierte los efectos sedativos y amnésicos producidos por las benzodiazepinas; sin embargo, actualmente se encuentra poca información sobre el uso de flumazenil en primates y sus efectos deben ser extrapolados de su uso en humanos (Ølberg, 2007).

### **b. Farmacocinética**

Se ha descrito una fuerte afinidad en la unión a receptores GABA<sub>A</sub> produciendo un bloqueo de los efectos producidos por las benzodiazepinas; sin embargo no tienen actividad intrínseca por lo que no posee efectos secundarios en el animal (Tranquilli *et al.*, 2007). Además, los antagonistas benzodiazepínicos no poseen la capacidad de revertir los efectos de las drogas anestésicas como barbitúricos, los cuales también se unen al complejo receptor GABA<sub>A</sub> (Longley, 2008; Riviere y Papich, 2009).

### **c. Farmacodinámica**

Después de la administración endovenosa, el flumazenil se distribuye rápidamente por el organismo, teniendo una vida media de una hora, por lo cual puede ser necesario repetidas aplicaciones (Maddison *et al.*, 2008; Ølberg, 2007). Presenta una ligación proteica de 40-50% (i.e. principalmente a albumina) (Riviere y Papich, 2009). Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado, y los primeros metabolitos producidos son inactivos (Sumano y Ocampo, 2006; Tranquilli *et al.*, 2007). Por su parte, la administración vía sublingual, ha mostrado ser tan efectiva como la aplicación vía intramuscular (Riviere y Papich, 2009).

### **d. Efectos generales**

Flumazenil es usado para revertir los efectos de relajación muscular y sedación provocados por agentes benzodiazepínicos en mamíferos (Tranquilli *et al.*, 2007). Su uso en chimpancés (*Pan troglodytes*), produjo de forma transitoria un incremento en el estado alerta pero no mejoró la velocidad o calidad en la recuperación (Ølberg, 2007). A pesar de la mínima actividad intrínseca de flumazenil, su administración puede facilitar el desarrollo de convulsiones en animales con predisposición, por lo que no deben utilizarse en pacientes que reciben tratamiento crónico con benzodiazepinas como es el caso de animales epilépticos (Sumano y Ocampo, 2006). Asimismo, se ha observado que flumazenil posee mínimos efectos cardiacos y respiratorios (Tranquilli *et al.*, 2007).

#### **e. Usos clínicos**

Se ha descrito que flumazenil puede ser utilizado en combinación con antagonistas opioides para revertir la sedación producida por el uso de benzodiazepina/opioide (Tranquilli *et al.*, 2007). En perros, una dosis de flumazenil de 0.075-0.1 mg/kg revirtió de forma efectiva una sobredosis de midazolam de 1 mg/kg; mientras que, algunos autores han sugerido que se requiere una parte de Flumazenil para revertir 13 partes de Midazolam (Maddison *et al.*, 2008). Por su parte, Ølberg (2007) propone una dosis de flumazenil de 0.02 – 0.1 mg/kg vía endovenosa para primates, mientras que Longley (2008) propone una dosis de 0.0258 mg/kg.

## **2. 11. MONITOREO ANESTÉSICO**

La ejecución y mantenimiento de un adecuado proceso de anestesia generalmente requiere mucho más que la selección del protocolo anestésico apropiado (Sawyer, 2007). Es necesario observar al animal y evaluar sus respuestas durante el procedimiento, para llevar una anestesia segura y efectiva (Flecknell, 2009). Se sabe que la anestesia tiene efectos negativos sobre la

homeostasis del paciente, por lo que es prudente asumir que cualquier animal bajo un procedimiento anestésico tendrá afectados los mecanismos de compensación fisiológica (Fish *et al.*, 2008). Estas variaciones pueden ser afectadas por el estado de salud del paciente, metabolismo y distribución de las drogas anestésicas administradas (Fish *et al.*, 2008; Flecknell, 2009). Monitorear continuamente al paciente (e.g. sistema cardiovascular, aparato respiratorio, presencia de reflejos, profundidad anestésica) permite conocer la extensión del compromiso de cada sistema corporal durante la anestesia, brindando signos de alerta y la posibilidad de poder intervenir inmediatamente ante un problema (Hall *et al.*, 2001; Dugdale, 2010).

El control de los parámetros y sus mediciones deben iniciarse en el periodo pre anestésico y continuar hasta que el animal se encuentra en posición esternal o hasta cuando sea seguro para el personal (Williams y Junge, 2007). Las evaluaciones realizadas generan importantes datos que permiten tener un panorama de la tendencia en los parámetros fisiológicos de cada especie (Hall *et al.*, 2001). Las mediciones tomadas se deben comparar con valores normales o rangos de referencia, por tal razón se requiere también un conocimiento de los valores normales de los parámetros fisiológicos de la especie anestesiada (Dugdale, 2010). La mayor parte de la literatura se basa en experiencias empíricas y generalmente refleja las evaluaciones subjetivas de los autores; son pocos los estudios que de manera objetiva evalúan los efectos cardiacos o pulmonares de las drogas y dosis administradas (Ølberg, 2007).

El proceso de monitoreo muchas veces es apoyado por el uso de equipos electrónicos, aunque se debe saber que el monitoreo más sensible y confiable corresponde al propio anestesista y sus sentidos (Flecknell, 2009; Dugdale, 2010). Las lecturas dadas por los equipos siempre deben ser confirmadas por las técnicas propias del anestesista; se necesita estar familiarizado con funcionamiento de los equipos, sus limitaciones, y la interpretación de sus valores (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). Se debe asegurar que cada aspecto del funcionamiento de los equipos sea corregido

antes de su uso; todos los equipos anestésicos incluyendo los dispositivos de monitoreo deben recibir mantenimiento y encontrarse en buena condición (Hall *et al.*, 2001).

Con el fin de realizar un monitoreo anestésico exitoso, se deben tener en cuenta tres procesos básicos: reconocimiento temprano de alteraciones en la homeostasis, correcta interpretación de los cambios y apropiada intervención. El primer principio consiste en asegurar que el nivel de profundidad anestésica sea consistente con el bienestar del animal; es necesario monitorear la influencia anestésica sobre el sistema nervioso central ya que un animal anestesiado está comprometido por los efectos depresivos directos de las drogas anestésicas sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio (Fish *et al.*, 2008; Flecknell, 2009). De acuerdo al segundo principio se debe realizar la correcta interpretación de las complicaciones (Williams y Junge, 2007). Es importante desarrollar la capacidad para determinar rápidamente las causas de los problemas para poder ejecutar el apropiado tratamiento, así como también es necesario tener un conocimiento anticipado de los efectos fisiológicos de cada droga anestésica utilizada en el procedimiento (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). El tercer principio anestésico incluye la intervención apropiada del anestesista; es importante hacer el reconocimiento a tiempo de las alertas fisiológicas y de esa manera se pueda proveer una terapia de soporte, ajustar niveles anestésicos o administrar drogas de emergencia de ser necesario (Hall *et al.*, 2001; Fish *et al.*, 2008).

En el año 1994 el Colegio Americano de Anestesiólogos Veterinarios (ACVA por sus siglas en inglés) desarrolló una guía de monitoreo anestésico en pacientes veterinarios en la cual se reconoce la posibilidad de realizar un adecuado manejo y monitoreo de los pacientes anestesiados sin el uso de equipos sofisticados (ACVA, 1995). La guía incluye pautas de sobre monitoreo de sistema circulatorio, estado de oxigenación y ventilación, así como también el uso de rangos anestésicos y entrenamiento personal adecuado (Fish *et al.*, 2008). El objetivo de la guía es mejorar el nivel de cuidado anestésico en los pacientes veterinarios realizando un monitoreo frecuente y

continuo de los signos vitales en el periodo peri anestésico (ACVA, 1995). Para el presente trabajo, se utilizarán pautas de manejo y monitoreo basadas en la guía del ACVA.

### **2. 11. 1. Monitoreo de sistema nervioso central (SNC)**

En el monitoreo anestésico, el componente que debe evaluarse más cercanamente es el SNC; sin embargo, en algunas especies resulta difícil el monitoreo profundo (Longley, 2008; Dugdale, 2010). En la anestesia, se deprime de forma directa los sistemas de control homeostáticos del organismo y la mayoría de éstos tiene origen o canaliza información a través del SNC (Fish *et al.*, 2008). Todos los agentes que inducen un estado de anestesia actúan sobre el SNC, y entre sus mecanismos de acción se encuentran la depresión de niveles de conciencia, disminución de la percepción del dolor y disminución de reflejos (Hall *et al.*, 2001). Por lo tanto, la capacidad para controlar los efectos anestésicos en el paciente depende de la habilidad para reconocer el impacto que las drogas pueden tener sobre el SNC en un momento dado (Macintire *et al.*, 2006; Dugdale, 2010). Tradicionalmente, los anestesiólogos han utilizado las diversas manifestaciones del SNC como ayuda para la evaluación de la respuesta a estímulos en los pacientes, pudiéndose incluir el control de la profundidad anestésica, termorregulación y electroencefalograma (Dugdale, 2010).

#### **a. Profundidad anestésica**

En el año 1936, Guedel describió cinco fases de la anestesia, y años más tarde, nuevos estudios la reclasificaron en cuatro estadios (Kohn *et al.*, 1997; Fish *et al.*, 2008). Fase I (se puede observar excitación y movimientos voluntarios), Fase II (el animal está consciente pero presenta movimientos musculares involuntarios como pedaleo o vocalización), Fase III (fase de la anestesia quirúrgica) y Fase IV (sobredosis de anestésicos inmediatamente antes de la muerte, comprende la parálisis medular (Hall *et al.*, 2001; Longley, 2008). La Fase III posteriormente fue dividida en cuatro planos: Plano 1 (anestesia ligera para procedimientos no dolorosos), Plano 2 (anestesia de

profundidad media para procedimientos quirúrgicos leves), Plano 3 (anestesia profunda) y Plano 4 (anestesia excesivamente profunda) (Hall *et al.*, 2001). Actualmente debido al uso de drogas y protocolos nuevos, se hace dificultoso observar una diferencia marcada entre las fases, principalmente Fase I y Fase II que incluso pueden ser consideradas como un solo nivel de transición (Sawyer, 2007).

La tarea del anestesista es asegurarse que el paciente se encuentre en la correcta fase de profundidad anestésica correspondiente con el procedimiento que va a realizarse (Flecknell, 2009). El profesional debe evaluar la intensidad del estímulo del sistema nervioso, observar las respuestas fisiológicas e interpretar la interacción del paciente, estímulos y anestésicos (Sawyer, 2007). Durante el procedimiento (e.g. anestesia quirúrgica, control sanitario) el anestesista debe graduar y evaluar frecuentemente la profundidad anestésica debido a las diferencias en las intensidades del dolor que se presentan. Los parámetros que intervienen en la determinación de la profundidad anestésica incluyen relajación muscular, actividad refleja, posición ocular, respuestas fisiológicas y presencia de movimientos espontáneos (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

### **a. 1. Relajación muscular**

Su evaluación se realiza por monitoreo del tono muscular en mandíbula o miembros, dependiendo de la especie (Fish *et al.*, 2008). La facilidad del monitoreo varía dependiendo la especie debido a las diferencias en el tamaño mandibular y la fuerza de los músculos maseteros (Macintire *et al.*, 2006). La evaluación de tono muscular es fácilmente realizada en las especies domésticas como perros y gatos mientras que es más dificultoso realizarla en ovinos, roedores o porcinos (Dugdale, 2010). En primates no presenta mayor dificultad que la correspondiente a la del pequeño tamaño de algunas especies (Flecknell, 2009). A pesar que usualmente se desea mantener un cierto grado de tono muscular durante la anestesia, si el paciente tiende a cerrar la boca cuando

hay una tracción de fuerza media, puede ser necesario la aplicación de más agentes anestésicos y profundización del plano (Sawyer, 2007).

### **a. 2. Actividad refleja**

Se observa la presencia y fuerza de los reflejos nerviosos en los pacientes bajo anestesia, incluyéndose reflejo palpebral, reflejo corneal y reflejo podal (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). El reflejo palpebral, es el cerrado parcial o total de los párpados producido en respuesta a un toque sobre el cantus lateral de los ojos o recorrido de las pestañas (Hall *et al.*, 2001; Sawyer, 2007). En un plano de anestesia quirúrgica el reflejo palpebral es débil y no se observa nistagmo, mientras que a medida que el paciente pasa a planos más superficiales se observan reflejos cada vez más fuertes (Longley, 2008). La anestesia producida por la aplicación de ketamina está asociada con reflejos palpebrales fuertes y enérgicos (Hall *et al.*, 2001; Flecknell, 2009). En especies grandes como perro, gato, cerdo, ovino y primates, los reflejos palpebrales son fácilmente observables; perdiéndose durante el inicio de la anestesia con barbitúricos y algunas otras drogas (Longley, 2008). En otras especies como pequeños roedores y conejos el reflejo palpebral no se pierde hasta que el paciente se encuentre en niveles muy profundos de anestesia (Flecknell, 2009).

El reflejo corneal es utilizado como otra herramienta para evaluar la profundidad anestésica, determinándose mediante un suave roce sobre la superficie de la córnea y observándose la presencia o ausencia de parpadeos (Sawyer, 2007). De la misma manera, se considera que la intensidad de los parpadeos empieza a disminuir conforme el plano anestésico del paciente se va profundizando (Fish *et al.*, 2008). Algunos autores no lo consideran como indicador de profundidad anestésica, debido a que puede seguir presente por un corto periodo aún cuando ha ocurrido un arresto cardíaco (Hall *et al.*, 2001).

Por su parte, el reflejo podal es evaluado cogiendo el pulpejo de los dedos en miembros posteriores y realizando una moderada presión; pueden utilizarse también la punta de la cola y las orejas para realizar la evaluación (Sawyer, 2007). En un animal que se encuentra en un plano de anestesia leve el miembro es retirado ante el estímulo, además de poder observarse vocalizaciones o contracciones musculares (Macintire *et al.*, 2006; Longley, 2008)

### **a. 3. Posición de globo ocular**

En 1920, Guedel describió cuatro planos de anestesia con la utilización de éter en perros, en los cuales observó características especiales en la posición del globo ocular para cada plano (Vanegas, 2008). Sin embargo, éstas características no son observadas en todos los procedimientos anestésicos, teniendo como causas los siguientes eventos: uso de agentes anestésicos diferentes al éter, utilización de combinaciones anestésicas, anestesia en otras especies y presencia de estimulación quirúrgica (Dugdale, 2010). Por tal motivo, en algunas especies de animales no es de utilidad usar a la posición ocular como indicador de profundidad anestésica (Flecknell, 2009).

En animales anestesiados con el uso de agentes volátiles (e.g. isoflurano, propofol, halotano) el movimiento del globo ocular es similar al que se observa con el uso de anestesia de tipo intravenosa total (TIVA, por sus siglas en inglés) (Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008). Es así que se puede observar la rotación del globo ocular hacia una posición rostroventral durante la anestesia leve a moderada, y el regreso ocular a su posición central en planos más profundos (Hall *et al.*, 2001; Muir *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

En la anestesia producida por ketamina en perros se mantiene el tono muscular y el globo ocular permanece en posición central (Flecknell, 2009). El lagrimeo y el nistagmo, que pueden estar presentes con el uso de algunos fármacos anestésicos como ketamina y tiletamina, son considerados indicadores de planos superficiales de anestesia (Fish *et al.*, 2008). Además de la posición ocular, el grado de dilatación pupilar y el nistagmo varían entre especies y con el uso de

diferentes agentes anestésicos, por tal motivo no pueden ser considerados como totales indicadores de profundidad anestésica y deben ser siempre combinados con la evaluación de otros parámetros (Hall *et al.*, 2001; Dugdale, 2010).

#### **a. 4. Respuestas fisiológicas**

Diversos indicadores fisiológicos (e.g. frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria) también pueden ser utilizados para evaluar el nivel de profundidad anestésica, ya que el uso de drogas anestésicas específicas y el estado fisiológico del paciente, pueden afectar los cambios a nivel de sistema cardiovascular y respiratorio (Fish *et al.*, 2008). Si el paciente se encuentra en un nivel superficial de anestesia, el sistema nervioso simpático se estimula por el procedimiento doloroso y se liberan catecolaminas, que son responsables del incremento en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea que se observan (Longley, 2008).

Sin embargo, ocasionalmente, en un paciente con nivel superficial de anestesia y sometido a estímulos doloroso, se puede observar una disminución en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca (Macintire *et al.*, 2006). Esta actividad se presenta casi al final del periodo anestésico cuando el plano en el que se encuentra se superficializa, y ocurre debido a un síncope vagal del paciente (Fish *et al.*, 2008). A pesar que pueda parecer contradictorio, en estos casos el anestesista necesita profundizar el plano de anestesia (Dugdale, 2010). Dado a estas variaciones en las respuestas fisiológicas, no se debe generalizar sobre la relación entre la profundidad anestésica y los cambios en las constantes fisiológicas; es necesario la experiencia con técnicas anestésicas particulares y especies específicas (Flecknell, 2009).

#### **a. 5. Movimientos espontáneos**

Deben diferenciarse los movimientos espontáneos de los movimientos intencionados, ya que los primeros pueden presentarse en anestias con ciertos agentes anestésicos como ketamina, opioides o metoxiflurano y no ocurren en respuesta a estímulos dolorosos (Macintire *et al.*, 2006; Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008;)

## **2. 11. 2. Termorregulación**

En condiciones normales, la temperatura corporal interna se encuentra por lo general 2-4°C por encima de la temperatura corporal externa (Hall *et al.*, 2001). La mayoría de los agentes anestésicos utilizados (e.g. agonista  $\alpha_2$  adrenérgicos, fenotiazinas) provocan depresión en el mecanismo hipotalámico termorregulador, predisponiendo al animal a desarrollar hipotermia (Sawyer, 2007; Longley, 2008). Si la vasoconstricción se inhibe, eliminándose uno de los mecanismos para conservar el calor, el individuo perderá el calor con más facilidad (Hall *et al.*, 2001). Asimismo, el efecto de los agentes anestésicos sobre el sistema nervioso, disminuye la capacidad de éste para responder a los cambios de temperatura; observándose así una posible prolongación del tiempo de recuperación por enlentecimiento metabólico (Macintire *et al.*, 2006; Longley, 2008).

