

Investigación traslacional cardiovascular

Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular

Marta Regueiro-Purriños*, José M. Ajenjo, Armando Pérez de Prado, Manuel García-Gómez, José R. Altónaga, José M. Gonzalo-Orden y Felipe Fernández-Vázquez

HemoLeon, Grupo Cardiovascular de la Fundación Investigación Sanitaria en León, IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León, León, España

Palabras clave:

Anestesia
Analgesia
Sedación
Modelo animal

RESUMEN

En investigación cardiovascular se ha empleado animales pequeños y grandes y de distintas especies como modelos. La elección de la especie que se use como modelo es una de las decisiones más importantes que se ha de tomar antes del inicio de una investigación biomédica. Una elección correcta de la técnica anestésica nos proporciona una mejora de las tasas de supervivencia, así como el mayor bienestar posible de los modelos animales empleados, lo que incrementa la aceptación ética y la eficiencia de estos modelos experimentales. Esta revisión analiza las características particulares de cada modelo animal empleado en investigación cardiovascular en cuanto a las técnicas analgésicas y anestésicas, así como las técnicas, los fármacos y su posología más adecuados a cada caso.

Anesthesia in Animal Models Used in Cardiovascular Research

ABSTRACT

Preclinical cardiovascular research employs of a wide range of animal models, including large and small animals and a variety of species. Selecting a species for use as an animal model is one of the most important decisions that has to be taken before starting a biomedical study. The appropriate choice of anesthesia increases the survival rate and improves animal welfare, both of which increase the ethical acceptability of this kind of research and ensure that the experimental models are used as efficiently as possible. This review discusses the specific characteristics of the different animal models used in cardiovascular research from the point of view of anesthesia and analgesia and, in each case, describes the most appropriate techniques, drugs and dosages.

Keywords:

Anesthesia
Analgesia
Sedation
Animal model

INTRODUCCIÓN

Entendemos por modelo animal aquel que no solo nos permite investigar su biología o comportamiento y diferentes procesos patológicos inducidos o espontáneos, sino que, en uno o más aspectos, estos reflejan las mismas características que en humanos. La elección de la especie que emplear como modelo es una de las decisiones más importantes que hemos de tomar antes del inicio de una investigación biomédica.

En investigación cardiovascular se han empleado animales pequeños y grandes y de distintas especies como modelos. El uso de perros, ovejas y cerdos permite investigar la funcionalidad cardíaca y los cambios morfológicos y estructurales del corazón de manera mucho más exacta que con modelos animales basados en especies de menor tamaño, por lo que su empleo cada vez es mayor¹.

Una elección correcta de la técnica anestésica proporciona una mejora de las tasas de supervivencia de los modelos animales emplea-

dos en experimentación, lo que incrementa la aceptación ética y la eficiencia de estos modelos experimentales. En definitiva, empleando el protocolo anestésico más adecuado, aseguramos el bienestar de los animales, reducimos la morbilidad, optimizamos el rendimiento y garantizamos la calidad de la investigación².

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

Una de las responsabilidades más importantes previas al comienzo de un ensayo experimental es la evaluación física del modelo animal³ para optimizar el desarrollo de la anestesia y el procedimiento experimental en sí, con el mínimo riesgo para los pacientes y la recuperación más rápida y adecuada posible. Para evaluar la historia del animal que vamos a utilizar como modelo, debemos tener en cuenta especie, edad, estado general, aspecto externo, postura y nivel de actividad, constatando la ausencia de estados patológicos previos, ya sean respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticos, renales o neurológicos.

Resulta de vital importancia el conocimiento de las características de la especie elegida como modelo animal, sus parámetros fisiológicos normales y sus particularidades anestésicas, con el fin de elegir la técnica y el protocolo anestésico más adecuados para cada especie y para cada ensayo experimental concreto²⁻⁵ (tabla 1).

*Autor para correspondencia: Departamento de Cirugía, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, León, España.
Correo electrónico: mregf@unileon.es (M. Regueiro-Purriños).

Abreviaturas

ASA: American Society of Anesthesiologists (clasificación)
GABA: ácido gammaaminobutírico
SNC: sistema nervioso central

ELECCIÓN DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA

Para llevar a cabo un acto anestésico correcto, con las mínimas repercusiones para el paciente, es preciso un alto conocimiento farmacológico tanto de la farmacodinámica como de la farmacocinética de los fármacos comúnmente empleados en anestesia, con el fin de combinar y potenciar sus efectos beneficiosos y evitar los que puedan resultar perjudiciales⁶.