Los pacientes más afectados son las especies más pequeñas debido a que poseen una superficie muy grande con respecto a peso corporal y pueden tener grandes pérdidas de calor en cortos periodos de tiempo (i.e. menos de 30 minutos desde el inicio de la anestesia) (Sawyer, 2007; Fish, 2008; Longley, 2008). La pérdida de calor además se incrementa por la exposición a salas quirúrgicas de ambientes amplios y fríos, ubicación del paciente sobre superficies frías, remoción de pelo, limpieza dérmica con soluciones frías y mantenimiento con fluidos que no han sido temperados (Hall *et al.*, 2001). Aunque poco común, se puede observar hipertermia en algunos pacientes que han sido ubicados sobre mantas calefactoras o bolsas de agua caliente (Sawyer, 2007).

Se tienen diversos métodos para evaluar la temperatura, que van desde dispositivos internos hasta dispositivos externos (Flecknell, 2009). El termómetro esofágico mide adecuadamente la temperatura, se debe ubicar en la parte baja del esófago a la altura del corazón para evitar los efectos refrigerantes de los gases respiratorios en las vías superiores y poder tener una temperatura interna más cerca a la realidad (Fish *et al.*, 2008). La toma de temperatura rectal se puede realizar con termómetros digitales o de mercurio, siendo más recomendables los primeros debido a que los de mercurio tienen un límite de temperatura inferior de 35°C (Longley, 2008; Flecknell, 2009). Como desventaja del uso de termómetros rectales se menciona la necesidad continua de la toma de temperatura y los cambios de calor más lentos en el recto comparados con una ubicación interna (Sawyer, 2007). La evaluación de temperatura en la membrana timpánica o sobre la superficie de la piel también son alternativas que pueden utilizarse (Hall *et al.*, 2001).

La hipotermia puede ser minimizada mediante la ubicación del paciente en ambientes cálidos y entregando soporte térmico antes, durante y después del procedimiento (Longley, 2008; Muir *et al.*, 2008) Entre las alternativas mencionadas se encuentran mantas eléctricas o bolsas de agua, debiendo tener precaución con el uso de las primeras para evitar problemas de quemaduras graves y episodios de hipertermia (Fish *et al.*, 2008). En algunas especies sea han reportado episodios de hipertermia maligna, que se puede manifestar por incremento en la producción de CO<sub>2</sub>, aumento de la frecuencia y profundidad respiratoria o rigidez muscular en los miembros (Macintire *et al.*, 2006).

### **2. 11. 3. Monitoreo de sistema cardiovascular (SCV)**

La importancia de monitorear el sistema cardiovascular en los pacientes bajo anestesia no sólo radica en los efectos producidos por los agentes anestésicos, sino también en la influencia que diversos procedimientos quirúrgicos y estados de salud del paciente tienen sobre el SCV (Fish *et*

*al.*, 2008). Se necesita un sistema cardiovascular funcional y un sistema respiratorio en buen funcionamiento, para poder hacer el monitoreo de la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos (Dugdale, 2010). La evaluación de la calidad de pulso genera un indicio aproximado del estado de la presión arterial sistémica, así como el llenado capilar en las membranas mucosas puede indicar si la perfusión en los tejidos es la adecuada (Macintire *et al.*, 2006). Uno de los indicadores más exactos de la función sistema cardiovascular sería el gasto cardiaco, pero actualmente la tecnología no permite técnicas prácticas para su medición (Sawyer, 2007). Sin embargo, se puede obtener información valiosa mediante la evaluación de la presión arterial media y el pulso utilizando métodos directos o indirectos (Flecknell, 2009; Dugdale, 2010).

#### **a. Frecuencia cardiaca**

La frecuencia cardiaca puede ser severamente influenciada por mecanismos intrínsecos y extrínsecos, incluyéndose el grado de profundidad anestésica que puede generar cuadro de taquicardia en planos anestésicos leves y bradicardia en planos anestésicos profundos (Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008). En primates pequeños (i.e. peso menor o igual a 1 kg), la frecuencia cardiaca varía entre 200 y 300 latidos por minuto, mientras que en primates con un peso mayor a 1 kg la frecuencia cardiaca va desde 100 a 200 latidos por minuto (Ølberg, 2007). El sistema nervioso autónomo tiene gran influencia sobre la FC, observándose que los efectos colinérgicos y adrenérgicos tienden a disminuir y acelerar la FC, respectivamente. (Sawyer, 2007; Flecknell, 2009).

Un estado de taquicardia puede ser ocasionado por un estímulo doloroso durante el procedimiento en un paciente con plano superficial de anestesia, así como por aplicación de ciertas drogas (e.g. ketamina, anticolinérgicos), estados de hipotensión, hipovolemia, hipoxia o hipertermia. (Macintire *et al.*, 2006). Los tratamientos dependen de las causas, por ejemplo, en el primer caso se debe profundizar el plano mientras que en los siguientes casos dicha maniobra

resultaría contraproducente (Fish *et al.*, 2008). El incremento en el retorno venoso es un mecanismo intrínseco para el aumento de la frecuencia cardíaca y puede provocar un estiramiento adicional en el atrio derecho; la frecuencia cardíaca se incrementa con el fin de adecuarse al aumento de volumen sanguíneo y para prevenir la congestión (Hall *et al.*, 2001; Sawyer, 2007). Al disminuir el gasto cardíaco (por el aumento de la frecuencia cardíaca) se producirá una pobre perfusión arterial coronaria, y por lo tanto un incremento en la demanda de nutrientes y oxígeno a nivel del miocárdico, pudiéndose generar una disfunción cardíaca progresiva (Macintire *et al.*, 2006).

La bradicardia puede ser causada por el uso de drogas anestésicas (e.g. opioides, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos), actividad refleja (e.g. intubación endotraqueal, hipertensión), hipotermia, hiperkalemia, organofosforados, carbamatos o alteraciones en la conducción cardíaca (Macintire *et al.*, 2006; Fish, 2008;). La influencia de la actividad refleja vagal tiende a disminuir la frecuencia cardíaca, por tal razón es necesario utilizar con precaución drogas anestésicas que tengan efectos sobre este mecanismo (Sawyer, 2007). La administración de anticolinérgicos es el tratamiento de elección para bradicardias producidas por opioides, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos y actividad refleja vagal, mientras que la bradicardia producida por hipotermia necesita del aumento del soporte térmico para el paciente (Fish *et al.*, 2008; Flecknell, 2009).

### **a. 1. Auscultación**

Por medio de la auscultación se pueden escuchar de manera directa o indirecta los sonidos producidos por el corazón y de esa manera conocer la frecuencia cardíaca, ritmo cardíaco y presencia de patologías en el corazón (Sawyer, 2007). Se pueden utilizar dos métodos para auscultación: estetoscopio precordial y estetoscopio esofágico (Dugdale, 2010). El método precordial se refiere al estetoscopio convencional que permite escuchar los ruidos cardíacos por ubicación de la campana en el pecho a nivel cardíaco, pero pueden presentarse limitaciones al momento del acceso en algunas especies y en la dificultad de identificación de algunas patologías (Hall *et al.*, 2001). El estetoscopio esofágico consiste en un tubo de jebe largo con una recubierta en

su extremo final y unido a un estetoscopio convencional en su extremo inicial, debiendo ser introducido vía esofágica hasta que se encuentre a nivel cardiaco; además de la frecuencia cardiaca, este método también nos permite identificar de forma temprana alteraciones en el ritmo cardiaco e intensidad de latidos (Hall *et al.*, 2001; Dugdale, 2010).

## **a. 2. Pulso**

La fuerza del pulso, su frecuencia y regularidad se determinan por palpación digital de una arteria accesible (e.g. arteria femoral, arteria metatarsal, arteria auricular, arteria coccígea) (Fish *et al.*, 2008). En la interpretación del pulso, se debe prestar atención a su intensidad y/o fuerza, ya que puede ser indicador de presión de pulso (i.e. diferencia entre presión diastólica y sistólica) (Flecknell, 2009). Un pulso de intensidad fuerte, no siempre es señal de adecuada perfusión tisular (Sawyer, 2007). Un pulso débil determinado manualmente puede ser atribuido a poca contractibilidad cardiaca, hipovolemia, taquicardia, arritmias ventriculares, diástole ventricular deficiente o pobre gasto cardiaco (Longley, 2008). El pulso debe ser medido al mismo tiempo que se está realizando la auscultación cardiaca, donde una diferencia en los tiempos indicaría presencia de arritmias cardiacas (Macintire *et al.*, 2006; Sawyer, 2007).

## **a. 3. Electrocardiograma (ECG)**

La actividad eléctrica cardiaca puede ser monitoreada mediante electrocardiograma, y puede ser utilizado en varias especies con algunas variaciones dependiendo del tamaño del animal y su superficie (Longley, 2008). Los instrumentos diseñados para uso humano se pueden utilizar para monitoreo en veterinaria, pero deben realizarse los ajustes necesarios ya que en animales la frecuencia cardiaca puede ser de 200 a 250 latidos por minutos en algunas especies (Hall *et al.*, 2001). Actualmente ya pueden encontrarse equipos diseñados especialmente para uso veterinario, que posee un menor voltaje y puede detectar frecuencias cardiacas más rápidas (Flecknell, 2009).

Se han reportado mediciones de ECG en diversas especies de animales (Martínez-Silvestre *et al.*, 2003; Reusch y Boswood, 2003). En pacientes que se encuentran bajo anestesia pueden ocurrir alteraciones en el ECG como producto de la administración de las drogas anestésicas y analgésicas (Macintire *et al.*, 2006). Los hallazgos hechos en los ECG permiten al clínico realizar ajustes de los protocolos para poder llevar al procedimiento anestésico a un nivel seguro; la información generada es crucial para el adecuado control en pacientes adultos, cardiopatas o pacientes que anteriormente no habían manifestado ningún daño a nivel cardiaco (Sawyer, 2007).

Con el fin de favorecer el contacto en especies pequeñas, se pueden utilizar electrodos “tipo aguja” o clips “tipo cocodrilo” unidos a agujas subcutáneas (Flecknell, 2009). El cable rojo (blanco en EE. UU.) se ubica en el miembro anterior derecho, el amarillo (negro en EE. UU.) se ubica en el miembro anterior izquierdo, el verde (rojo en EE. UU.) en miembro posterior izquierdo y el negro (verde en EE. UU.) se ubica en el miembro posterior derecho (Macintire *et al.*, 2006; Longley, 2008). En especies pequeñas como gatos, conejos o primates pequeños, se pueden utilizar electrodos pediátricos para uso humano (Fish *et al.*, 2008).

Muchos monitores de ECG indican la frecuencia cardiaca a partir de las ondas de electrocardiograma; sin embargo, estos dos valores deben ser medidos y actualizados constantemente (Macintire *et al.*, 2006). El ECG es el único medio para establecer el diagnóstico de arritmias que pueden ocurrir a consecuencia de la anestesia y el uso de drogas anestésicas (Cruz, 2005). Una de las mayores limitaciones del ECG es que únicamente presenta la actividad eléctrica cardiaca y no genera ningún dato sobre el gasto cardiaco o la perfusión tisular, que son dos aspectos funcionales críticos en la actividad cardiovascular (Longley, 2008).

#### **b. Presión sanguínea arterial (PSA)**

La medición de la presión sanguínea arterial es de utilidad para determinar la funcionalidad cardiovascular durante la anestesia, ya que la mayoría de agentes anestésicos provocan depresión de la PSA a través de sus efectos sobre el gasto cardiaco, el tono vascular y la resistencia vascular periférica (Fish *et al.*, 2008). La presión sanguínea arterial es el producto del gasto cardiaco, capacidad vascular y volumen sanguíneo, y cualquier alteración en alguno de ellos es usualmente compensada por los otros dos para mantener una adecuada presión de la sangre (Macintire *et al.*, 2006). La presión pulsátil resultante del gasto cardiaco provoca una distensión de los vasos sanguíneos que tiene un valor máximo o presión arterial sistólica (SAP), y un valor mínimo o presión arterial diastólica (DAP). La presión arterial media (MAP) (Fig. 6) es la presión promedio durante el ciclo cardiaco que ocurre mientras la sangre es empujada a través de los vasos sanguíneos (Sawyer, 2007). La presión media se puede calcular de la siguiente manera:

$$MAP = \frac{(SAP - DAP)}{3} + DAP$$

Figura 6. Cálculo de la MAP a partir de SAP y DAP. Fuente: Dugdale (2010)

Se pueden llevar a cabo métodos directos o indirectos para la medición de la presión sanguínea. Los métodos directos son invasivos y requieren cateterización arterial, pero pueden aplicarse fácilmente en especies grandes (Cruz, 2005). El abordaje arterial se puede realizar de dos maneras: exposición quirúrgica de la arteria o punción percutánea (Flecknell, 2009). Se puede utilizar la arteria femoral o la arteria metatarsal para la cateterización, que debe realizarse de forma aséptica y se debe aplicar analgésicos (e.g. lidocaína) con el fin de minimizar el dolor y reducir el reflejo de vasoespasmo (Macintire *et al.*, 2006). La arteria femoral es utilizada en conejos, cerdos y primates, mientras que la arteria central de la oreja también puede ser utilizada en conejos y

ovinos (Hall *et al.*, 2001). La ventaja del método invasivo es el proveer una rápida indicación de cambios en la presión y un registro exacto de la presión sanguínea (Sawyer, 2007).

La medición indirecta de la presión arterial se puede realizar de diversas formas: esfigmomanómetro (e.g. mercurio, aneroides y digitales), método oscilométrico (Williams y Junge, 2007), entre otros. El esfigmomanómetro registra los cambios de presión arterial producidos por un sistema de compresión circular sobre un brazo o dedo, mientras que la técnica oscilométrica detecta el punto de máximas oscilaciones de presión tomándolo como presión arterial media (Pickering *et al.*, 2004). El método de oscilometría automatizada puede utilizarse en animales pequeños, ubicando el brazalete en miembros posteriores sobre la articulación tarsal o base de la cola (William y Junge, 2007; Sawyer, 2007). La principal desventaja de los métodos no invasivos es la naturaleza intermitente de la información obtenida y la limitación para detectar señales débiles cuando la presión sanguínea disminuye (Fish *et al.*, 2008).

### **c. Perfusión sanguínea**

La evaluación de la perfusión sanguínea se realiza teniendo en cuenta el color de las membranas mucosas, el tiempo de llenado capilar (TLC) y la presión sanguínea; sin embargo, no se debe individualizar los parámetros ya que están estrechamente relacionados (Hall *et al.*, 2001). Cuando se tiene una presión arterial media elevada no se garantiza una adecuada perfusión sanguínea, ya que en el caso de una hipertensión por estímulos quirúrgicos durante la anestesia, el gasto cardiaco disminuye, se produce vasoconstricción y se altera la perfusión (Flecknell, 2009). Para la medición del TLC se presiona digitalmente la membrana mucosa (e.g. oral, genital) de tal manera que se produzca un blanqueamiento y luego se libera la presión permitiendo que regrese a su condición anterior; el tiempo que sucede hasta que recupere el color inicial se conoce como TLC (Clark, 2009). Se considera normal un tiempo menor a 2 segundos (Macintire *et al.*, 2006).

En la evaluación, se debe tener en cuenta que existe una gran influencia de tono vasomotor arteriolar y por lo tanto cualquier condición que estimule vasoconstricción, producirá una ampliación en el tiempo de llenado capilar a pesar que la perfusión sanguínea sea la adecuada (Fish *et al.*, 2008). La hipotermia, dolor y drogas vasoconstrictoras (e.g. medetomidina, xilacina) pueden provocar un aumento en el TLC por vasoconstricción (Hall *et al.*, 2001; Macintire *et al.*, 2006). Un cambio en el color de las mucosas puede ser indicativo de una falla circulatoria progresiva pero no necesariamente de una alteración en la perfusión sanguínea (Flecknell, 2009). El color debe ser rosado aunque puede encontrarse variaciones según especies (e. g. gatos y bovinos tienen mucosas más pálidas que otras especies) (Clark, 2009). Dentro de las coloraciones observables se encuentran: color azulado, indicador de hipoxemia o metahemoglobinemia, color rosado intenso que indica vasodilatación, hipertermia o sepsis, y palidez que indica anemia y vasoconstricción (Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008).

## **2. 11. 4. Monitoreo de Sistema Respiratorio**

### **a. Pulsioximetría**

El pulsioxímetro es un dispositivo que nos permite la medición no invasiva de la saturación de la hemoglobina con oxígeno ( $SpO_2$ ) en la sangre arterial, pudiendo ayudar en algunos casos a conocer el estado del intercambio gaseoso a nivel pulmonar y la oxigenación de la sangre (Moens y Coppens, 2007). La medición de la saturación de oxígeno se basa en la diferencia de la absorbancia de cada uno de los elementos involucrados en el lugar de posicionamiento del sensor, que debe ser ubicado en zonas desprovistas de pelo y despigmentadas (i. e. lengua, vulva, prepucio, pabellón de oreja, dedo) (Clark, 2009). El sensor del Pulsioxímetro, que posee una parte transmisora y otra receptora, se ubica sobre un lecho arterial pulsátil para transiluminar con luz roja (660 nm) e infrarroja (940 nm) (Flecknell, 2009). De ésta manera el software del dispositivo detecta la absorbancia de la luz infrarroja por la hemoglobina oxigenada frente a la absorbancia de la luz roja

por la hemoglobina reducida (Fig. 7), calculando una razón entre ellas y representando en cifras el porcentaje de hemoglobina saturada con oxígeno (Seymour, 2007; Muir *et al.*, 2008).

La absorbancia de la luz tiene un componente pulsátil resultante de la llegada cíclica de la sangre arterial al tejido y los cambios de volumen sanguíneo en cada pulso, utilizando ésta máxima absorbancia para calcular la frecuencia cardiaca (Cruz, 2005). El microprocesador distingue el componente pulsátil de la sangre arterial del componente no pulsátil de la absorbancia de los tejidos, venas y capilares (Moens y Coppens, 2007). Valores de saturación de hemoglobina con oxígeno mayores a 90% son aceptables, estando muy relacionado a la presión de oxígeno en la arteria y el ph sanguíneo (Sawyer, 2007).

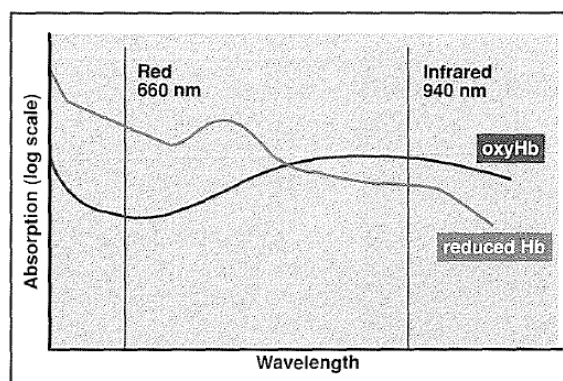


Figura 7. Absorbancia de luz de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida. Fuente:

Seymour (2007)

Al igual que otros dispositivos de monitoreo externo, el pulsioxímetro realiza las mediciones en condiciones ideales, por lo tanto los valores pueden mostrarse erróneos bajo ciertas circunstancias (Cruz, 2005). La vasoconstricción periférica (e.g. producida por hipotermia o aplicación de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos) o la hipoperfusión local (e.g. producida por compresión continua) son causas de valores bajos erróneos, y la presencia de carboxihemoglobina o metahemoglobina en sangre (i.e. hemoglobina no disponible para unión a oxígeno) son causa de

valores falsos elevados (Macintire *et al.*, 2006; Flecknell, 2009). Los movimientos corporales (i.e. producidos durante la recuperación de la anestesia), el grado de luz ambiental, la pigmentación de la piel también pueden influir en los valores de SpO<sub>2</sub> (Clark, 2009). Algunos dispositivos más sofisticados pueden mostrar además una onda pletismográfica que indica la fuerza pulsátil en el lecho arterial, de tal manera que una onda regular confirma la validez de los valores mostrados por el dispositivo (Sawyer, 2007).

### **b. Frecuencia respiratoria**

La evaluación de la frecuencia respiratoria, así como su profundidad y ritmo, es necesaria para asegurar una sedación adecuada para el animal (Cruz, 2005). Se debe evaluar de acuerdo a la condición del paciente, siendo por observación de los movimientos de la caja torácica en pacientes con respiración voluntaria, y por observación del llenado o vaciado de la bolsa de reservorio de aire en pacientes intubados (Longley, 2008; Flecknell, 2009). Asimismo, se puede emplear un estetoscopio esofágico o esofagoscopio para escuchar los sonidos respiratorios; sin embargo, en animales de tamaño pequeño suele ser dificultoso escuchar las respiraciones (Dugdale, 2010).

Otro de los métodos para evaluación respiratoria, es el uso de termostatos para la determinación de frecuencia respiratoria y apneas, los cuales son conectados a los tubos endotraqueales o colocados frente a la nariz del paciente (Hall *et al.*, 2001). La función del termostato es medir la diferencia de temperatura entre los gases inspirados y espirados, y generar una señal digital con la capacidad de reproducir sonidos que varían en intensidad y entonación de acuerdo a la respiración del animal (Longley, 2008). En casos de detectar una constancia en la temperatura de los gases inspirados y espirados, el dispositivo emitirá una alarma (Hall *et al.*, 2001; Dugdale, 2010)

### **c. Análisis de gases arteriales**

Es el método más eficiente para la evaluación de la presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), pH sanguíneo y equilibrio ácido-base (Sawyer, 2007; Flecknell, 2009). Los cambios en la temperatura corporal del animal pueden alterar los resultados, debido a que el dispositivo de evaluación aplica factores de corrección en base a la temperatura detectada (Longley, 2008). También, se podría realizar el análisis en sangre venosa; sin embargo, los valores son menos fiables ya que están influidos por la función cardíaca y la circulación periférica (Cruz, 2005; Macintire *et al.*, 2006).

Los analizadores de gases arteriales pediátricos, pueden trabajar con muestras tan pequeñas como 0,1 ml, lo cual representa una ventaja para el uso en animales pequeños; sin embargo, puede ser dificultosa la obtención de la muestra de sangre arterial (Longley, 2008; Dugdale, 2010). También, se ha reportado el uso de monitores transcutáneos para la evaluación de concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono, los cuales representan un método no invasivo de monitoreo continuo (Hall *et al.*, 2001; Flecknell, 2009). Este método ha sido utilizado en pequeños roedores, ovejas y conejos (Sahbie *et al.*, 2006).

## **2. 12. PRINCIPALES PROBLEMAS MÉDICOS DURANTE LA CONTENCIÓN QUÍMICA**

### **2. 12. 1. Shock**

Es una condición clínica caracterizada por signos y síntomas específicos, que tienen lugar cuando el gasto cardíaco falla en bombear la sangre a nivel arterial y la presión sanguínea es muy baja para proveer a los órganos y tejidos con un adecuado flujo sanguíneo (Hall *et al.*, 2001). De esta manera, el oxígeno disponible en los tejidos disminuye debido a la reducida perfusión tisular (Fowler, 2008). Por lo general, tiene lugar cuando ocurren problemas traumáticos o desórdenes

metabólicos durante la contención. Se pueden observar signos clínicos que incluyen membranas mucosas pálidas, disminución de la presión sanguínea, enfriamiento de la piel y disminución de la temperatura (Macintire *et al.*, 2006).

Se han determinado distintos tipos de shock de acuerdo a la causa primaria, encontrándose así seis tipos: hemorrágico, anafiláctico, séptico, endotoxémico, neurogénico y cardiogénico (Dugdale, 2010; Fowler, 2008). Sin embargo, también se puede encontrar otra clasificación en términos más generales, determinándose los siguientes tipos de shock: hipovolémico, distributivo, obstructivo, cardiogénico y metabólico; siendo la superposición de causas lo que prevalece en esta clasificación (Hall *et al.*, 2001).

- Shock Hipovolémico: Se debe a una deficiencia en el volumen sanguíneo circulante y un pobre retorno venoso, que pueden ser causados por hemorragia, trauma o severa pérdida de fluidos, pudiendo ésta última ser de tipo cristaloides externo (e.g. vómitos, diarrea, diuresis) o tipo cristaloides interno (e.g. líquido abdominal, líquido torácico) (Dugdale, 2010; Hill *et al.*, 2006). Un incremento en la capacidad de volumen o vasodilatación producido por una anafilaxis o la aplicación de drogas vasodilatadoras puede provocar una hipovolemia relativa (Macintire *et al.*, 2006).
- Shock Distributivo: Se caracteriza principalmente por la vasodilatación como causa primaria, la cual puede producirse por un shock anafiláctico (histamina), shock neurogénico o shock endotóxico (Sawyer, 2007). Se refiere al impedimento del retorno venoso o gasto cardíaco, produciéndose deficiencia en la perfusión orgánica y entre las causas principales se encuentran pericarditis, tromboembolismo pulmonar y presión intra-abdominal incrementada (Fowler, 2008; Muir *et al.*, 2008).
- Shock Cardiogénico: Tiene como característica principal a la falla propia del corazón para realizar el bombeo, pudiendo ser provocado por enfermedades cardíacas adquiridas o

congénitas, arritmias patológicas o inducidas, cardiomiopatía hipertrófica o una fibrosis cardíaca (Hall *et al.*, 2001; Moens y Coppens, 2007).

- Shock Metabólico: Es causado principalmente por la disminución en la presión parcial de oxígeno arterial, que a su vez puede ser provocado una anemia severa, dishemoglobinemia, hipoglicemia o endotoxemia (Hill *et al.*, 2006; Dugdale, 2010).

## **2. 12. 2. Cardiomiopatía por captura**

Durante las contenciones físicas, principalmente las que se realizan por persecución, el animal experimenta miedo, estrés y ansiedad (Fowler, 2008). Estos factores unidos al exceso de ejercicio por la escapatoria, tensión muscular y un transporte en espacios pequeños, generan un síndrome metabólico que conlleva a la degeneración o necrosis en los músculos esquelético y cardíaco (Fowler, 1993; Ølberg, 2007). El estrés producido lleva al animal a un estado de desbalance ácido-base y de electrolitos que puede ser de carácter agudo y letal; habiendo sido reportado en diversas especies de aves, ungulados y primates (Dugdale, 2010). Un animal que está siendo objetivo de una contención física, responde liberando catecolaminas, que inicialmente conllevan al desarrollo de un complejo de respuestas neurohormonales involucrando dos aspectos generales: el ejercicio muscular excesivo que facilita la escapatoria y la respuesta del sistema nervioso autónomo que proporciona la energía, elimina desechos metabólicos, estabiliza la presión sanguínea y mantiene el nivel de oxígeno compatible con la vida (Fowler, 2008; Sánchez, 2011).

Fowler (1993 y 2008) menciona cuatro principales síndromes en la cardiomiopatía por captura (síndrome de shock por captura, síndrome de necrosis muscular, síndrome de ruptura muscular y síndrome tardío), que no presentan individualidad completa sino que se consideran parte de un mismo proceso fisiopatológico. El síndrome de shock por captura ocurre en animales

recián inmovilizados físicamente y pueden sufrir la muerte dentro de 1 a 6 horas después de la captura, pudiendo observarse un aumento en el pulso y la frecuencia respiratoria (Fowler, 1993; Stocker, 2005).

La necrosis muscular o mioglobinuria atáxica puede aparecer dentro de las 3 a 6 horas de la captura o hasta varios días después, dependiendo del grado de necrosis; entre los signos que se observan se encuentra taquicardia, depresión, hipertermia, tortícolis, mioglobinuria y elevados niveles de valores séricos enzimáticos (i.e. BUN, CPK, AST, LDH) (Hill *et al.*, 2006; Fowler, 2008). El síndrome de ruptura muscular, principalmente del músculo gastrocnemio, ocurre dentro de las 24-48 horas posteriores al ejercicio muscular severo pudiendo observarse una hiperflexión del corvejón (Fowler, 1993; Sánchez, 2011). El síndrome tardío puede aparecer hasta 24 horas después de la captura y el animal aparentemente se encuentra normal pero experimenta necrosis cardíaca o esquelética; si es sometido a otro procedimiento de captura o es estresado dentro de los días siguientes, la necrosis se agrava y sucede la muerte (Fowler, 2008; Sánchez, 2011).

La actividad muscular extrema que se genera por la escapatoria genera calor y provoca una conversión metabólica de actividad aeróbica a anaeróbica, produciéndose ácido láctico que tiende a acumularse más rápidamente de lo que puede ser eliminado (Palmer, 2009; Sánchez, 2011). Como consecuencia de estos factores se produce daño celular, taquicardia, hipotensión, acidosis y la muerte debido por shock (Fowler, 1993). Sin embargo, aunque el animal se recupere del choque inicial, aún existirá el riesgo de necrosis muscular moderada a severa (o ruptura de fibras) y el daño a túbulo renales por los productos de desecho de origen muscular (Dugdale, 2010).

### **III. MATERIALES Y METODOLOGÍA**

#### **3.1. LUGAR DE ESTUDIO**

El trabajo se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura - Iquitos de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos ubicado en el departamento de Loreto y sede del Centro de Reproducción y Conservación de Primates No Humanos (CRCP) del Proyecto Peruano de Primatología.

### **3. 2. TAMAÑO DE MUESTRA Y ESTUDIO EXPERIMENTAL**

#### **3. 2. 1. Tamaño muestral**

En el presente estudio participaron 19 ejemplares de *Aotus vociferans* en edad adulta (10-24 años), tomándose individuos de manera aleatoria y sin distinción por sexo ni edad (Dixson *et al*, 1980; Defler, 2010). Se evitó la participación de hembras gestantes y machos cuidando crías.

#### **3. 2. 2. Materiales de trabajo médico**

Balanza digital, guantes de látex, jeringas de 1ml y 3ml, alcohol puro de 96°, alcohol medicinal de 70°, agua oxigenada, algodón, gasa, hisopos convencionales, termómetro rectal digital, termómetro ambiental, estetoscopios neonatal (Litmann ®, Alemania), ketamina (Imalgene ®, Merial, Francia), xilacina (Domi-Xyl 2 ®, Agrovvetmarket S. A., Perú), midazolam (Midanex ®, AC Pharma, Perú), yohimbina (Yohimbine Vet up ®, Richmond Vet Pharma, Argentina), flumazenil (Flumazil ®, Cristalia, Brasil), monitor multiparamétrico (VS2000V, uBox, China), ungüento oftálmico oxitetraciclina (Terramicina ®, Pfizer, Estados Unidos), bolsas de agua caliente (Fig. 8)



Figura 8. Materiales empleados en el estudio

### 3. 3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

#### 3. 3. 1. Inmovilización física de *Aotus vociferans*

Para realizar la contención física de *Aotus vociferans* se llevó cabo la metodología descrita por Ølberg (2007) y Fowler (2008) en la cual se considera a esta especie dentro de la categoría de primates pequeños, y se fue modificando, siempre que fuera necesario, durante la contención de cada individuo. En horas de la tarde del día anterior a cada contención química, los individuos que iban a inmovilizarse al siguiente día se ubicaron en un ambiente aledaño a la zona de trabajo. De ésta manera se evitó que la captura en horas de la mañana, con altas temperaturas y el estrés de un recorrido más largo para el traslado, se produjeran instantes previos a la inmovilización (Ølberg, 2007).

Para la contención física, el cuidador introdujo la malla de aro dentro del ambiente de cada individuo, y de esa manera eran llevados al área de trabajo. Luego cada individuo fue trasladado de la malla hacia una bolsa de tela (50cm x 50cm) que fue cerrada por tracción y amarrado en uno de sus extremos (Ølberg, 2007). La bolsa fue introducida dentro de un contenedor metálico circular para realizar el pesaje del animal en una balanza digital; el peso del contenedor y de la bolsa de la

tela fue tarado y restado del peso total indicado en la balanza. Luego del pesaje, la bolsa fue sacada del contenedor y el individuo fue extraído por maniobra del cuidador, de tal manera que la cabeza era sujeta con ayuda de la bolsa y el cuerpo descubierto totalmente para exponer la zona de aplicación de los anestésicos.

Después de la administración de los anestésicos, el individuo fue introducido en una caja de madera (40cm x 40cm x 40cm) cerrada en su mayoría que nos permitió observarlo por un espacio pequeño cubierto con malla y evitar el estrés por parte del individuo (Fig. 9). El personal que realizó la manipulación de los individuos de *Aotus vociferans* es un personal altamente capacitado y experimentado, y en todo momento realizó las maniobras de contención física con suma precaución y respeto por el animal (Fowler, 2008). Durante el trabajo con los animales, el personal involucrado empleó guantes, mascarillas y vestimenta exclusiva para el manejo (mandiles o chaquetas) (Popilskis *et al.*, 2008).



Figura 9. Caja de madera para observación de *Aotus vociferans* durante inducción.

### **3. 3. 2. Inmovilización química de *Aotus vociferans***

La inmovilización química se realizó utilizando tres protocolos de inmovilización química de tipo reversible que se muestran en el Cuadro 1.

	INDUCCIÓN	REVERSIÓN	Nº ANIMALES	APLICACIÓN
<b>Protocolo A</b>	ketamina 7mg/kg + xilacina 2mg/kg	yohimbina 0.12mg/kg	19 individuos	El orden de aplicación de los protocolos para cada individuo es aleatorio.
<b>Protocolo B</b>	ketamina 10mg/kg + midazolam 2mg/kg	flumazenil 0.005mg/kg	19 individuos	
<b>Protocolo C</b>	ketamina 5mg/kg + xilacina 1mg/kg + midazolam 1mg/kg	yohimbina 0.12mg/kg + flumazenil 0.005mg/kg	19 individuos	

Cuadro 1. Protocolos de inmovilización química reversible

Los tres protocolos fueron administrados a cada ejemplar participante, con un intervalo de 8 días entre un procedimiento y otro (Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013). Además, los protocolos fueron administrados en orden aleatorio a cada animal. Después del pesaje de cada ejemplar, se procedió a calcular los volúmenes correspondientes a cada droga de acuerdo al peso corporal, para luego realizar la aplicación en el paquete de músculos caudales al muslo (m. semitendinoso y m.

semimembranoso) (Fish *et al.*, 2008). Las dosis utilizadas en este estudio fueron basadas en las dosis presentadas por Cracknell (2006) y Ølberg (2007), siendo modificadas en un inicio para obtener la dosis correcta que permitiera trabajar adecuadamente con el individuo.

Una vez administrados los anestésicos, el ejemplar fue introducido en la caja de madera para su observación a través de una malla, y de ésta manera se pudo determinar el tiempo de recumbencia (i.e. tiempo desde la inyección anestésica hasta la pérdida de tonicidad muscular y postura) y el tiempo de inducción (i.e. tiempo desde la inyección hasta que el individuo no presente ningún movimiento y tenga pérdida parcial de sensibilidad) (Selmi *et al.*, 2004; Bakker *et al.*, 2013). La ausencia de respuesta a estímulos dolorosos (para determinar el momento en que el individuo podía ser extraído de la caja de madera) fue determinada mediante presión manual en la cola y dedos de miembros posteriores; a partir de este momento se consideró segura la manipulación directa del animal.

Al finalizar el periodo de inmovilización química, se procedió a la aplicación de los agentes reversiones vía intramuscular (Ølberg, 2007). Dependiendo del protocolo empleado en cada caso, se aplicó yohimbina en los protocolos que utilizaron xilacina y flumazenil en los protocolos que utilizaron midazolam (Adams, 2001; Ølberg, 2007). Luego, cada ejemplar fue colocado en una caja para transporte que permitía su visualización a través de rejillas (Fig. 10). De ésta manera se pudo determinar el tiempo de recuperación (tiempo desde la aplicación del reversioner hasta que el animal se mantiene de pie por al menos 10 segundos y pueda caminar) (Bakker *et al.*, 2013).