La elección de la técnica anestésica debe corresponderse con la gravedad de la intervención, ajustarse a la intensidad máxima esperada de dolor, adaptarse a las posibilidades de aplicación de cada especie, proporcionar una inmovilización adecuada a la duración de la intervención y, por supuesto, adecuarse a los objetivos del estudio. Por lo tanto, depende de distintos factores: especie, posibilidad de aplicación de anestésicos, dolor esperado, compatibilidad de los anestésicos con el objetivo del estudio, dotación técnica y personal del centro de investigación y tipo de ensayo (con o sin intervención quirúrgica, de corta o larga duración, con supervivencia o ensayo final)^{7,8}. Además, resulta imprescindible conocer los efectos hemodinámicos de los distintos fármacos anestésicos en especies cardiovascularmente sensibles como la porcina o cuando vamos a realizar procedimientos cardiovasculares⁸ (tabla 2).

PRINCIPALES EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS

Tranquilizantes

Fenotiacinas: clorpromazina, acepromazina, promazina

Causan depresión del sistema reticular activador ascendente y tienen acción antidopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) en los receptores D₁ y D₂⁹. También inhiben el sistema nervioso simpático por inhibición de la liberación central y periférica de catecolaminas. Inducen un bloqueo de receptores alfa-1-adrenérgicos, lo que

produce una marcada vasodilatación periférica y disminución de la resistencia vascular sistémica, lo que conlleva una disminución de la presión arterial.

Este bloqueo de receptores alfa-1-adrenérgicos y la disminución de la actividad central, ganglionar y periférica (suprarrenal) del sistema nervioso simpático, con una disminución de la liberación de catecolaminas, hacen que posean efectos antiarrítmicos⁹.

Butirofenonas: azaperona, droperidol, fluanisona

Inducen una depresión del sistema reticular activador ascendente y una acción antidopaminérgica en el SNC^{9,10}. También inhiben el sistema nervioso simpático por inhibición de la liberación de catecolaminas, tanto central como periférica. Inducen unos efectos similares a las fenotiacinas y, aunque tienen mayor potencia, la hipotensión que causan por bloqueo de receptores alfa-1-adrenérgicos es menor¹⁰.

Benzodiacepinas: diazepam, midazolam, zolazepam

Las benzodiacepinas ejercen su efecto estimulando la liberación de ácido gammaaminobutírico (GABA) endógeno, un neurotransmisor inhibitorio del SNC, con lo que aumenta la acción inhibitoria de la glicina⁹.

Los efectos hemodinámicos de las benzodiacepinas se han estudiado extensamente tanto *in vivo*¹¹ como *in vitro*¹². Se ha visto que estos efectos son mínimos (ligera hipotensión) y similares en pacientes sanos y en pacientes con enfermedad cardíaca o en los clasificados como índice de la *American Society of Anaesthesiologists* (ASA) III y IV, lo que demuestra su alto margen de seguridad¹², por lo que con frecuencia se ha utilizado las benzodiacepinas en premedicaciones anestésicas de pacientes críticos¹³. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, las benzodiacepinas tienen mínimos efectos adversos en el sistema cardiovascular y un amplio margen de seguridad, lo que los hace extremadamente útiles en animales de alto riesgo y en cirugía cardíaca^{9,11,14}.

Se ha observado, además, que las benzodiacepinas, a dosis clínicas, tienen efecto cardioprotector en isquemia miocárdica, ya que disminuyen tanto la adhesión postisquémica de neutrófilos como su función (quimiotaxis, fagocitosis y generación de radicales libres)^{15,16} y la entrada de calcio en cardiomiocitos, por su efecto inotrópico negativo^{16,17}. Además, aumentan selectivamente la vasodilatación coronaria/flujo coronario (mediado por receptores A_{2A} de adenosina), y pueden tener un potencial terapéutico al ser empleadas como «agente regulador de la adenosina», con la finalidad de mejorar las acciones

Tabla 1
Parámetros cardiovasculares normales de los principales modelos animales³⁻⁵

	Conejo	Rata	Oveja	Cerdo	Perro
Frecuencia cardíaca (lpm)	277 ± 28,8	300-500	63-210	74-116	95 ± 15,9
<i>Presión arterial (mmHg)</i>					
PAS	104 ± 14,4	133 ± 7,1	136 ± 5	127 ± 8	143 ± 11
PAD	78 ± 10,8	101 ± 12,3	56 ± 4	86 ± 7	81 ± 11
PAm	87 ± 11	117 ± 5	85 ± 5	102 ± 9	102 ± 12
Gasto cardíaco (ml/kg/min)	133 ± 8	287,7 ± 11	95 ± 10	147 ± 22	102 ± 24
Resistencia vascular sistémica	—	0,82 ± 0,13 mmHg/ml/min	1.004 ± 50 dyn/s/cm ⁻⁵	2.759 ± 70 dyn/s/cm ⁻⁵	2.176 ± 61 dyn/s/cm ⁻⁵
Resistencia vascular periférica	0,77 ± 0,06 mmHg/ml/min	—	—	441 ± 62 dyn/s/cm ⁻⁵	179 ± 57 dyn/s/cm ⁻⁵
Flujo sanguíneo coronario (ml/min/100 g)	—	100 ± 20	—	93 ± 9	99 ± 8
Presión venosa central (mmHg)	—	1,7 ± 0,7	8,8 ± 1,2	8,7 ± 4,1	4,8 ± 3
Volemia (ml/kg)	50	60-70	55-70	67,3 ± 3,7	102,6 ± 12

PAD: presión arterial diastólica; PAm: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 2
Efectos hemodinámicos de los principales agentes anestésicos⁸

Fármaco	Frecuencia cardiaca	Gasto cardiaco	Contractilidad	Presión arterial	Presión aurícula derecha	Consumo miocárdico de O ₂
Anticolinérgicos	↑	↑	↑	= o ↑	↓	↑
Fenotiacinas	↑	↑	↓	↓	↓	= o ↑
Butirofenonas	↑	= o ↑	↓	Ligera ↓	↓	= o ↑
Benzodiazepinas	=	=	=	=	=	↓
Agonistas α ₂	↓	↓	= o ↓	Inicial ↑, luego ↓	↑	↑
Opiáceos	↓	↓	= o ↓	= o ↓	=	=
Barbitúricos	↑	↓	↓	↓	↓	= o ↑
Propofol	= o ↑	↓	↓	↓	↓	= o ↑
Etomidato	= o ↑	= o ↓	= o ↓	= o ↓	= o ↓	= o ↑
Agentes disociativos	↑	↑	↑	↑	↓	↑
Agentes inhalados	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Bloqueadores neuromusculares</i>						
Pancuronio	↑	↑	=	↑	=	↑
Atracurio	= o ↑	=	=	Puede ↓	=	=
Vecuronio	=	=	=	=	=	=

cardioprotectoras de esta¹⁸ y disminuir los daños en distintos órganos inducidos por isquemia o hipoxia, particularmente en la fase perioperatoria¹⁸.

Agonistas alfa-2-adrenérgicos: xilacina, romifidina, medetomidina, dexmedetomidina

Inducen una importante depresión del SNC y analgesia mediante estimulación de los receptores alfa-2-adrenérgicos presinápticos y postsinápticos, tanto en el SNC como periféricamente, en tracto gastrointestinal, útero, riñón y plaquetas; esto reduce la liberación de noradrenalina y disminuye la transmisión nociceptiva ascendente. Como consecuencia, se produce una disminución de la actividad simpática del SNC y las catecolaminas circulantes.

Inducen una depresión cardiovascular que puede llegar a ser intensa debido a su actividad parasimpática y estimuladora de los receptores adrenérgicos¹⁰. Los efectos cardiovasculares siguen un patrón bifásico¹⁴. La respuesta inmediata del sistema cardiovascular, tras su administración, es un incremento de la presión arterial causada por un aumento de la resistencia vascular sistémica, que causa una vasoconstricción periférica vía activación del sistema nervioso simpático. Este aumento de la presión arterial causa una reducción refleja de la frecuencia cardiaca mediada por los barorreceptores. Esta primera fase dura alrededor de 20 min, y después se produce una disminución de la presión arterial hasta valores normales o incluso inferiores, mientras que la bradicardia se mantiene por una inhibición simpática mediada por los receptores alfa-2-adrenérgicos presinápticos localizados en el SNC¹⁴. Esta bradicardia sinusal puede desencadenar un bloqueo auriculoventricular (BAV) de primer o segundo grado. Raramente producen BAV completos (de tercer grado) con latidos de escape.