Figura 10. Recuperación de *Aotus vociferans* tras la aplicación de antagonistas

### **3. 3. 3. Monitoreo de parámetros fisiológicas en *Aotus vociferans***

Una vez inducida la anestesia, cada animal fue retirado de la caja de madera y colocado en recumbencia lateral. A partir de aquel momento se inició el monitoreo de las constantes fisiológicas con intervalos de 5 minutos entre cada toma de datos por un tiempo total de 20 minutos (Selmi *et al.*, 2004). Los parámetros fisiológicos que fueron evaluados incluyen: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, temperatura corporal, porcentaje de saturación de oxígeno y profundidad anestésica. El monitoreo anestésico se realizó siguiendo las recomendaciones del Colegio Norteamericano de Anestesiólogos Veterinarios (ACVA, 1995).

Durante la inmovilización, la presión arterial sistólica, diastólica y media fueron evaluadas cada 5 minutos utilizando un dispositivo oscilométrico automatizado no invasivo ubicado en la base de la cola o a nivel tarsal en cada individuo (Fig. 11). La frecuencia respiratoria fue determinada por observación torácica directa de los movimientos inspiratorios e inspiratorios por un periodo de 15 segundos y multiplicada por cuatro. La temperatura rectal fue tomada con termómetro digital por un periodo de 1 minuto por cada toma. La saturación de oxígeno fue medida por un sensor de pulsioximetría ubicado en la falange distal de miembros posteriores. La frecuencia cardíaca fue a

través del pulsioxímetro basándose en la frecuencia de pulso obtenida (Ølberg, 2007; Bakker *et al.*, 2013).



Figura 11. Monitoreo de constantes fisiológicas utilizando monitor multiparamétrico

La profundidad anestésica fue evaluada cualitativamente utilizando una escala numérica del 1 al 3 en la cual se especificaron características de cada nivel de profundidad, y fue medida en conjunto con la tercera toma de datos de las constantes fisiológicas (Cuadro 2). Los parámetros fueron relajación muscular (i.e. tono mandibular), reflejo palpebral, reflejo pedal, movimientos espontáneos y manipulación de miembros. Para evaluar la relajación muscular se intentó separar moderadamente la mandíbula del maxilar y así sentir el grado de resistencia que presentó a la tracción. El reflejo palpebral fue evaluado realizando toques suaves en el cantus medial de los ojos empleando un hisopo. El reflejo pedal se evaluó presionando manualmente uno de los dedos del pie y observando la respuesta presentada. Los movimientos espontáneos fueron evaluados por observación directa de cualquier movimiento durante el procedimiento anestésico y la manipulación de miembros fue evaluada cogiendo el miembro con una mano y dejándolo caer sobre la otra mano

(Lee *et al.*, 2010). Las calidades de inducción, inmovilización y recuperación fueron evaluadas, haciendo uso de la escala numérica propuesta por Bakker *et al.* (2013), en la cual se especifican características propias de cada uno de los periodos (Cuadro 3).

<b>Calificaciones de parámetros de profundidad anestésica</b>					
<b>Calificación</b>	<b>Movimientos Espontáneos</b>	<b>Reflejo palpebral</b>	<b>Reflejo podal</b>	<b>Tono muscular</b>	<b>Manipulación</b>
<b>0</b>	Sin movimiento	Sin movimiento	Sin movimiento	Sin tono	Sin respuesta
<b>1</b>	Temblor de manos o pies, movimientos faciales.	Parpadeo normal	Retirada y flexión inmediata	Tono normal	Retirada inmediata
<b>2</b>	Movimiento intenso de miembros anteriores o posteriores	Parpadeo exacerbado y movimiento de otra parte corporal (cabeza, etc)	Retirada y flexión exacerbada	Tono incrementado	Movimiento exacerbado de miembros y otras partes corporales

Cuadro 2. Cuadro de calificaciones para profundidad anestésica (modificado de Lee *et al.*, 2010)

<b>Calificaciones en la calidad de inducción, inmovilización y recuperación</b>		
<b>Calificación</b>	<b>Calidad</b>	<b>Características</b>
<b>1</b>	Buena	Sin vocalizaciones, salivación, estornudos o lamidos compulsivos. No hay atención incrementada hacia el lugar de inyección, ni actividad muscular involuntaria o incoordinada.
<b>2</b>	Satisfactoria	Alguna vocalización y/o actividad muscular involuntaria o incoordinada, salivación, lamido compulsivo, estornudos, incomodidad en el lugar de inyección (menor a 5 minutos)
<b>3</b>	No satisfactoria	Forcejeos violentos, inmovilización no efectuada, marcada incomodidad en el lugar de inyección (atención muy incrementada mayor a 5 minutos), salivación excesiva, vómitos, lamido compulsivo, estornudos, actividad muscular involuntaria.

Cuadro 3. Cuadro de calificaciones para calidad de inducción, inmovilización y recuperación (según Bakker *et al.*, 2013)

### **3. 3. 4. Examen clínico de *Aotus vociferans***

En examen físico de los individuos de *Aotus vociferans* fue realizado de manera rápida previo a la aplicación de la anestesia, en el cual se pudo obtener datos de condición corporal, presencia de ectoparásitos, lesiones o heridas en la piel y comportamiento (Southers y Ford, 1995). Además, en el caso de algunos primates, se pudo obtener información adicional sobre la consistencia de las heces y enfermedades previas mediante revisión del historial clínico. La condición corporal fue evaluada en base a la Guía de Evaluación Nutricional de la Asociación Mundial de Veterinarios de Animales Pequeños (Freeman *et al.*, 2011).

### **3. 4. ANÁLISIS DE DATOS**

Para el análisis se calcularon estadísticos de tendencia central (i.e. media aritmética, mediana, intervalo de confianza) y de dispersión (i.e. desviación estándar). Los datos obtenidos fueron analizados por el programa Stata 10.1. Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para la determinación de normalidad de los valores, para luego aplicar las pruebas comparativas de ANOVA y Kruskal-Wallis en caso de ser variables normales o no normales, respectivamente (Morales, 2012; Mc Donald, 2014). En aquellas situaciones en que se rechazó la hipótesis nula y se concluyó que al menos una de las medias o medianas fue diferente, se realizó pruebas *post test* para precisar entre qué protocolos había diferencia significativa. Se realizó prueba de Bonferroni como *post test* de ANOVA, y prueba de Comparaciones múltiples con rangos medios como *post test* de Kruskal-Wallis (Mc Donald, 2014; Ríus *et al.*, 2014).

## IV. RESULTADOS

### 4.1. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS

En su mayoría, los valores para los parámetros fisiológicos, permanecieron dentro de los rangos normales durante todo el periodo de inmovilización, empleando cualquiera de los tres protocolos evaluados (Ølberg, 2007; Thornton, 2012; Sainsbury, 1999).

#### 4.1.1. Frecuencia cardíaca

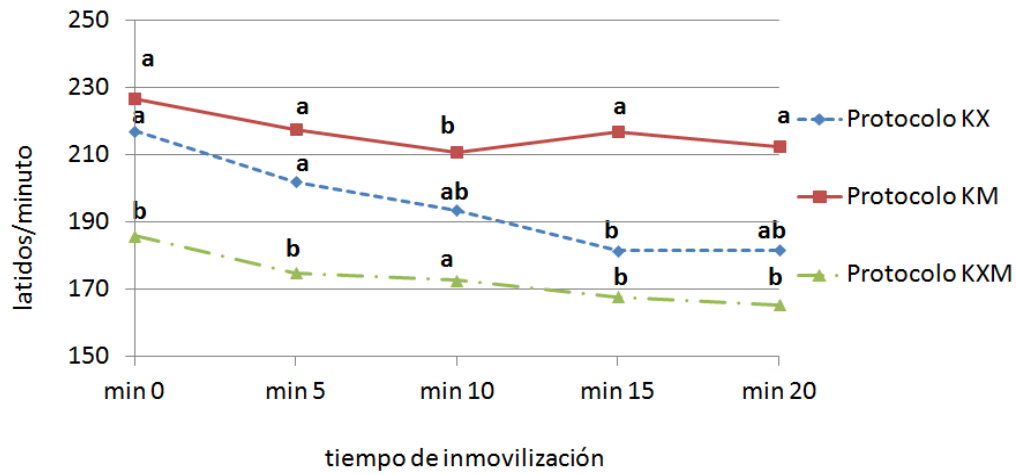
Los animales inmovilizados con el protocolo KX y KM presentaron mayor FC a los minutos 0 y 5 que los inmovilizados con KXM. En los minutos 10 y 20 se observó una mayor FC en animales inmovilizados con protocolo KM que en animales con KXM. Y las inmovilizaciones con el protocolo KX mostraron menor FC que las inmovilizaciones con KM al minuto 15, mientras que ésta fue mayor que en el protocolo KXM (Cuadro 4). En la figura 12 se muestra la variación media de frecuencia cardíaca durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

<b>Cuadro 4. Frecuencia cardíaca según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media <math>\pm</math> intervalo de confianza)</b>						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Frecuencia cardíaca	KX	217 <sup>a</sup> $\pm$ 16.07	202 <sup>a</sup> $\pm$ 16.33	194 <sup>ab</sup> $\pm$ 20.17	182 <sup>b</sup> $\pm$ 19.29	182 <sup>ab</sup> $\pm$ 15.49
	KM	227 <sup>a</sup> $\pm$ 11.96	218 <sup>a</sup> $\pm$ 11.50	211 <sup>b</sup> $\pm$ 10.52	217 <sup>a</sup> $\pm$ 13.10	212 <sup>a</sup> $\pm$ 16.60
	KXM	186 <sup>b</sup> $\pm$ 12.92	175 <sup>b</sup> $\pm$ 12.30	173 <sup>a</sup> $\pm$ 12.89	168 <sup>b</sup> $\pm$ 12.18	165 <sup>b</sup> $\pm$ 12.99

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

**Figura 12. Variación media de la frecuencia cardíaca observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013**



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

#### 4. 1. 2. Frecuencia respiratoria

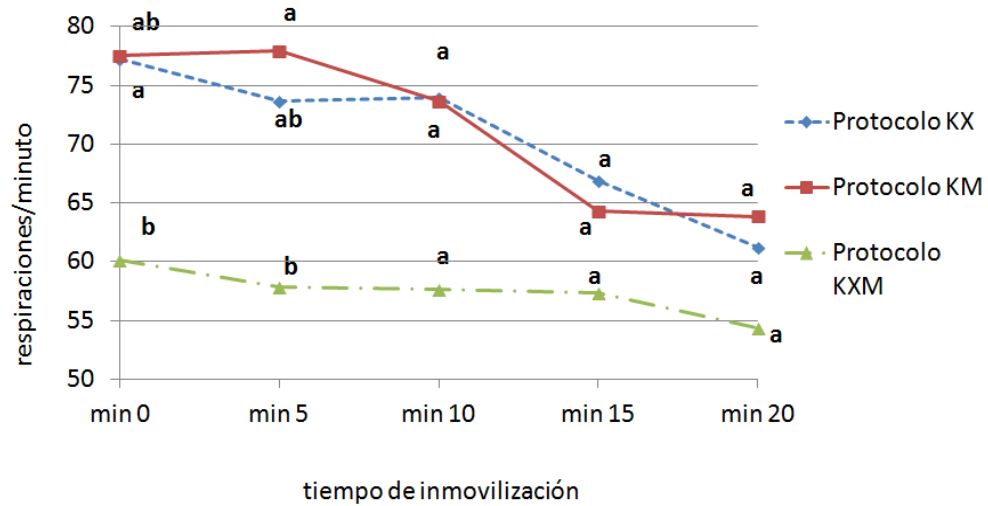
En el minuto 0 los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor FR que animales inmovilizados con el protocolo KXM. En el minuto 5 los animales del protocolo KM presentaron mayor FR que los del protocolo KXM (Cuadro 5). En la figura 13 se muestra la variación media de frecuencia respiratoria durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

<b>Cuadro 5. Frecuencia respiratoria según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media ± intervalo de confianza)</b>						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Frecuencia respiratoria	KX	77 <sup>a</sup> ± 8.11	74 <sup>ab</sup> ± 10.36	74 <sup>a</sup> ± 10.79	67 <sup>a</sup> ± 9	61 <sup>a</sup> ± 10.07
	KM	78 <sup>ab</sup> ± 12.01	78 <sup>a</sup> ± 11.20	74 <sup>a</sup> ± 10.70	64 <sup>a</sup> ± 9.42	64 <sup>a</sup> ± 7.90
	KXM	60 <sup>b</sup> ± 6.70	58 <sup>b</sup> ± 8.15	58 <sup>a</sup> ± 7.12	57 <sup>a</sup> ± 7.02	54 <sup>a</sup> ± 6.06

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

**Figura 13. Variación media de la frecuencia respiratoria observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013**



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

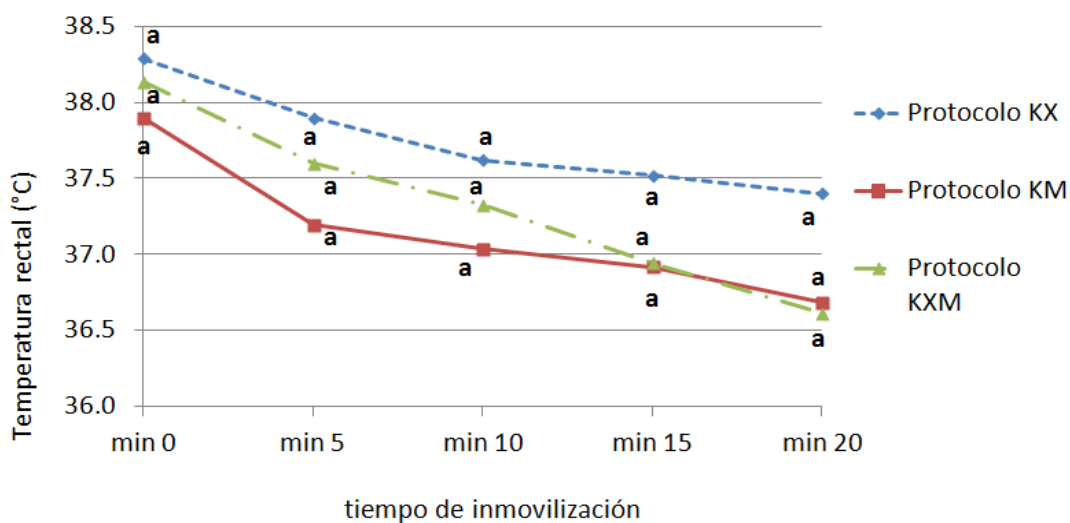
#### 4. 1. 3. Temperatura

La temperatura rectal presentó valores por debajo de 37°C a partir de la medición del minuto 15 en los protocolos KM y KXM, mientras que en el protocolo KX se observaron temperaturas por encima de éste valor durante todo el periodo de inmovilización. Además, la disminución térmica entre el minuto 0 y el minuto 20 fue de 0.9°C, 1.2°C y 1.5°C en protocolo KX, KM y KXM, respectivamente. No se observó diferencia significativa entre protocolos para ninguna de las 5 mediciones realizadas durante la evaluación (Cuadro 6). En la figura 14 se muestra la variación media de temperatura durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 6. Temperatura rectal según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Temperatura rectal	KX	38.3 <sup>a</sup> $\pm$ 0.46	37.9 <sup>a</sup> $\pm$ 0.42	37.6 <sup>a</sup> $\pm$ 0.43	37.5 <sup>a</sup> $\pm$ 0.4	37.4 <sup>a</sup> $\pm$ 0.4
	KM	37.9 <sup>a</sup> $\pm$ 0.31	37.2 <sup>a</sup> $\pm$ 0.60	37 <sup>a</sup> $\pm$ 0.42	36.9 <sup>a</sup> $\pm$ 0.36	36.7 <sup>a</sup> $\pm$ 0.40
	KXM	38.1 <sup>a</sup> $\pm$ 0.52	37.6 <sup>a</sup> $\pm$ 0.45	37.3 <sup>a</sup> $\pm$ 0.48	36.9 <sup>a</sup> $\pm$ 0.52	36.6 <sup>a</sup> $\pm$ 0.55

<sup>a</sup>No hay diferencia significativa

Figura 14. Variación media de la temperatura observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013



<sup>a</sup>No hay diferencia significativa

#### 4. 1. 4. Saturación de oxígeno

Se observó que la saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) en los protocolos KX y KM presentó un comportamiento ligeramente irregular (i.e. asciende y desciende) en cada una de las mediciones durante el procedimiento, pero con tendencia general de tipo ascendente. Mientras que el protocolo

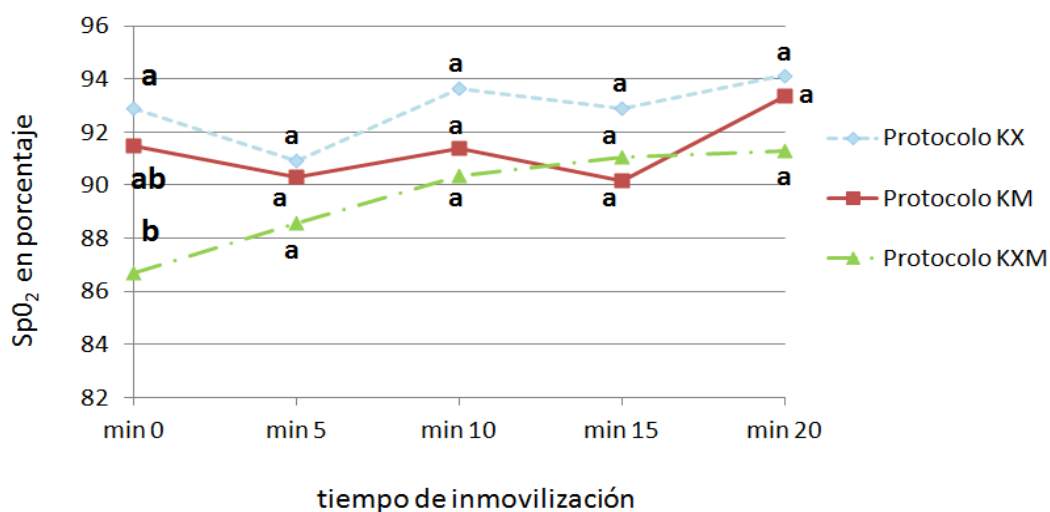
KXM presentó una tendencia ascendente sostenida durante toda la inmovilización. Los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor SpO<sub>2</sub> en el minuto 0, que los animales inmovilizados con el protocolo KXM (Cuadro 7). En la figura 15 se muestra la variación media de SpO<sub>2</sub> durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 7. Saturación de oxígeno según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media ± intervalo de confianza)						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Saturación de oxígeno	KX	93 <sup>a</sup> ± 2.67	91 <sup>a</sup> ± 3.12	94 <sup>a</sup> ± 2.63	93 <sup>a</sup> ± 2.01	94 <sup>a</sup> ± 1.74
	KM	91 <sup>ab</sup> ± 2.40	90 <sup>a</sup> ± 3.60	91 <sup>a</sup> ± 3.30	90 <sup>a</sup> ± 3.10	93 <sup>a</sup> ± 2.90
	KXM	87 <sup>b</sup> ± 3.80	89 <sup>a</sup> ± 3.60	90 <sup>a</sup> ± 3.28	91 <sup>a</sup> ± 2.52	91 <sup>a</sup> ± 2.90