Además causan una disminución del gasto cardiaco de etiología multifactorial: contractilidad miocárdica reducida, disminución de frecuencia cardiaca (30-50%) e incremento de la resistencia vascular sistémica^{17,19}. En animales sanos este descenso del gasto cardiaco no se asocia a una disminución de la liberación tisular de oxígeno en cerebro, corazón, riñón e hígado, pero en animales con una reserva cardiovascular escasa, esta sí se afecta de forma importante, lo que constituye un riesgo anestésico elevado¹⁷. Aumenta la sensibilización miocárdica a la liberación de catecolaminas y pueden aparecer arritmias por estimulación de receptores alfa-1-adrenérgicos¹⁰.

Por lo tanto, como efectos adversos destacan: depresión respiratoria grave, bradiarritmias, hipotensión y disminución del gasto cardiaco y de la perfusión tisular^{9,10}. Por lo tanto, inducen profundos cambios cardiovasculares y respiratorios, por lo que se debe evitarlos en animales de riesgo⁹ o en caso de procedimientos experimentales que impliquen un cierto compromiso cardiovascular.

Analgésicos opioides

Los opioides en infusión continua no afectan a la contractilidad miocárdica ni al flujo sanguíneo coronario, por lo que este método de administración es el que aporta la mayor estabilidad cardiovascular, por ello es el de elección para procedimientos cardiovasculares.

A dosis analgésicas, especialmente en el caso de los agonistas mu, se puede observar una disminución de la frecuencia cardiaca secundaria a un incremento del tono vagal, y esta bradicardia es sensible a la administración de anticolinérgicos²⁰.

Normalmente, el efecto de los opioides en la presión arterial es mínimo²⁰, aunque se debe tener en cuenta que, en animales anestesiados, la administración endovenosa de opiáceos rápida causa un descenso importante de la presión arterial que, en la morfina y la petidina, se produce como resultado de la vasodilatación originada por la liberación de histamina tras la desgranulación de mastocitos²⁰.

Debido a que los opioides tienen pocos efectos cardiovasculares y no inducen depresión miocárdica, son especialmente seguros en pacientes con función ventricular deteriorada²¹. Además, se les atribuye propiedades cardioprotectoras desde que Schultz et al²² señalaron que el preconditionamiento isquémico, fenómeno que reduce el daño miocárdico, está mediado por receptores opioides. Además de la protección mediada por receptores opioides, también actúan en el receptor A₁ de adenosina^{23,24} y los canales de K_{ATP}^{22,25,26}. También se ha demostrado que el poscondicionamiento está mediado por receptores opioides endógenos, ya que los antagonistas selectivos de estos receptores anulan sus efectos²⁷. Los opioides también actúan mediante la reducción de la adhesión y la migración de neutrófilos^{15,28}.

Los opioides agonistas puros, como el fentanilo, tienen efectos antiarrítmicos, especialmente en arritmias asociadas a daño por isquemia-reperusión, debido a la prolongación del potencial de acción cardiaco mediado por receptores opioides delta y kappa²⁹.

Anestésicos inyectables

Tiopental

Su principal efecto es una depresión del SNC por inhibición de distintos neurotransmisores sinápticos mediante su interacción con receptor del GABA_A³⁰. Produce una depresión cardiovascular dependiente de la dosis que incluye: hipotensión (causada por vasodilatación periférica), reducción del gasto cardiaco por depresión miocárdica directa y taquiarritmias (taquicardia ventricular, bigeminismo o extrasístoles ventriculares)^{30,31}.

Propofol

Es un derivado alquilfenólico que induce una disminución de la actividad cerebral³² mediante la activación del neurotransmisor inhibidor GABA, principal neurotransmisor inhibidor del SNC que hace que la unión de dicho neurotransmisor a sus receptores se produzca de manera más potente³³.

El efecto hemodinámico más importante tras la administración de propofol es una disminución de la presión arterial por reducción del gasto cardiaco³⁴ y la resistencia vascular sistémica³⁰, efecto que puede ser grave en pacientes hipovolémicos o con baja reserva cardiaca. Esta hipotensión es más intensa en los primeros minutos tras la administración endovenosa, en especial si es rápida³⁰. Según distintos autores, esta hipotensión no se debe a reducciones de la contractilidad miocárdica³⁵, ya que el efecto del propofol en esta es insignificante a dosis clínicas, probablemente debido a un aumento de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio³⁶ mediado por la proteincinasa C, por lo que se considera un anestésico seguro para animales cardiopatas³¹.

En cuanto a la frecuencia cardiaca, la mayoría de los autores coinciden en que tiene pocos efectos en ella³⁷, aunque puede aparecer bradicardia en administración conjunta con opioides o en pacientes con bradicardia preexistente³⁰.

Se considera que la capacidad antioxidante y la atenuación de la peroxidación lipídica son los principales mecanismos cardioprotectores del propofol^{38,39}. Además de reducir la liberación de radicales libres^{38,39}, tiene efecto directo en la homeostasis miocárdica del calcio^{17,40}, ya que atenúa la entrada de calcio a las células¹⁷ y disminuye la actividad de neutrófilos⁴¹. Se ha señalado también que el propofol induce cardioprotección por la inhibición de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial⁴², como resultado de la disminución del estrés oxidativo, lo que disminuye la necrosis y la apoptosis celular miocárdica⁴⁰. Además, protege el miocardio contra el daño por isquemia-reperusión^{40,42} preservando el contenido de ATP miocárdico⁴³.

Anestésicos disociativos: ketamina, tiletamina

Se emplean para inducir inmovilización y anestesia general. Inducen sus efectos mediante interrupción de las vías nerviosas encefálicas y estimulación del sistema de retículo activado, lo que causa estimulación selectiva del SNC por supresión farmacológica de las neuronas inhibitorias e induce una anestesia disociativa o catalepsia, en la que hay aumento del tono muscular, movimientos musculares esqueléticos reflejos y mantenimiento de los reflejos protectores³¹.

La ketamina tiene efectos cardiovasculares únicos entre los anestésicos; tiene un efecto simpaticomimético mediado en el SNC, inhibición de la absorción neuronal de catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas, vasodilatación directa del músculo liso vascular y efecto inotrópico en el miocardio⁴⁴. Por lo tanto, genera una estimulación cardiovascular con incrementos de frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica, presión arterial pulmonar, resistencia vascular sistémica, contractilidad y gasto cardiaco^{30,31}. Este incremento de variables hemodinámicas se asocia a un incremento del trabajo y el consumo de oxígeno miocárdico^{30,44} que, en un corazón sano,

no resulta perjudicial, ya que se incrementa el aporte de oxígeno mediante vasodilatación coronaria e incremento del gasto cardiaco, pero en alteraciones cardiacas como hipertrofia o isquemia, el corazón no es capaz de generar esta respuesta, por lo que en estos casos no se aconseja su uso³¹.

A pesar de estos efectos, su combinación con benzodiacepinas, y a bajas dosis, nos proporciona una buena inmovilización en animales de manejo difícil, con un amplio margen de seguridad³¹. Por lo tanto, la combinación ketamina+midazolam resulta ventajosa para analgesia y sedación de pacientes con inestabilidad hemodinámica. Esta combinación potencia la sedación y la amnesia y proporciona gran estabilidad cardiorrespiratoria⁴⁵.

Etomidato

El etomidato es un derivado imidazólico de acción ultracorta. Su efecto hipnótico se debe a su acción sobre receptores del GABA y su comienzo de acción es rápido tras su administración endovenosa, así como la recuperación³⁰.

Tras administración endovenosa, hay un leve aumento de frecuencia cardiaca y un mínimo descenso de la presión arterial, mientras que el funcionamiento miocárdico no se afecta. Por lo tanto, como agente único, los efectos cardiovasculares son mínimos, tanto en animales sanos como en hipovolémicos, lo que hace de él el anestésico de elección en animales con cardiopatías^{30,31}.

Alfaxalona

Es un esteroide neuroactivo derivado de la progesterona que induce hipnosis y excelente relajación muscular mediante el aumento del efecto inhibitor del GABA en los receptores GABA_A.

Produce una excelente inducción anestésica y buena recuperación, con efectos cardiovasculares y respiratorios mínimos. Posee un amplio margen de seguridad y, a las dosis recomendadas, todos los parámetros cardiorrespiratorios retornan a valores basales a los 15 min de su administración³⁰.

ANESTÉSICOS INHALADOS

Todos los anestésicos volátiles inducen alteraciones en el sistema cardiovascular de manera dependiente de la dosis; los mecanismos son diversos dependiendo del agente, pero a menudo incluyen una depresión miocárdica directa y una disminución de la actividad simpaticoadrenal⁴⁶. Todos causan reducción del gasto cardiaco, y la magnitud de esa reducción depende del agente y de la dosis. Esta disminución se debe a la reducción del volumen de eyección como resultado de la disminución de la contractilidad miocárdica⁴⁶. Además, se produce una disminución de la presión arterial (debido a una reducción del volumen sistólico y la resistencia vascular periférica) y la perfusión tisular³¹. Sus efectos en la frecuencia cardiaca son variables y dependen del agente empleado; sin embargo, como regla general, a dosis clínicas suele mantenerse constante dentro de valores fisiológicos en ausencia de otros factores modificadores⁴⁶.