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

**Figura 15. Variación media de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013**



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

#### 4. 1. 5. Presión sistólica

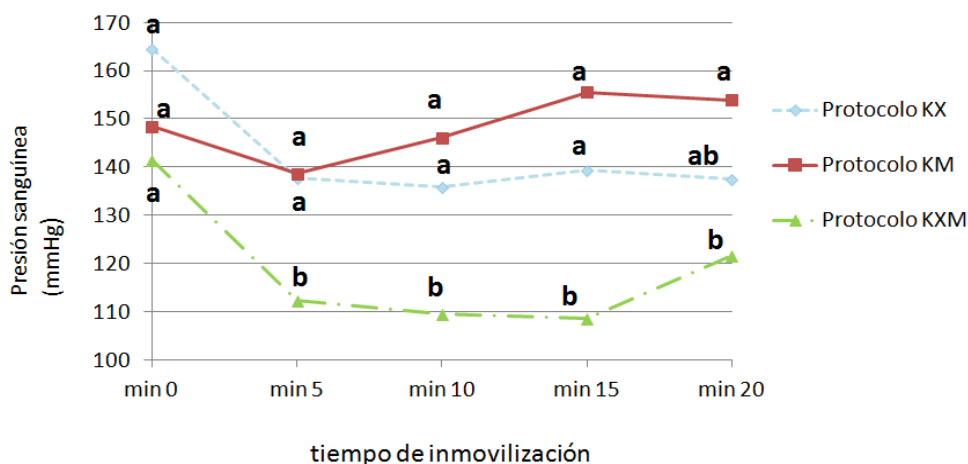
Los animales inmovilizados con el protocolo KX y KM presentaron mayor PS en los minutos 5, 10 y 15, que los animales inmovilizados con el protocolo KXM. En el minuto 20, los animales del protocolo KM presentaron mayor PS que los del protocolo KXM (Cuadro 8). En la figura 16 se muestra la variación media de PS durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 8. Presión sistólica según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Presión sistólica	KX	165 <sup>a</sup> $\pm$ 19.65	138 <sup>a</sup> $\pm$ 14.50	136 <sup>a</sup> $\pm$ 11.42	139 <sup>a</sup> $\pm$ 10.87	138 <sup>ab</sup> $\pm$ 10.70
	KM	148 <sup>a</sup> $\pm$ 11.52	139 <sup>a</sup> $\pm$ 12.27	146 <sup>a</sup> $\pm$ 14.92	156 <sup>b</sup> $\pm$ 14.70	154 <sup>a</sup> $\pm$ 13.20
	KXM	141 <sup>a</sup> $\pm$ 15.40	112 <sup>b</sup> $\pm$ 9.20	109 <sup>b</sup> $\pm$ 7.85	109 <sup>b</sup> $\pm$ 5.63	122 <sup>b</sup> $\pm$ 11.72

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

Figura 16. Variación media de la presión sistólica observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

#### 4. 1. 6. Presión diastólica

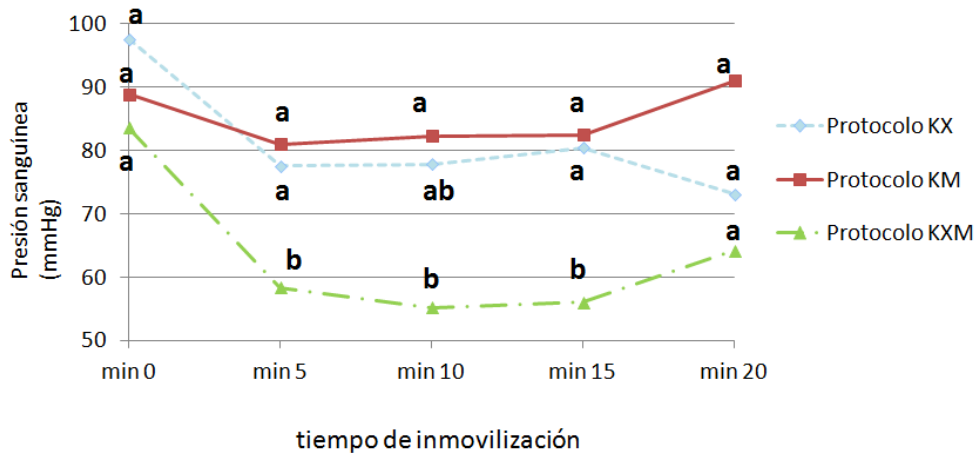
Los animales inmovilizados con el protocolo KX y KM presentaron mayor PD en los minutos 5 y 15, que los animales inmovilizados con el protocolo KXM. En el minuto 10, se observó una mayor PD en los animales del protocolo KM que en los del protocolo KXM (Cuadro 9). En la figura 17 se muestra la variación media de PD durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

<b>Cuadro 9. Presión diastólica según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media ± intervalo de confianza)</b>		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Presión diastólica	KX	98 <sup>a</sup> ± 18.20	78 <sup>a</sup> ± 11.43	78 <sup>ab</sup> ± 15.40	80 <sup>a</sup> ± 12.85	73 <sup>a</sup> ± 9.36
	KM	89 <sup>a</sup> ± 8.94	81 <sup>a</sup> ± 10.63	82 <sup>a</sup> ± 10.57	82 <sup>a</sup> ± 9.58	91 <sup>a</sup> ± 13.90
	KXM	84 <sup>a</sup> ± 13.09	58 <sup>b</sup> ± 7.05	55 <sup>b</sup> ± 7.60	56 <sup>b</sup> ± 6.32	64 <sup>a</sup> ± 8.75

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

**Figura 17. Variación media de la presión diastólica observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013**



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

#### 4. 1. 7. Presión media

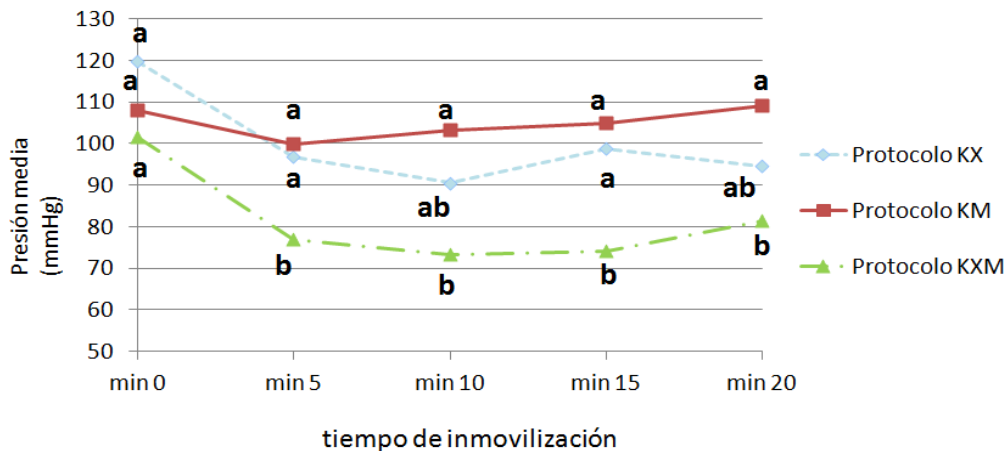
Se observó que los animales inmovilizados con el protocolo KX y KM presentaron mayor PD en los minutos 5 y 15, que los animales inmovilizados con el protocolo KXM. En los minutos 10 y 20, los animales inmovilizados con el protocolo KM presentaron mayor PD que los inmovilizados con el protocolo KXM (Cuadro 10). En la figura 18 se muestra la variación media de PM durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 10. Presión media según tiempo (minutos) en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media $\pm$ intervalo de confianza)						
		Momento de monitoreo (minuto)				
		0	5	10	15	20
Presión media	KX	120 <sup>a</sup> $\pm$ 40	97 <sup>a</sup> $\pm$ 26	91 <sup>ab</sup> $\pm$ 20	99 <sup>a</sup> $\pm$ 25	94 <sup>ab</sup> $\pm$ 19
	KM	108 <sup>a</sup> $\pm$ 9.70	100 <sup>a</sup> $\pm$ 10.70	103 <sup>a</sup> $\pm$ 11.20	105 <sup>a</sup> $\pm$ 11.71	109 <sup>a</sup> $\pm$ 13.50
	KXM	102 <sup>a</sup> $\pm$ 12.15	77 <sup>b</sup> $\pm$ 6.90	73 <sup>b</sup> $\pm$ 6.70	74 <sup>b</sup> $\pm$ 4.92	82 <sup>b</sup> $\pm$ 8.26

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

Figura 18. Variación media de la presión media observada según tiempo (minutos), en *Aotus vociferans* inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible. IVITA - Iquitos. 2013



<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

#### 4. 2. TIEMPO Y CALIDAD DE LOS PERÍODOS DE RECUMBENCIA, INDUCCIÓN, INMOVILIZACIÓN Y RECUPERACIÓN

Se observó que los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron un tiempo de recuperación más corto (i.e. reincorporación y recuperación de la coordinación en menor tiempo) que los animales inmovilizados con los protocolos KM y KXM (Cuadro 11).

<b>Cuadro 11. Tiempo (minutos) de recumbencia, inmovilización y recuperación en A. vociferans inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media ± intervalo de confianza).</b>			
<b>Tiempo</b>	<b>KX</b>	<b>KM</b>	<b>KXM</b>
<b>T. recumbencia</b>	4.27 ± 0.80	3.27 ± 0.41	3.36 ± 0.61
<b>T. inducción</b>	7.83 ± 1.20	6.49 ± 1.07	6.92 ± 1.40
<b>T. recuperación</b>	24.55 <sup>a</sup> ± 6.13	54.91 <sup>b</sup> ± 14.30	45.44 <sup>b</sup> ± 9.86

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

Se observó que los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron una mayor calificación en la calidad de inmovilización que los animales inmovilizados con el protocolo KXM (Cuadro 12). Esto quiere decir, que la seguridad y confiabilidad del protocolo KX fue menor (i.e. mayor cantidad de actividad muscular incoordinada, estornudos) que la del protocolo KXM.

<b>Cuadro 12. Calidad de inducción, inmovilización y recuperación en con tres protocolos de contención química reversible (media ± intervalo de confianza)</b>			
<b>Calidad</b>	<b>KX</b>	<b>KM</b>	<b>KXM</b>
<b>calidad inducción</b>	1.05 ± 0.10	1.16 ± 0.17	1.18 ± 0.18
<b>calidad inmovilización</b>	1.68 <sup>a</sup> ± 0.30	1.28 <sup>ab</sup> ± 0.20	1.06 <sup>b</sup> ± 0.19
<b>calidad recuperación</b>	1.11 ± 0.14	1.21 ± 0.20	1.13 ± 0.16

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

### 4. 3. PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

Los animales inmovilizados con los protocolos KX y KM presentaron mayor calificación para reflejo palpebral (i.e. parpadeo de mayor intensidad a la evaluación), que los animales inmovilizados con el protocolo KXM. Los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor calificación para tono muscular (i.e. presencia de mayor tono muscular) que los animales inmovilizados con los protocolos KM y KXM. Asimismo, los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor calificación para manipulación (i.e. mayor respuesta y movimiento a la evaluación), que los animales inmovilizados con el protocolo KXM (Cuadro 13).

<b>Cuadro 13. Parámetros de profundidad anestésica en <i>A. vociferans</i> inmovilizados con tres protocolos de contención química reversible (media <math>\pm</math> intervalo de confianza)</b>			
<b>Parámetros</b>	<b>KX</b>	<b>KM</b>	<b>KXM</b>
<b>movimientos espontáneos</b>	0.68 <sup>a</sup> $\pm$ 0.30	0.37 <sup>b</sup> $\pm$ 0.27	0.18 <sup>b</sup> $\pm$ 0.25
<b>reflejo palpebral</b>	1.11 <sup>a</sup> $\pm$ 0.26	0.58 <sup>a</sup> $\pm$ 0.23	0.06 <sup>b</sup> $\pm$ 0.11
<b>reflejo podal</b>	0.37 <sup>a</sup> $\pm$ 0.22	0.47 <sup>a</sup> $\pm$ 0.23	0.35 <sup>a</sup> $\pm$ 0.23
<b>tono muscular</b>	1.26 <sup>a</sup> $\pm$ 0.25	0.47 <sup>b</sup> $\pm$ 0.23	0.35 <sup>b</sup> $\pm$ 0.23
<b>manipulación</b>	0.95 <sup>a</sup> $\pm$ 0.35	0.37 <sup>ab</sup> $\pm$ 0.22	0.18 <sup>b</sup> $\pm$ 0.16

<sup>a</sup> No hay diferencia significativa

<sup>b</sup> No hay diferencia significativa

## V. DISCUSIÓN

Actualmente, los estudios de evaluación de protocolos anestésicos reversibles dirigidos a contenciones químicas para intervenciones no invasivas o mínimamente invasivas en primates, son escasos; encontrándose más información sobre anestesia en primates de Viejo Mundo que primates de Nuevo Mundo (Bakker *et al.*, 2013). El presente, es el primer estudio que evalúa y compara directamente tres protocolos de contención química reversible utilizando xilacina, ketamina y midazolam en *Aotus vociferans*. En general, se obtuvo una adecuada inmovilización en la mayoría

de los ejemplares participantes; sin embargo, en algunos no se obtuvo el grado de sedación deseada debido a diferentes factores detallados más adelante.

Con el fin de minimizar el estrés en los animales y la generación de lesiones, se redujo en lo posible el tiempo de manipulación, y de este modo también se evitó que algún cambio fisiológico pueda alterar los datos obtenidos. Por tal motivo, no se realizaron maniobras adicionales durante el procedimiento (e.g. toma de constantes fisiológicas previo a la sedación, toma de muestras de sangre, muestras de orina).

Con respecto a la frecuencia cardiaca (FC) (rango fisiológico de 200-300 latidos/minuto), en los animales inmovilizados empleando KX se observó una disminución media del 10% (i.e. bradicardia leve) a partir del minuto 10 (Sainsbury, 1999; Ølberg, 2007). Este hallazgo es similar a lo descrito por Vinuesa (2012) en *Cebus apella* y *Cebus albifrons*, quien también observó disminución de la FC en los primeros 30 minutos de inmovilización. De igual manera, Gozalo (1985) y Laforé (2004) observaron bradicardia utilizando protocolos de inmovilización química con xilacina y ketamina en *Aotus vociferans* y caninos, respectivamente. En el protocolo KM se observó irregularidad en la FC (i.e. descendente y ascendente), difiriendo con los hallazgos de Lee *et al.* (2010) y Aurora *et al.* (2010) quienes observaron estabilidad en la FC sobre estudios en macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) y monos aulladores (*Alouatta clamitans*), respectivamente.

El comportamiento irregular promedio de la FC observado en los animales inmovilizados con KM, puede deberse a movimientos corporales esporádicos tomados en cuenta erróneamente por el sensor. Estos movimientos corporales podría ser causados por la relajación muscular pobre en algunos animales, debido a dosis bajas de midazolam (Laredo *et al.*, 2001; Cruz, 2005; Maddison, 2008; Muir *et al.*, 2008). En los animales inmovilizados empleando el protocolo KXM, el complejo agonista  $\alpha_2$  adrenérgico – benzodiazepina produjo una disminución media del 20% en la FC (i.e. bradicardia leve) a partir del minuto 0 y continuó descendiendo hacia el final del procedimiento,

evidenciándose la sinergia de los efectos fisiológicos y la acción que cada fármaco ejerce sobre la FC (Laredo *et al.*, 2001).

La frecuencia respiratoria (FR) en los animales inmovilizados empleando KX y KM, presentó tendencia descendente pero se mantuvo dentro del rango fisiológico para primates con peso corporal menor a 1kg (i.e. rango fisiológico de 60-80 respiraciones/minuto) (Sainsbury, 1999; Ølberg, 2007; Thornton, 2012). Con respecto al protocolo KX, en un estudio realizado en la misma especie, Gozalo (1985) también describió un descenso dentro del rango fisiológico durante los primeros 15 minutos de inmovilización. Por su parte Vinuesa (2012) observó un aumento inicial de la FR en *Cebus sp*, que se mantuvo en todo momento dentro del rango referencial fisiológico para esta especie (i.e. 30-50 respiraciones/minuto (Ølberg, 2007)). La acción depresora de los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos sobre los centros respiratorios produce disminución en la frecuencia respiratoria (Adams, 2001; Laforé, 2004), siendo este efecto marcado en caso de emplearse dosis medias a altas del fármaco (Maddison *et al.*, 2008).

En los animales inmovilizados empleando KM se observó depresión respiratoria dentro del rango fisiológico (i.e. 60-80 respiraciones/minuto) (Sainsbury, 1999; Thornton, 2012). Esto se debería al efecto potenciador de midazolam sobre la actividad del neurotransmisor GABA (neurotransmisor inhibitorio) en su receptor; siendo estos cambios leves en comparación con la actividad de otros agentes tranquilizantes (Laredo *et al.*, 2001; Maddison *et al.*, 2008). Por su parte, en los animales inmovilizados empleando KXM, se observó disminución media del 17% en la FR (i.e. bradipnea leve) desde el inicio del procedimiento y con tendencia a la disminución. Se debería principalmente a la capacidad de las benzodiazepinas de intensificar los efectos depresores de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (i.e. xilacina), produciéndose mayor depresión respiratoria que con su uso individual (Wanamaker y Lockett, 2009; Dugdale, 2010).

La temperatura rectal promedio en los tres protocolos evaluados estuvo por debajo del rango fisiológico para especies pequeñas (i.e. rango fisiológico de 38,5°C - 40°C) (Sainsbury, 1999;

Thornton, 2012), indicando estados de hipotermia leve a moderada con una temperatura mínima de  $36.6 \pm 0.55$  °C. Los resultados obtenidos en el presente estudio concuerdan con la información de diversos autores como Gozalo (1985), Vinuesa (2012), Baker *et al.* (2013), Aurora *et al.* (2010) y Selmi *et al.* (2004), quienes realizaron estudios en diferentes especies de primates con el uso de ketamina, xilacina y/o midazolam. El descenso en la temperatura corresponde principalmente a cuatro efectos: efecto depresor directo sobre el centro termorregulador del hipotálamo, disminución de la actividad muscular, vasodilatación periférica e hipoperfusión sanguínea (Muir *et al.*, 2008; Maddison *et al.*, 2008). Cada uno de estos efectos se puede presentar en mayor o menor medida de acuerdo al tipo de agente anestésico que se utilice para realizar la inmovilización química. De esta manera, se hace necesario tener métodos pasivos o activos de soporte térmico para proveer de calor a los animales durante el procedimiento, debiendo aplicarse desde el inicio del periodo de inmovilización y no cuando el animal manifieste hipotermia. Así se podrá evitar una mayor pérdida de calor corporal (Macintire *et al.*, 2006; Ølberg, 2007).

Con respecto a la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), los animales inmovilizados con los protocolos KX y KM mostraron valores promedio mayores a 90%; mientras que en los animales inmovilizados empleando KXM se obtuvieron valores ligeramente por debajo de 90% durante los primeros 5 minutos del procedimiento, que luego ascendieron hasta estabilizarse. En la práctica veterinaria, se consideran aceptables valores de SpO<sub>2</sub> por encima de 90% (en animales sin suministro de oxígeno), siendo calificadas las hipoxias como leve (90% - 95%), moderada (85% - 90%), severa (80% - 85%) con necesidad de aplicación de oxigenoterapia de acuerdo al conjunto de signos presentados por el paciente, y crítica (menor a 80%) con necesidad de intubación y ventilación asistida (Álvarez *et al.*, 2001; Macintire *et al.*, 2006; Sawyer, 2007; Flecknell, 2009). Sin embargo, en el presente estudio, ningún individuo presentó signos de hipoxia tales como cianosis o incremento en el tiempo del llenado capilar (Cracknell, 2006), a pesar de tener valores por debajo del límite clínicamente aceptable.

A diferencia de un animal no anestesiado en el cual la hipoxia es el estímulo para la inspiración y el aumento en la FR, un individuo bajo los efectos de anestesia no puede responder fisiológicamente ante éste evento debido a la depresión en sus centros respiratorios (Dugdale, 2010). Cabe señalar que hay diversos factores que pueden provocar una lectura inadecuada de la SpO<sub>2</sub>, tales como vasoconstricción periférica, características del tejido utilizado, movimientos corporales, hipoperfusión local y/o grado de luz ambiental (Lee *et al.*, 2010). Por lo tanto, algunos de los resultados obtenidos en el estudio pueden representar una subestimación con respecto a los valores reales y ésta sería la causa de no haber presenciado signos de hipoxia a pesar de tener lecturas con valores por debajo del límite aceptable.

Un método efectivo para conocer la cantidad de oxígeno en sangre es la gasometría arterial, el cual es un análisis que permite la medición de la presión parcial de O<sub>2</sub>, la presión parcial de CO<sub>2</sub> y el pH sanguíneo; siendo necesario la toma de muestra de sangre arterial o venosa (menos confiable debido a influencia cardiaca y periférica) para la realización del procedimiento analítico (Cruz, 2005; Dugdale, 2010). Sin embargo, en el presente estudio no se llevó a cabo éste análisis, ya que no fue parte de los objetivos presentados.

Los valores de la presión arterial fueron tomados en sus tres tipos: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), siendo la PAM fisiológicamente la de mayor importancia por representar la presión circulante que determina la perfusión sanguínea a nivel coronario, cerebral y renal (Cruz, 2005). El método oscilométrico utilizado en este estudio para la medición de la presión sanguínea es una técnica indirecta no invasiva mediante la cual es posible la obtención de valores erróneos, provocados por movimientos en las extremidades, arritmias o hipotensiones severas (Cruz, 2005; Lee *et al.*, 2010). Tras estudios en diversas especies de primates, Sainsbury (1999), Thornton (2012) y Macintire *et al.* (2006) obtuvieron un rango de 80mmHg - 160mmHg, como medidas referenciales para la hipotensión e hipertensión en *Aotus sp.*

En el presente estudio, los valores de presión arterial sistólica (PAS) observados en los animales inmovilizados empleando KX muestran un efecto predominante del agente agonista  $\alpha_2$  adrenérgico (xilacina) sobre el anestésico disociativo (ketamina) (Brunton *et al.*, 2006; Laforé, 2004). Es así que se observa disminución progresiva de la PAS hasta el minuto 15 que luego se torna irregular (i.e. descendente y ascendente) hacia el minuto 20 del procedimiento; permaneciendo en todo momento dentro del rango fisiológico recomendado para ésta especie (60 - 160 mmHg, Macintire *et al.* (2006)). La disminución en la presión sanguínea no fue signo de amenaza para la vida del animal; es decir, no se presentaron signos clínicos evidentes, tales como: disminución en el tiempo del llenado capilar, cianosis, entre otros (Hall *et al.*, 2001; McGee, 2013). Estos resultados concuerdan con lo expuesto por Bakker *et al.* (2013) quienes describen un descenso inicial en la presión arterial y luego una estabilización constante, en el estudio realizado en *Callithrix jacchus* utilizando medetomidina y ketamina.

Sin embargo, el uso de ketamina y medetomidina en *Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis* produjo presión arterial estable a través de todo el período de sedación (Lee *et al.*, 2010). Estas diferencias posiblemente pueden tener como causas: respuestas propias de cada especie (i.e. especies pequeñas y grandes), consecuencias del uso determinado de cada fármaco (i.e. selectividad  $\alpha_2 / \alpha_1$ : xilacina de 160/1 y medetomidina de 1620/1), influencia de factores externos (e.g. estrés), entre otros (Selmi *et al.*, 2004; Aurora *et al.*, 2010; Dugdale, 2010). La respuesta bifásica al uso de un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico muestra un aumento inicial en la presión arterial por estimulación específica de adrenoceptores  $\alpha_2$  postsinápticos e inespecífica de adrenoceptores  $\alpha_1$ , y posteriormente hipotensión predominante más duradera por los efectos sobre adrenoceptores  $\alpha_2$  presinápticos (Cruz, 2005; Sawyer, 2007; Dugdale, 2010). Se conoce que este tipo de respuesta se da más notoriamente en casos de aplicación endovenosa y con el uso de dosis altas de fármacos; sin embargo, en el presente estudio es posible observar la hipertensión inicial y una disminución

posterior por efectos de la xilacina sobre el sistema cardiovascular (Maddison *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2010).

En los animales inmovilizados empleando KM se observó disminución inicial en la PAS hacia el minuto 5, que posteriormente fue ascendiendo hacia el minuto 20. Este resultado difiere de lo encontrado por Lee *et al.* (2010) quien observó un aumento constante en la presión arterial con el uso de ketamina y midazolam en *Macaca sp.* La disminución en la PAS, que se observó durante el procedimiento, no sería clínicamente significativa debido a que no se presentaron signos clínicos evidentes (e.g. mucosas pálidas, aumento del tiempo de llenado capilar) (Cruz, 2005; Macintire *et al.*, 2006). La diferencia entre los valores del minuto 0 y minuto 5, puede ser producto de una sobreestimación en el minuto 0, provocada por movimientos en el miembro utilizado para la medición, producto de una leve relajación muscular inicial que fue haciéndose más profunda conforme se iba teniendo un mayor efecto del tranquilizante. De esta manera, los valores obtenidos posteriormente fueron medidos de manera adecuada (Cruz, 2005; Dugdale, 2010). Asimismo, el uso de combinaciones de agentes disociativos con benzodiacepinas produce una anestesia de tipo disociativa caracterizada por un aumento en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial, debido al predominio de la actividad simpaticomimética de los disociativos (Adams, 2001; Pulgar *et al.*, 2009).

En los animales inmovilizados empleando KXM, se observó una mayor disminución en la PAS en comparación con la que se obtuvo con KX. Esta disminución se hizo presente hasta el minuto 15, y luego se tuvo un aumento hacia el minuto 20 finalizando el periodo de inmovilización. Es así que los efectos de bradicardia prolongada e hipotensión producidos por xilacina se ven reforzados por midazolam, ya que a pesar que esta droga no posee un efecto marcado sobre la función cardiovascular, a dosis elevadas puede ser capaz de producir vasodilatación e hipotensión en el animal (Macintire *et al.*, 2006; Maddison *et al.*, 2008). Una dosis de midazolam que sea mayor a 0.2 mg/kg es considerada alta, y se ha observado que su uso tiene efectos depresores notorios

sobre la función cardíaca y respiratoria (Adams, 2001; Sawyer, 2007; Dugdale, 2010). A pesar de la depresión marcada observada durante la mayor parte del procedimiento, ninguno de los animales presentó signos clínicos evidentes tales como cianosis, disminución del tiempo de llenado capilar, entre otros (Hall *et al.*, 2001; McGee, 2013).

Respecto a la presión arterial diastólica (PAD), en la mayoría de mediciones de los tres protocolos se obtuvo una presión promedio que se mantuvo dentro del rango fisiológico recomendado para ésta especie (60 – 100 mmHg, Macintire (2006)). Sin embargo, a partir de la segunda medición en los animales inmovilizados empleando KXM, la PAD fue disminuyendo progresivamente hasta el minuto 15 del procedimiento. Estos resultados evidencian los efectos sumatorios de xilacina y midazolam sobre la presión sanguínea (Dugdale, 2010), de la misma manera como se produjo en la presión sistólica. Asimismo, los valores de la presión media en los tres protocolos, se localizaron por encima del valor mínimo necesario para obtener una adecuada perfusión sanguínea cerebral, coronaria y renal: 60mmHg (Cruz, 2005).

El tiempo de recumbencia en los animales inmovilizados con KXM fue similar a los observados con KX y KM, no teniendo un efecto relevante el uso conjunto de xilacina y midazolam, sobre el tiempo de inicio de sedación en el animal. En ninguna de las inmovilizaciones realizadas, se pudo consideró el tiempo de recumbencia como apto para la manipulación, ya que continuaban presentando reacciones y movimientos a la manipulación (Fowler, 2008; Lee *et al.*, 2010).

De igual manera, el uso de las diferentes asociaciones anestésicas, no produjo diferencias marcadas sobre el tiempo de inducción en el animal. Con respecto al uso de KX, el tiempo observado fue menor en comparación con estudios en *Cebus sp.* utilizando las mismas drogas (Vinueza, 2012), y mayor que los obtenidos utilizando ketamina – medetomidina en *Macaca sp.* (Lee *et al.*, 2010) y en *Callithrix jacchus* (Bakker *et al.*, 2013). Algunos investigadores sugieren

que el tiempo de inducción es dependiente de la dosis de los fármacos, mientras otros consideran que el efecto es propio de cada especie (Hall *et al.*, 2001; Ølberg, 2007).

En el presente estudio, de acuerdo a lo expuesto por Ølberg (2007), se consideró que los tiempos de inducción fueron ligeramente largos en los tres protocolos, ya que estuvo por encima del rango de 3 a 5 minutos. La menor selectividad de xilacina (i.e. afinidad  $\alpha_1:\alpha_2$  de 1:160) con respecto a otros agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos más específicos (i.e. afinidad  $\alpha_1:\alpha_2$  de 1:1620) sumado al uso de dosis bajas de ketamina, pueden explicar el mayor tiempo necesario para que la xilacina ejecute sus efectos sedantes y para que la ketamina produzca el efecto disociativo (Gozalo, 1985; Muir *et al.*, 2008; Dugdale, 2010; Lee *et al.*, 2010). Mientras tanto, la calidad de inducción para el protocolo KX obtuvo el mismo calificativo promedio (buena) que el estudio de Bakker *et al.* (2013) en *Callithrix jacchus*. Se pudo observar que un 5.3% (1/19) de éstos animales presentó algún problema en la inducción, tales como movimientos musculares involuntarios o estornudos; y de éstos, uno presentó defecación, posiblemente producto de la estimulación del Sistema Nervioso Simpático por la liberación de catecolaminas como consecuencia del estrés del manejo y sedación (Aurora *et al.*, 2010).

Por su parte, el tiempo de inducción obtenido con el protocolo KM fue mayor que el observado en los estudios realizados por Lee *et al.* (2010) en *Macaca sp.* y Aurora *et al.* (2010) en *Alouatta clamitans* utilizando ketamina – midazolam. No se presentaron mayores problemas durante la inducción, siendo la mayoría de ellas de manera suave y tranquila. La calidad de inducción para este protocolo fue similar a la presentada por Aurora *et al.* (2010) en *Alouatta clamitans*, pero en este caso no se mencionaron características específicas de acuerdo a la clasificación. De todos los animales inmovilizados empleando el protocolo KM, se obtuvo un 15.8 % (3/19) con algún tipo de dificultad en la inducción, presentándose estornudos, movimientos musculares incoordinados o tensión muscular ligeramente aumentada. Esto podría deberse a un inicio tardío del efecto de midazolam, generando pobre relajación muscular y tono incrementado en

la inducción, posiblemente por una inadvertida aplicación subcutánea de los fármacos anestésicos en algunos animales o variaciones individuales (Ølberg, 2007; Sawyer, 2007; Lee *et al.*, 2010).

Con respecto al protocolo KXM, se observó que el tiempo de inducción presentó similitud con los otros dos protocolos, y la calidad obtuvo calificación buena. La mayoría de animales inmovilizados con el protocolo KXM presentaron inducción suave, obteniéndose un 15.8% (3/19) con movimientos involuntarios y tensión muscular ligeramente incrementada, posiblemente como consecuencia del uso de dosis menores de los fármacos (i.e. agente agonista  $\alpha_2$  adrenérgico y benzodiacepina) (Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013).

La calidad inmovilización fue diferente entre protocolos, ya que en el protocolo KX se obtuvo una calificación promedio de 2 (satisfactoria), mientras que en los protocolos KM y KXM el resultado fue una calificación promedio de 1 (buena). La calificación obtenida en el protocolo KX es similar a los resultados de Bakker *et al.*, (2013) quienes reportaron calificaciones 1 y 2 (buena y satisfactoria) con el de ketamina – medetomidina en *Callithrix jacchus*. En el presente estudio, el 47.4% (9/19) y 10.6% (2/19) de los animales inmovilizados con ketamina – xilacina, presentaron calificación 2 y calificación 3, respectivamente. De esta manera, se pudo observar que la mayoría de ellos presentó inmovilización inadecuada con presencia de movimientos musculares durante gran parte de la inmovilización y una pobre relajación muscular, así como también la rápida superficialización del plano de sedación antes del minuto 15 de inmovilización.

Sin embargo, en los primeros momentos, la inmovilización alcanzada permitió realizar la mayoría de las mediciones; deduciéndose así, que el protocolo KX sólo podría ser utilizado para actividades de muy corta duración (i.e. menores a 15 minutos) tales como toma de muestras de sangre en animales pequeños y tratamiento de heridas (Aurora *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2010). Las dosis utilizadas en este protocolo podrían haber sido muy bajas, lo cual explicaría la observación de movimientos corporales, la corta duración del periodo de inmovilización y las alteraciones en la excitabilidad (Laforé, 2004; Muir *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

Con respecto al protocolo KM, los resultados del presente estudio (calificación 1) difieren de los obtenidos por Aurora *et al.* (2010) y Lee *et al.* (2010), quienes obtuvieron calificación de 2 para inmobilizaciones con ketamina - midazolam en *Alouatta clamitans*, y en *Macaca sp.*, respectivamente. De los animales inmobilizados en el presente estudio con KM, el 31.6% (6/19) obtuvo calificación 2 (satisfactorio), presentando tensión muscular ligeramente incrementada, movimientos corporales espontáneos y rápida superficialización a partir del minuto 15-20 del periodo de inmobilización.

Por su parte, la mayoría de las inmobilizaciones empleando KXM obtuvieron calificación 1 (buena), y un pequeño porcentaje del 10.5% (2/19) obtuvo calificación 2 (satisfactoria). Los animales que obtuvieron calificación 2, presentaron un ligero incremento en la tensión muscular y movimientos corporales espontáneos a partir del minuto 20; mientras que, los que tuvieron calificación 1, presentaron una buena relajación muscular y ausencia de movimientos corporales durante el procedimiento. De esta manera, se podría considerar que la combinación anestésica utilizada para el protocolo KXM logró brindar una sedación segura de 20 minutos a más, y podría ser utilizada para procedimientos cortos o de mediana duración como: controles sanitarios, toma de muestras de sangre, aplicación de inyectables, entre otros (Ølberg, 2007; Fowler, 2008).

Los tiempos de recuperación obtenidos en los tres protocolos utilizados en el presente estudio, tuvieron diferencias entre sí, siendo el menor para el protocolo KX y el mayor para el protocolo KM. Actualmente, no se tiene información de tiempos de recuperación con protocolos de inmobilización química reversible en *Aotus sp.*; sin embargo, se pueden encontrar estudios en otras especies de mamíferos con el uso de fármacos similares.