Se ha observado que el sevoflurano no induce taquicardia ni alteraciones en la perfusión miocárdica⁴⁷. Produce una disminución de la presión arterial dependiente de la dosis que es mínima a concentraciones de 1 concentración alveolar mínima (CAM)⁴⁸ y, según distintos autores, es menor que la inducida por isoflurano^{49,50}.

Los anestésicos inhalados también poseen propiedades cardioprotectoras mediante la preservación del ATP⁵¹ y la reducción de la entrada de calcio en las células, con lo que se evita la sobrecarga citosólica y mitocondrial de calcio típica de isquemia y reperusión. Esto tiene lugar por distintos mecanismos: inhibiendo la bomba Na⁺-Ca²⁺ y la interacción con el intercambio Na⁺-H⁺⁵³, la disminución de la formación de radicales libres durante la isquemia-reper-

Tabla 3Dosis recomendadas de agentes anestésicos en cerdo^{1,6,9,39,85}

Fármaco	Dosis y vía	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Acepromacina	1,1-2,2 mg/kg IM, SC; 0,1-0,2 IV	Sedación menos potente que en otras especies; precaución en animales deshidratados o cardiopatas
Diazepam	0,5-10 mg/kg IM, SC; 0,4-2 mg/kg bolo IV; 1 mg/kg/h perfusión IV; 2-10 mg/kg PO	Buena hipnosis y sedación; depresión hemodinámica mínima; alta seguridad
Midazolam	0,1-0,5 mg/kg IM, IV; 0,6-1,5 mg/kg/h perfusión IV	Mayor potencia que diazepam; depresión hemodinámica mínima; alta seguridad
Azaperona	2-8 mg/kg IM	Alta eficacia, inmovilización 30 min; mínimos efectos cardiovasculares
Medetomidina	20-40 µg/kg IM, SC; 2 µg/kg/h IV	Sedación menos potente que en otras especies; depresión cardiorrespiratoria; analgesia postoperatoria
<i>Analgésico opioide</i>		
Morfina	0,2-1 mg/kg IM, SC; 0,05-0,1 mg/kg IV	Efecto < 4 h
Fentanilo	2-20 µg/kg IM, SC, IV; 5-10 (20) µg/kg/h perfusión IV	Analgesia intraquirúrgica; buena estabilidad cardiovascular; efecto en aproximadamente 40-60 min
Remifentanilo	15-60 µg/kg/h	Analgesia intraquirúrgica óptima; buena estabilidad cardiovascular
Buprenorfina	0,01-0,05 (0,1) mg/kg IM, SC, IV; 0,5-10 µg/kg/h perfusión IV	Administración cada 8-12 h; depresión cardiorrespiratoria mínima; analgesia moderada
<i>Anestésico</i>		
Ketamina	11-33 mg/kg IM, SC; 2-6 mg/kg IV + 3-33 mg/kg/h perfusión IV	Mala analgesia visceral; recomendada combinación con otros agentes para obtener relajación muscular y analgesia
Tiletamina/zolazepam	2-8,8 (10) mg/kg IM, SC	Depresión cardiovascular e hipotermia; contraindicado en deterioro cardiovascular
Tiopental	6,6-11 (25) mg/kg IV; 3-6 (30) mg/kg/h	Apnea tras administración en bolo; efecto acumulativo; depresión cardiovascular
Propofol	4-13 (20) mg/kg IV; 0,8-1,6 mg/kg bolo IV + 14-20 mg/kg/h perfusión IV	Hipotensión a altas dosis; a bajas dosis no altera gasto cardíaco ni flujo sanguíneo coronario; la perfusión proporciona una anestesia muy estable
Etomidato	4-8 (0,5-2) mg/kg IV	Buena estabilidad cardiovascular
Alfaxalona	0,7-0,9 mg/kg IV	No registrado
Isoflurano	Concentración alveolar mínima, 1,2-2,04	De elección para anestesia general en cerdo; efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica
Sevoflurano	Concentración alveolar mínima, 2,53	De elección para anestesia general en cerdo; efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica; de elección en pacientes de riesgo

fusión, activación o translocación de la proteincinasa C y otras proteincinasas⁵⁴ y la apertura de canales de K_{ATP} ^{51,54}. Estos efectos cardioprotectores no son dependientes de la especie, ya que se han visto resultados similares en estudios realizados con perros⁵⁵, cerdos⁵⁶, conejos⁵⁷ y ratas⁵⁶.

Además, se ha demostrado que los anestésicos inhalados tienen actividad antiapoptótica mediante dos mecanismos: interfieren en la homeostasis cálcica intracelular bloqueando la entrada de calcio sarcoplásmico, inhibiendo la bomba de Na^+-Ca^{2+} y disminuyendo el contenido de calcio en el retículo sarcoplásmico⁵¹ y disminuyen la muerte celular por apoptosis por inhibición betaadrenérgica⁵⁸.

Por otra parte, previenen el daño por reperfusión, ya que inhiben la activación de neutrófilos y su adhesión al endotelio coronario, con lo que se evitan disfunciones miocárdicas y se preserva la funcionalidad cardíaca⁵⁹. También disminuyen la adhesión plaquetaria a la pared vascular tras un episodio isquémico⁶⁰.

Otro efecto de esta cardioprotección es la reducción de las arritmias cardíacas⁶¹, que se debe en parte a la habilidad de estos agentes para alterar la homeostasis cálcica del miocardio y, por lo tanto, la contracción-relajación de cardiomiocitos⁶².

El sevoflurano ha mostrado efectos beneficiosos contra las arritmias ventriculares debidas a isquemia-reperfusión⁶³, disminuye la incidencia de fibrilación ventricular e incrementa las tasas de supervivencia en un modelo porcino de isquemia miocárdica aguda comparado con isoflurano⁵⁰.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN FUNCIÓN DEL MODELO ANIMAL

Especie porcina

La especie porcina se ha convertido en una de las más utilizadas en experimentación animal debido a su alta disponibilidad⁷ y sus similitudes anatómicas y fisiológicas con la especie humana⁶⁴⁻⁶⁶. Sin embargo, se debe tener en cuenta ciertas consideraciones o inconvenientes que determinan el protocolo y la técnica anestésica de elección: difícil manejo, vías venosas periféricas de pequeño tamaño^{2,7,67}, posibilidad de hipertermia maligna, alta propensión al estrés y alta tasa de arritmias cardíacas^{68,69}.

La intubación endotraqueal es recomendable para mantener el control de la vía aérea siempre que se aplique anestesia general. Esta maniobra en el cerdo es más difícil que en otras especies, debido a sus características anatómicas^{2,7,67}: presencia de un divertículo laríngeo ventral, laringe y tráquea de pequeño tamaño (que hacen necesarios tubos endotraqueales de menor diámetro que los utilizados en un perro de peso similar) y laringe en forma de uve muy angulada, que obliga a rotar el tubo endotraqueal 180° una vez que ha llegado al suelo de la laringe para poder alcanzar la tráquea; además, la apertura de la cavidad oral es pequeña, y el acceso es más difícil que en otras especies. Se debe tener en cuenta que la manipulación reiterada de la laringe puede causar la aparición de hemorragia, edema laríngeo o laringospasmo².