En los animales inmobilizados con KX, el tiempo de recuperación difiere de los resultados de Vié *et al.* (1998), Lewis (2008), Lee *et al.* (2010) y Theriault *et al.* (2008), quienes obtuvieron

tiempos de recuperación menores con el uso de ketamina-medetomidina-atipamezol en monos aulladores (*Alouatta seniculus*), chimpancés (*Pan troglodytes*), macacos (*Macaca sp.*) y monos machines (*Cebus apella*), respectivamente. Esto podría deberse a varios factores: la mayor selectividad de la medetomidina por los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, menor cantidad de efectos secundarios no deseados en comparación con la xilacina, y mayor afinidad de atipamezol por los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos (100 veces mayor afinidad) en comparación con yohimbina (Adams, 2001; Sawyer, 2007; Maddison *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). Con respecto a la aplicación del antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico (yohimbina), es importante notar que en estudios previos se utilizaron dosis diferentes en comparación con las del presente estudio. Las dosis de yohimbina empleadas en dichos estudios fueron: 0,125-0,25 mg/kg en grandes especies de primates, 0,2-0,4 mg/kg en ciervos ibéricos (*Cervus elaphus*), 1-2,1 mg/kg en ratas (*Rattus norvegicus*), 0,1-0,15 mg/kg en felinos de diversas especies, 5-10 mg/kg en venados axis (*Axis axis*) (Hsu *et al.*, 1986; García *et al.*, 1998; Sleeman, 2007; Sontakke *et al.*, 2007; Sontakke *et al.*, 2009).

Además, se debe considerar que las diferentes dosis farmacológicas están relacionadas a la tasa metabólica y peso corporal de cada especie (Brown, 2001; Desmond, 2001; Fowler, 2008; Hunter, 2010). De esta manera se puede inferir que la dosis de yohimbina utilizada en el presente estudio para la reversión parcial, sería muy baja e insuficiente para generar un efecto reversor adecuado en *Aotus sp.* teniendo en cuenta su pequeño tamaño, bajo peso corporal y rápida tasa metabólica. Este aspecto se vería reforzado por el largo tiempo en el que se llevó a cabo la recuperación completa de los animales.

Por otro lado, a pesar de tener una dosis baja de yohimbina, el tiempo de recuperación obtenido en el protocolo KX fue significativamente menor a los otros dos protocolos; explicándose este suceso como consecuencia de la recuperación espontánea observada antes de la aplicación del agente reversor. En la mayoría de animales inmovilizados con este protocolo se observaron movimientos corporales antes de los 20 minutos de inmovilización, lo que evidenció una sedación

que fue tornándose superficial de manera rápida antes del tiempo esperado. La calidad de recuperación obtuvo calificación 1 (buena) en promedio ya que la mayoría no presentó ninguna dificultad en éste periodo; encontrándose un porcentaje del 10.5% (2/19) con tensión muscular ligeramente incrementada o estornudos durante su recuperación.

Con respecto a los animales inmovilizados empleando KM, se obtuvo el mayor tiempo de recuperación de los tres protocolos. En estudios previos Loomis (2003) empleó 0.02-0.1 mg/kg de flumazenil en inmovilizaciones con ketamina-midazolam en grandes primates de diversas especies, Deem y Karesh (2005) emplearon 1mg por cada 20 mg de midazolam en inmovilizaciones con ketamina-midazolam en jaguares (*Panthera onca*) y Spelman *et al.* (1997) emplearon 1mg por cada 25 mg de zolazepam en inmovilizaciones con tiletamina-zolazepam en nutrias (*Lontra canadensis*). Al tomar como referencia un *Aotus vociferans* de 1 kg de peso en promedio, se puede observar que en este protocolo se utilizó 0.005 mg de flumazenil para 2 mg de midazolam, y al realizar la comparación con la dosis mencionada en los estudios previos (1mg de flumazenil para 20mg de midazolam) se tiene que para una dosis de 2 mg de midazolam correspondería 0.1mg de flumazenil.

De esta manera, se observa que la dosis empleada en el protocolo KM (0.005mg de flumazenil para 2mg de midazolam) pudo haber sido subestimada, y por lo tanto no haberse producido el efecto esperado del antagonista sobre el agente benzodiazepínico en la disminución del tiempo de recuperación. La calidad en este periodo obtuvo calificación 1 (buena) en promedio, teniéndose un 21% (4/19) de los animales con movimientos corporales incoordinados y tensión muscular ligeramente incrementada.

En el protocolo KXM, donde se utilizaron ambos reversores (i.e. yohimbina y flumazenil), también se observó un periodo de recuperación de carácter tranquilo y transición suave. La mayoría de inmovilizaciones llegaron a término, y los reversores se aplicaron luego de la quinta medición hacia los 20 minutos. Es así, que en este protocolo es posible tener un panorama más preciso del

tiempo de recuperación con la utilización de yohimbina y flumazenil como reversores. Si bien yohimbina es un antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico poco específico y con moderada cantidad de efectos adversos como ataxia y/o agresividad; se ha comprobado su eficacia para la reversión de los efectos de xilacina en diferentes especies (Hall *et al.*, 2001; Gómez-Villamandos *et al.*, 2001; Muir *et al.*, 2008). Asimismo, se conoce que flumazenil posee un metabolismo y absorción más rápida en comparación a midazolam. Por lo tanto su efecto sería de poca duración (principalmente cuando es utilizado a bajas dosis) y serían necesarias repetidas dosis, explicándose así el largo tiempo de recuperación en el protocolo KXM. (Hurlé, 1997; Adams, 2001; Loomis, 2003).

De la misma manera, si se toma como referencia un animal de 1 kg de peso en promedio, se puede observar que en este protocolo se empleo 0.005 mg de Flumazenil para 1 mg de midazolam, y al realizar la comparación con la dosis mencionada en los estudios (i.e. 1mg de flumazenil para 20mg de midazolam) se tiene que para una dosis de 2 mg de midazolam correspondería 0.05mg de Flumazenil. Por lo tanto, en este caso también se podría considerar una subestimación en la dosis empleada y un efecto poco efectivo del antagonista sobre el agente benzodiazepínico.

Por otra parte, la profundidad anestésica fue evaluada durante el periodo de inmovilización en la tercera medición (i.e. minuto 10), ya que es éste momento en el que se esperó haber ya alcanzado el efecto máximo de los fármacos aplicados en el animal (Laforé, 2004; Ølberg, 2007; Dugdale, 2010). En el campo de la anestesiología veterinaria son muy pocos los estudios que trabajan con escalas de profundidad anestésica para la clasificación de sus observaciones. Sin embargo, todos ellos mencionan la totalidad de las características observadas en sus estudios, por lo que es posible considerar aquellas características, realizar una comparación con la escala empleada para el presente estudio y designar la calificación correcta a ser utilizada.

En la evaluación de los movimientos espontáneos, el protocolo KX obtuvo calificación promedio de 1 (presente), teniéndose un 42,1% (8/19) con calificación 0 (ausente), un 47.4% (9/19) con 1 (presente) y un 10,5% (2/19) con 2 (incrementado). De esta manera, se puede observar que

más del 50% de animales inmovilizados empleando KX, presentó algún tipo de movimiento corporal durante el periodo de inmovilización. Estos resultados difieren de los valores obtenidos por Lee *et al.* (2010) quienes registraron ausencia de movimientos corporales durante la sedación de macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) con ketamina-medetomidina. Por lo tanto, se confirmaría la sedación poco profunda alcanzada con este protocolo, que produjo los movimientos corporales y en miembros sin haber realizado algún estímulo fuerte (Vié *et al.*, 1998).

En el caso del protocolo KM, los resultados difieren de los estudios de Lee *et al.* (2010) y Santos *et al.* (1999) quienes observaron movimientos corporales espontáneos con el uso de ketamina-midazolam en macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) y tiletamina-zolazepam en monos tití (*Saguinus imperator* y *Saguinus fuscicollis*), respectivamente. El 68,4% (13/19) de los animales inmovilizados con KM obtuvo una calificación 0 (ausente), evidenciándose una sedación segura con el empleo de ketamina-midazolam a las dosis aplicadas. El protocolo KXM obtuvo una calificación promedio de 0 (ausente) y un 79% (15/19) de animales inmovilizados con ausencia de movimientos espontáneos. Al igual que en el protocolo KM, se observó sedación de carácter seguro con una adecuada relajación muscular, que evitó movimientos corporales durante el periodo de inmovilización.

Con respecto al reflejo palpebral, la calificación promedio obtenida en el protocolo KX (i.e. calificación 1) fue similar a lo referido por Lee *et al.*, (2010) y Bakker *et al.*. (2013) sobre estudios empleando ketamina-medetomidina en *Macaca sp.* y *Callithrix jacchus*, respectivamente. En el presente estudio se observó que un 21% (4/19) de animales presentó calificación 2 (i.e. intenso), el 68% (13/19) calificación 1 (i.e. normal) y el 10.5% (2/19) calificación 0 (i.e. ausente). La ketamina, al ser un agente anestésico que ejerce su efecto a través de la disociación del medio o producción de un estado cataléptico en el que no hay depresión del sistema nervioso central, mantiene intactos los reflejos nerviosos como el palpebral, laríngeo o faríngeo; incluso es posible observar

hipersensibilidad a los estímulos, lagrimeo y salivación profusa en algunos casos (Sawyer, 2007; Dugdale, 2010).

En los animales inmovilizados con el protocolo KM, la calificación obtenida difiere de los resultados presentados por Lee *et al.* (2010), quienes observaron parpadeo continuo e intenso con el uso de ketamina-midazolam en *Macaca fascicularis* y *Macaca mulatta*. Teniéndose una calificación de 1 (i.e. normal) en el 57.9% (11/19) de animales inmovilizados con el protocolo KM, es posible considerar que midazolam a la dosis aplicada, produjo una adecuada relajación muscular evitándose el incremento del tono muscular a nivel ocular y una respuesta intensa a la evaluación (Muir *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). Con respecto al protocolo KXM, los resultados obtenidos en el estudio fueron de un 84.2% (16/19) de animales con calificación 0 (i.e. ausente) y un 5.3 % (1/19) de animales con calificación 1 (i.e. normal). Por lo tanto se podría considerar que en este protocolo se logró obtener una sedación segura y de mayor profundidad que los otros dos protocolos evaluados, con las dosis y fármacos empleados.

En el caso del reflejo podal, no se presentaron diferencias notorias entre los tres protocolos evaluados, donde se obtuvieron calificaciones 0 (i.e. ausente) como promedio. A pesar que en el protocolo KX no se pudo llegar a un grado de sedación seguro, la mayoría de animales no presentaron reflejos podales. De la misma manera, en los protocolos KM y KXM, donde la sedación fue de mayor profundidad que en el protocolo KX, tampoco se observaron reflejos podales.

Con respecto al tono muscular, los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron calificación 1 (normal) como promedio, y los animales inmovilizados con los protocolos KM y KXM presentaron calificación 0 (ausente) como valor promedio. En el protocolo KX, el 63,2% (12/19) de los animales fue calificado con 1 (normal), el 31,6% (6/19) con 2 (incrementado) y el 5,3% (1/19) con 0 (ausente). Esto indica un tono muscular incrementado durante el periodo de inmovilización, el cual no habría podido ser contrarrestado por el efecto de la xilacina (Adams, 2001; Seymour *et al.*, 2007). Los resultados obtenidos difieren con los estudios de Gozalo (1985) en

*Aotus vociferans* y Sontakke *et al.* (2009) en felinos de diversas especies, quienes emplearon xilacina-ketamina y observaron un buen grado de relajación muscular y un tono disminuido. Asimismo, Vié *et al.* (1998), Theriault *et al.* (2008), Lee *et al.* (2010) y Bakker *et al.* (2013) observaron una tensión muscular disminuida utilizando ketamina-medetomidina en *Alouatta seniculus*, *Cebus apella*, *Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*, y *Callithrix jacchus*, respectivamente.

En los animales inmovilizados empleando KM, la calificación promedio para el tono muscular fue 0 (sin tono), observándose un 52.63% (10/19) de los animales con calificación 0 y un 47.4% (9/19) con calificación 1. Los resultados del presente estudio difieren de los mencionados por Lee *et al.* (2010) y Aurora *et al.*, (2010), quienes observaron tono muscular incrementado empleando ketamina-midazolam en macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) y monos aulladores (*Alouatta clamitans*), respectivamente. De acuerdo a los autores, en los estudios mencionados se utilizaron dosis muy bajas de anestésicos, generando gran cantidad de movimientos corporales y escasa relajación muscular. En el presente estudio, se observa que aproximadamente la mitad del grupo de animales inmovilizados con KM presentaron cierta resistencia a la evaluación del tono muscular, lo cual indicaría cierto grado de tensión muscular en algunos animales por utilización de dosis bajas de midazolam.

En los animales inmovilizados con el protocolo KXM, la mayoría de animales desarrolló una buena relajación muscular, presentándose un 57.9% de los animales con calificación 0 (sin tono) y un 31.6% con calificación 1 (normal). Por lo tanto, se puede considerar que la utilización de esta combinación de fármacos a las dosis presentadas genera una sedación segura con un buen grado de relajación muscular. El uso del complejo ketamina-xilacina-midazolam es capaz de producir un grado de miorelajación adecuado para procedimientos cortos no invasivos, y ayuda a disminuir las dosis de cada uno de los fármacos evitándose una presentación severa de los efectos adversos (Ølberg, 2007; Sawyer, 2007).

Por su parte, las calificaciones de la respuesta a la manipulación en los tres protocolos presentaron diferencia significativa, siendo 1 (normal) en promedio para el protocolo KX y 0 (ausente) para los protocolos KM y KXM. En los animales inmovilizados empleando el protocolo KX se obtuvo un 31,6 % (6/19) de los animales con calificación 0 (ausente), un 42,1% (8/19) con calificación 1 (normal) y un 26.3% (5/19) con calificación 2 (incrementado). A diferencia de lo observado por Lee *et al.*, (2010) en macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) con el uso de ketamina - medetomidina, en el presente estudio la mayoría de animales inmovilizados con el protocolo KX presentó respuesta a la manipulación. Esto podría deberse a: rápida superficialización por dosis baja de anestésicos, tensión muscular incrementada e incremento de respuesta a estímulos.

En los animales inmovilizados empleando KM, se obtuvo un 63,2% (12/19) con calificación 0 (ausente) y 36,8 % (7/19) con calificación 1(normal), lo cual difiere de lo observado por Lee *et al.*, (2010) con el uso de ketamina-midazolam, ya que éstos encontraron respuestas incrementadas a la manipulación. De lo observado en el presente estudio, se puede mencionar que el grado de sedación alcanzado con el protocolo KM, generó un grado suficiente de relajación muscular y profundidad anestésica con la capacidad de disminuir las respuestas a la manipulación en la mayoría de animales. Asimismo, en el protocolo KXM se obtuvo un 79% (15/19) con calificación 0 (ausente) y un 10,5 % (2/19) con calificación 1 (normal), observándose que una gran parte del grupo de animales no presentó respuesta a la de manipulación. De ésta manera, se observa que la utilización de la combinación farmacológica ketamina-xilacina-midazolam, produjo un adecuado grado de sedación con buena relajación muscular y disminución de las respuestas a la manipulación.

## **VI. CONCLUSIONES**

Con respecto a la evaluación de los tres protocolos de contención química reversible en monos nocturnos (*Aotus vociferans*) en cautiverio, se puede concluir que:

1. El protocolo KX no brindó sedación adecuada, observándose principalmente: pobre relajación muscular e hipersensibilidad a la manipulación.
2. El protocolo KM, produjo un buen grado de sedación en la mayoría de animales y las constantes fisiológicas permanecieron dentro de los rangos recomendados. Sin embargo, se observó un tiempo de recuperación prolongado.
3. El protocolo KXM, brindó adecuado grado de sedación en la mayoría de animales; sin embargo, se apreció bajas en los registros de los parámetros fisiológicos evaluados durante la inmovilización.
4. Los tres protocolos evaluados produjeron hipotermia.

5. El buen grado de sedación, profundidad anestésica y adecuados parámetros fisiológicos del protocolo KM, indican que éste presenta mayores ventajas prácticas sobre los otros protocolos de inmovilización química y que puede ser utilizado de manera segura en intervenciones no mayores a 20 minutos.

## **VII. LITERATURA CITADA**

1. Adams HR. 2001. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8<sup>a</sup> ed. USA: Blackwell Publishing. p 247-258
2. Álvarez I, Tendillo F, Burzaco O. 2001. La ventilación artificial en el perro y el gato. Consulta de Difusión Veterinaria 9 (77): p 85-95
3. American Veterinary Medical Association. 2013. Guidelines for the euthanasia of the animals: 2013 edition. USA: AVMA p 5-15
4. Amundson J. 2005. Fundamentals of Pharmacology for Veterinary Technicians. USA: Thomson Delmar Learning. p 110 112
5. Ankel-Simons F. 2007. Primate Anatomy an Introduction. 3<sup>a</sup> ed. USA: Elsevier. p 19-26, 224-231

6. Aquino R, Encarnación F. 1988. Population densities and geographic distribution of night monkeys (*Aotus nancymae* and *Aotus vociferans*) (Cebidae: Primates) in Northeastern Peru. *American Journal of Primatology*. Volumen 14 N° 4; p 375-381
7. Aquino R, Encarnación F. 1994. Owl monkey populations in Latin America: Field work and conservation .En Baer JF, Weller RE, Kakoma I. *Aotus: The Owl Monkey*. USA: Academic Press. p 59-95
8. Aquino R, Puertas P, Encarnación F. 1992. Evaluación post - captura de *Aotus vociferans* y *Aotus nancymae* en bosques de la Amazonía Peruana. *Folia Amazónica*. Volumen N° 4(1): 145-155
9. Assunção W, Rocha K, Marruaz K, Pereira M, Moreira M. 2010. Ocorrência de hepatitis virales, helmintiasis y protozoosis en primates neotropicales procedentes de cría domiciliaria: afecciones de transmisión fecal-oral con potencial zoonótico. *Rev Pan-Amaz Saude* 1 (3): 57-60
10. Aurora JB, Oleskovicz N, Nunes de Moraes A, Niederauer F, Corrêa L, Souza J, Vasconcelos A, Costa A. 2010. Associação de cetamina S (+) e midazolam pelo método convencional de cálculo e pela extrapolação alométrica em bugios-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*): resposta clínica e cardiorrespiratória. *Cienc. Rural* [internet] [16 agosto 2014]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782010000100018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000100018&lng=en&nrm=iso)
11. Baer JF.1994. Husbandry and Medical Management of the Owl Monkey. En: Baer JF, Weller RE, Kakoma I. *Aotus: The Owl Monkey*. USA: Academic Press p 133 – 164

12. Bakker J, Uilenreef JU, Pelt ERJ, Brok HPM, Remarque EJ, Langermans JAM. 2013. Comparison of three sedative-anaesthetic protocols (ketamine, ketamine-medetomidine and alphaxalone) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). BMC Veterinary Research 9: 113
13. Botana, LM, Landoni MF, Martínez-Jiménez T. 2002. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. España: Mc-Graw – Hill Interamericana. p 116-121
14. Brown SA. 2001. Pharmacokinetics: Disposition and fate of drugs in the body. En: Adams HR. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8<sup>a</sup> ed. USA: Blackwell Publishing. p 15-50
15. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. 2006. Goodman & Gilman`s The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>a</sup> ed. USA: McGraw-Hill.
16. Capuano SV, Lerche NW, Valverde CR. 1999. Cardiovascular, respiratory, thermoregulatory, sedative, and analgesic effects of intravenous administration of medetomidine in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). Laboratory Animal Science. Volumen 49 N° 5: p 537–544.
17. Caulkett N, Shury T. 2007. Human Safety during Wildlife Capture. En: West G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 123 - 128
18. Clark L. 2009. Monitoring the anaesthetized patient. En: Welsh L. Anaesthesia for veterinary nurses. 2<sup>a</sup> ed. Reino Unido: Wiley Blackwell. p 233-266

19. Cracknell J. 2006. Anaesthesia Handbook. Reino Unido: Zoological Society of London  
Veterinary Department p 135-138
20. Cruz JI. 2005. Monitorización anestésica avanzada en pequeños animales (cardiovascular y respiratoria). Información Veterinaria. [Internet] [15 Abril 2014] Disponible en:  
<http://www.colvet.es/index.php>
21. Deem SL, Karesh W. 2005. Manual del programa de salud del jaguar. USA: Wildlife  
Conservation Society. p 5-15
22. Defler T. 2010. Historia natural de los primates colombianos. Colombia: Editorial  
Universidad Nacional de Colombia. p 20-62, 235-255
23. DeMarco G, Pascoe P. 2008. Anatomy, Physiology and Effects of pain. En: Fish R, Brown  
M, Danneman P, Karas A. Anesthesia and Analgesia in Laboratory animals. 2ª ed. USA:  
Elsevier. p 3-6
24. Derek F. 2009. Anaesthetic drugs. En: Welsh L. Anaesthesia for veterinary nurses. 2ª ed.  
Reino Unido: Wiley Blackwell. p 113-125
25. Descailleaux J, Fujita R, Aquino R, Montoya E, Villavicencio E, Encarnación F, Málaga C,  
Moro J, Tapia J. 1985. Citotaxonomía de *Aotus spp* (Primates: Cebidae). Centro de  
Investigación IVITA (UNMSM). La Primatología en el Perú. Volumen 1: p 578
26. Desmond J. 2001. The physiological basis of veterinary clinical pharmacology. Reino  
Unido: Blackwell Science. p 6-29

27. Dixson AF, Gardner JS, Bonney RC. 1980. Puberty in the male owl monkey, a study of physical and hormonal development. *International Journal of Primatology* Volumen 1 N° 2: 129-139.
28. Dominy NJ, Lucas PW. 2001. Ecological Importance of Trichromatic Vision to Primates. *Nature* 410: 363 – 366
29. Du Plooy WJ, Schutte PJ, Still J, Hay L, Kahler CP. 1998. Stability of cardiodynamic and some blood parameters in the baboon following intravenous anaesthesia with ketamine and diazepam. *J South Afr Vet Assoc.* Volumen 69 N° 1: 18–21
30. Dugdale A. 2010. *Veterinary Anaesthesia: Principles to practice.* Reino Unido: Wiley-Blackwell. p 1-7
31. Fahlman Å. 2008. *Advances in wildlife immobilisation and anaesthesia - Clinical and Physiological Evaluation in Selected Species.* Tesis de Doctorado de Médico Veterinario. Suecia: Universidad de Ciencias Agrícolas. p 9-12
32. Fish R, Brown M, Danneman P, Karas A. 2008. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory animals.* 2ª ed. USA: Elsevier p 50-54
33. Flecknell P. 2009. *Laboratory Animal Anaesthesia.* 3ª ed. Reino Unido: Elsevier. p 19-108
34. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. 1997. *Farmacología humana.* 3ª ed. España: Masson S. A. p 455-460
35. Ford S. 1994. *Taxonomy and Distribution of the Owl Monkey.* En: En Baer JF, Weller RE, Kakoma I. *Aotus: The Owl Monkey.* USA: Academic Press. p 11-49

36. Fowler M. 2008. Restraint and Handling of Wild and Domestic Animals. 3<sup>a</sup> ed. USA: Wiley-Blackwell. p 293-305
37. Fowler ME. 1993. Zoo and Wildlife animal medicine, Current therapy. USA: W. B. Saunders Company. p 481-488
38. Freeman L, Becvarova I, Cave N, MacKay C, Nguyen P, Rama B, Takashima G, Tiffin R, Tsujimoto H, Van Beukelen P. 2011. Nutritional Assessment Guidelines. Journal of Small Animal practice. Volumen 52 N° 7: p 385-396
39. Gómez-Villamandos RJ, Benítez A, Santisteban JM, Redondo JI, Martín EM, Ruiz I, Domínguez JM, Ávila I. 2001. Reversión de sedantes agonistas alfa-2-adrenérgicos en el perro. Clin Vet Pequeños animales. Volumen 21. N° 3: 223-229
40. Gozalo A. 1985. Aspectos clínicos de la asociación de los clorhidratos de ketamina y xilacina en el *Aotus sp.* (musmuqui o mono nocturno). Tesis de Médico Veterinario. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. p 13-22
41. Grimm KA, Lamont LA. 2007. Clinical Pharmacology. En: West G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 3-36.
42. Groves CP. 2001. Primate Taxonomy. American journal of physical anthropology 118: 406-409
43. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001. Veterinary anaesthesia. 10<sup>a</sup> ed. Reino Unido: W. B. Saunders. p 29-57

44. Hill R, Wyse G, Anderson M. 2006. Fisiología Animal. España: Editorial Medica Panamericana: p 465 - 467
45. Hunter RP. 2010. Interspecies allometric scaling. En: Cunningham F, Elliott J, Lee P. Comparative and veterinary pharmacology. United Kingdom: Editorial Springer. p 139-157
46. Hurlé MA. 1997. Fármacos ansiolíticos y sedantes. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3<sup>a</sup> ed. España: Masson S. A. p 453-466
47. International Association for the Study of Pain. 2010. Guide to pain management in low-resource settings. USA: IASP p 3-6
48. IUCN. 2014. Suiza: The IUCN Red List of Threatened Species. [Internet]. Disponible en: <http://www.iucnredlist.org/>
49. Jacobs G, Deegan J, Neitz J, Crognale M, Neitz M. 1993. Photopigments and color vision in the Nocturnal Monkey, *Aotus*. Vision Research. Volumen 33 N° 13: p 1773-1783
50. Jones R. 2007. Legal and ethical aspects of anaesthesia. En: Seymour C, Duke-Novakovski T. Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. 2<sup>a</sup> ed. Reino Unido: BSAVA. p 1-5
51. Klein HJ, Murray KA. 1995. Medical management. Part C. Restraint. En: Bennett BT, Abee CR, Henrickson R. Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management. USA: Academic Press. p 286–297

52. Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ. 1997. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. USA: Academic Press. p 73-79
53. Laforé E. 2004. Evaluación de la anestesia inducida usando como preanestésico Clorhidrato de xilacina (Dormi-xyl 2) más Clorhidrato de ketamina (Ket-A-100) en caninos. Lima: Agrovvetmarket. p 2-6
54. Laredo F, Redondo I, Gómez – Villamandos R, Belda E, Cruz I. 2001. La preanestesia: analgesia, inmovilización farmacológica, tranquilización y ansiolisis. Consulta de Difusión Veterinaria **9** (77): p 37-50
55. Lee VK, Flynt KS, Haag LM, Taylor DK. 2010. Comparison of the effects of Ketamine, Ketamine-Medetomidine and Ketamine-Midazolam on Physiologic Parameters and Anesthesia-Induced stress in Rhesus (*Macaca mulatta*) and Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) macaques. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. Volumen 49 N° 1: p 57-63
56. Longley L. 2008. Anesthesia of exotic pets. USA: Elsevier Saunders. p 103- 111
57. Loomis M. Great apes. 2003. En: Fowler ME, Miller RE. Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy. 5<sup>a</sup> ed. USA: Elsevier Science, 381–397.
58. Lucas P, Dominy N, Riba-Hernandez P, Stoner K, Yamashita N, Loría-Calderón E, Petersen-Pereira W, Rojas-Durán Y, Salas-Pena S, Solis-Madrigal S, Osorio D, Darvell B. 2003. Evolution and function of routine trichromatic vision in primates. The Society for the Study of Evolution **57** (11): 2636-2643

59. Macintire DK, Drobatz KJ, Haskins SC, Saxon WD. 2006. Manual of small animal emergency and critical care medicine. USA: Blackwell Publishing. p 71-83
60. Maddison J, Page S, Church D. 2008. Small Animal Clinical Pharmacology. 2<sup>a</sup> ed. USA: Elsevier. p 118-124
61. Martinez-Silvestre A, Mateo JA, Pether J. 2003. Electrocardiographic parameters in the Gomeran giant lizard, *Gallotia bravoana*. J Herp Med Surg Volumen 13 N° 3: p 22–25.
62. Mc Donald JH. 2014. Handbook of biological statistics. Descargado el 08 de Abril del 2014. Disponible en: <http://www.biostathandbook.com/kruskalwallis.html>
63. Moens Y, Coppens P. 2007. Patient monitoring and monitoring equipment. En: Seymour C, Duke-Novakovski T. Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. 2<sup>a</sup> ed. Reino Unido: BSAVA. p 62-78
64. Molony V, Kent JE. 1997. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. Journal of Animal Science 75: p 266–272
65. Monsalve S, Mattar S, Gonzalez M. 2009. Zoonosis transmitidas por animales silvestres y su impacto en las enfermedades emergentes y reemergentes. Rev. MVZ Córdoba. Volumen 14 N° 2: 1762-1773
66. Montes D, Rivera H, Ramírez M, Ríos P, Angulo C, Muñoz K. 2011. Frecuencia de infección por *Leptospira sp.* en ardillas nuca blanca (*Sciurus stramineus*) en un zoológico de la ciudad de Lima. Rev Inv Vet Perú 22 (1): 66-71

67. Morales P. 2012. Introducción al Análisis de Varianza. España: Facultad de Ciencias Humanas y Sociales de la Universidad Pontificia Comillas. p 1-5
68. Morales-Jiménez AL, Link A, Cornejo F, Stevenson P. 2008. *Aotus vociferans*. En: IUCN 2013. IUCN Red List of Threatened Species. Versión 2013.1. Descargado el 04 de Noviembre del 2013. Disponible en: <http://www.iucnredlist.org/details/41544/0>
69. Muir W, Hubbell J, Bednarski R, Skarda R. 2008. Manual de Anestesia Veterinaria. 4ª ed. España: Elsevier Mosby. p 1-50
70. Ølberg RA. 2007. Monkeys and Gibbons. En: West G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 375 – 386
71. Pacheco V, Cadenillas R, Salas E, Tello C, Zeballos H. 2009. Diversidad y endemismo de los mamíferos del Perú. Revista peruana de biología 16(1): p 5- 32
72. Pacheco V, Cornejo F. 2011. Informe Final del Estudio de especies CITES de Primates Peruanos. MINAM. Perú: p 67-69
73. Palmer SB. 2009. Wildlife handling. En: Wingfield WE, Palmer SB. Veterinary disaster response. USA: Wiley-Blackwell. p 239-243
74. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves, J, Hill MN, Jones DW., Kurtz T., Sheps SG, Roccella EJ. 2004. Recomendaciones para la determinación de la presión arterial en el ser humano y en animales de experimentación. American Heart Association Scientific Statement 45: p 142-161

75. Pieczarka JC, Barros RM, Nagamachi CY, Rodrigues R, Espinel A. 1992. *Aotus vociferans* x *Aotus nancymai* sympatry without chromosomal hybridization. *Primates*. 33(2): p 239-245
76. Popilskis SJ, Lee DR, Elmore DB. 2008. Anesthesia and Analgesia in Non-Human Primates. En: Fish R, Brown M, Danneman P, Karas A. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory animals*. 2<sup>a</sup> ed. USA: Academic Press. p 335-363
77. Posner L. 2007. Pre-anaesthetic assessment. En: Seymour C, Duke-Novakovski T. *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2<sup>a</sup> ed. Reino Unido: BSAVA. p 6-11
78. Pulgar R, Coleccio G, Aldana M, Pulgar J. 2009. Estudio comparativo del efecto de las asociaciones anestésicas atropina-tiletamina/zolazepam y atropina-ketamina/diazepam en emús (*Dromaius novaehollandiae*) adultos. *Arch Med Vet Volumen 41 N° 2*: p 149-155
79. Reusch B, A Boswood. 2003. Electrocardiography of the normal domestic pet rabbit. *J Small Anim Pract* 44: 514.
80. Riedesel DH. 2008. Anesthetics. En: Hsu WH. *Handbook of Veterinary Pharmacology*. USA: Wiley-Blackwell. p 131-152
81. Ríus F, Barón F, Sánchez E, Parras L. 2014. *Manual de bioestadística: Métodos y aplicaciones*. España: Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. [16 de Junio del 2014]. Disponible en: <http://www.bioestadistica.uma.es/libro/>

82. Riviere JE, Papich MG. 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 9<sup>a</sup> ed. USA: Wiley-Blackwell. p 341-350
83. Sahbie P, Madanlou S, Gharagozlou P, Clark JD, Lameth J, Delorey TM. 2006. Transcutaneous blood gas CO<sub>2</sub> monitoring of induced ventilator depression in mice. Anaesthesia and Analgesia N° 103. p 620 – 625.
84. Sainsbury AW. 1999. Primates. En: Beynon PH, Cooper JE. Manual de animales exóticos. Reino Unido: Harcourt Brace. p 129-138
85. Sánchez C. 2011. Complications during physical and chemical restraint, Capture Myopathy. USA: Chicago Zoological Society Brookfield Zoo. p 1-4
86. Santos FGA, Salas ER, Bicca-Marques JC, Clegaro-Marques C, Farias EMP. 1999. Cloridrato de tiletamina asociado com cloridrato de zolazepam na tranquilização e anestesia de calitriquídeos (Mammalia, Primates). Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. [Internet] [18 Febrero 2014]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09351999000600006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09351999000600006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
87. Sawyer D. 2007. The practice of Veterinary Anaesthesia: Small animals, birds, fish and reptiles. USA: Teton Newmedia. p 2-20, 78-93
88. Selmi AL, Mendes GM, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR, Lins BT. 2004. Comparison of Medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lions tamarines. Canadian Veterinary Journal 45(6): 481–485.

89. Seymour C, Duke-Novakovski T. 2007. Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. 2<sup>a</sup> ed. Reino Unido: BSAVA. p 140-143
90. Shury T. 2007. Capture and Physical Restraint of Zoo and Wild Animals. En: West G, Heard D, Caulkett N. 2007. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 131-139
91. Sleeman J. 2007. Great apes. En: West G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 387-394
92. Southers JL, Ford EW. 1995. Medical management. Part A. Preventive medicine. En: Bennett BT, Abee CR, Henrickson R. Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management. USA: Academic Press. p 257–270.
93. Stocker L. 2005. Practical wildlife care. 2da edición. USA: Blackwell Publishing. p 13 - 19
94. Sumano HS, Ocampo L. 2006. Farmacología veterinaria. 3<sup>a</sup> ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana. p 668-675
95. Thornton SM. 2012. Primates. En: Meredith A, Redrobe S. Manual de animales exóticos. 4<sup>a</sup> ed. España: Lexus. p 181-197
96. Tirira D. 2007. Guía de campo de los Mamíferos del Ecuador. Mastozoología Neotropical, 14(2):299-302
97. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. 2007. Lumb and Jones` Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4<sup>a</sup> ed. USA: Blackwell Publishing. p 225 – 231

98. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. 2007. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia 4<sup>a</sup> ed. USA: Wiley Blackwell. p 3-8
99. Vanegas A. 2008. Anestesia Intravenosa. 2da edición. Colombia: Editorial Medica Panamericana. p 147-149
100. Varela N. 2005. Consideraciones anatómicas de importancia clínica en los primates neotropicales. Revista de la Asociación de Veterinarios de Vida Silvestre Volumen 1 N° 1. [Internet] [16 Mayo 2014] Disponible en: <http://www.veterinariosvs.org/redvvs/ravvs/AnatPrim.pdf>
101. Vinueza P. 2012. Comparación clínica de dos métodos de contención química en una población de monos capuchinos (*C. apella* y *C. albifrons*) mantenidos en cautiverio. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Ecuador: Universidad Central del Ecuador. p 18-38, 54-93
102. Wanamaker BP, Lockett K. 2009. Applied Pharmacology for veterinary technicians. 4<sup>a</sup> ed. USA: Saunders Elsevier. p 81-87
103. Williams CV, Junge RE. 2007. Prosimians. En: West G, Heard D, Caulkett N. Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia. USA: Blackwell Publishing. p 370-373
104. Wright, PC. 1994. The behavior and ecology of the owl monkey. En: Baer JF, Weller RE, Kakoma I. Aotus: The Owl Monkey. USA: Academic Press. p 97-112

## VIII. ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
*Comité de Ética y Bienestar Animal (CEBA)*




Lima, 28 Abril de 2014

**Constancia de Autorización Ética N°. 2014-013**

Visto la importancia y posible repercusión en la Salud Pública del proyecto presentado por la Bach Mv. Jessy Andrea Alfonso Salas y considerando que en el mismo, se han tomado en cuenta los aspectos de Ética y Bienestar Animal. El CEBA de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos expide la presente **Constancia de Autorización Ética** del proyecto titulado “**Evaluación de tres protocolos de Contención Química reversible en Monos nocturnos ( *Aotus vociferans*) en cautiverio**”

Atentamente,

  
Mv. Msc. Alberto Sato Sato  
Presidente del Comité Ética y Bienestar Animal  
FMV. UNMSM