Tabla 4
Dosis recomendadas de agentes anestésicos en perro^{14,20,30,31,70}

Fármaco	Dosis	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Acepromazina	0,03-0,2 mg/kg IM; 0,03-0,1 mg/kg IV; 1,25-3 mg/kg PO	Precaución en animales deshidratados o cardiopatías
Diazepam	0,5 mg/kg IV, rectal	Animales de riesgo; administración endovenosa lenta; no usar vía IM
Midazolam	0,25-0,5 mg/kg IM, IV; 0,35 µg/kg/min perfusión IV	Mayor potencia que diazepam; depresión hemodinámica mínima; alta seguridad
Medetomidina	10-20 (40) µg/kg IM, IV; 1-5 µg/kg/h perfusión IV	Efecto cardiovascular bifásico; disminución gasto cardiaco; bloqueos AV; efecto hiperglucemiante
Dexmedetomidina	5-10 (20) µg/kg IM, IV; 0,5-2 µg/kg/h perfusión IV	Efecto cardiovascular bifásico; disminución gasto cardiaco; bloqueos AV; efecto hiperglucemiante
<i>Analgésico opioide</i>		
Morfina	0,3-1 mg/kg IM, IV, SC; 0,1 mg/kg epidural; 0,1-1 mg/kg/h perfusión IV	Administración bolo endovenoso lento; efecto 4 h; epidural, intraarticular: 24 h; efecto emético
Fentanilo	5-10 µg/kg IM, IV; 5-40 µg/kg/h perfusión IV; transdérmico: 4 µg/kg; postoperatorio, 2-10 µg/kg/h	Analgesia intraquirúrgica; buena estabilidad cardiovascular; efecto aprox. 30-40 min
Remifentanilo	4-10 µg/kg IV lento; 15-60 µg/kg/h intraoperatorio; 4-10 µg/kg/h postoperatorio	Efecto muy corto, solo perfusión IV; analgesia intraquirúrgica óptima; buena estabilidad cardiovascular; ventilación controlada obligatoria
Metadona	0,1-0,5 mg/kg IM, IV, SC	Efecto similar a morfina, no emético; dolor neuropático (antagonismo NMDA)
Buprenorfina	0,01-0,02 mg/kg IM, IV, SC	Administración cada 8-12 h; depresión cardiorrespiratoria mínima; analgesia moderada
<i>Anestésico</i>		
Ketamina	5-10 mg/kg IV; 10-20 mg/kg IM; 0,05-0,09 mg/kg/min	Mala analgesia visceral; recomendada combinación con otros agentes para obtener relajación muscular y analgesia; estimulación cardiovascular
Tiopental	6-15 mg/kg IV (no más de 25 mg/kg)	Apnea tras administración bolo, efecto acumulativo, depresión cardiovascular (caída gasto cardiaco, incremento demanda miocárdica oxígeno); escaso margen de seguridad
Propofol	2-6 mg/kg IV; 0,2-0,4 mg/kg/min perfusión	Hipotensión a altas dosis; a bajas dosis, no altera gasto cardiaco ni flujo sanguíneo coronario; perfusión IV proporciona una anestesia muy estable
Etomidato	0,5-2 mg/kg IV; 50-150 µg/kg/min	Buena estabilidad cardiovascular; mioclonías, disminución respuesta adrenocortical; perfusión IV poco recomendada
Alfaxalona	2-3 mg/kg IV; 0,1-0,15 mg/kg/min	Efectos cardiorrespiratorios leves; administración IV lenta (en 60 s)
Isoflurano	Concentración alveolar mínima, 1,3	Efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica; de elección en pacientes de riesgo
Sevoflurano	Concentración alveolar mínima, 2,2	Efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica; de elección en pacientes de riesgo

AV: auriculoventricular; IM: intramuscular; IV: intravenoso; NMDA: ácido N-metil-D-aspartico; SC: subcutáneo.

Además esta especie muestra alta variabilidad individual en la respuesta a los fármacos anestésicos, incluso en condiciones ambientales similares o idénticas, lo que destaca la importancia que tiene la comprensión de las respuestas fisiológicas y farmacológicas típicas de esta especie⁶⁷. Son animales altamente sensibles a las manipulaciones y el estrés, debido a que poseen un sistema cardiovascular inestable y su capacidad termorreguladora está muy limitada, ya que su superficie corporal es pequeña respecto a su masa corporal^{2,7,67}. Debido a ello, resulta imprescindible seleccionar y diseñar un buen protocolo anestésico en esta especie, y muy particularmente en ensayos experimentales cardiovasculares.

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la inmovilización farmacológica y anestesia del cerdo son depresión respiratoria, apnea, hipertermia maligna, depresión cardiovascular y síndrome de estrés porcino⁶⁷ (tabla 3).

Especie canina

Esta especie es una de las más estudiadas, lo que nos permite elegir una amplia gama de posibilidades anestésicas en la elección tanto

de los fármacos como de la técnica, que dependerá principalmente del tipo de procedimiento experimental que vayamos a realizar. Por ejemplo, la raza Beagle, muy empleada en investigación, no presenta ninguna susceptibilidad especial a la medicación anestésica^{6,70}.

Otra ventaja de esta especie es que su manejo es sencillo, lo que nos permite explorar y preparar al paciente con el mínimo estrés, lo que resulta de vital importancia, sobre todo en estudios cardiovasculares. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que actualmente su empleo en estudios cardiovasculares, como en isquemia miocárdica, ha disminuido debido a que posee una importante red colateral coronaria que es capaz de proporcionar el 40% del flujo normal de perfusión cuando se induce una oclusión coronaria aguda⁶⁴ (tabla 4).

Rumiantes

Debido a las características de su sistema digestivo, la anestesia general conlleva ciertos riesgos, como el timpanismo abdominal y la regurgitación, que pueden causar obstrucción de vías respiratorias^{71,72}. Para minimizar estos riesgos, se debe garantizar el correcto ayuno, la colocación adecuada del animal y la intubación endotraqueal inme-

Tabla 5Dosis recomendadas de agentes anestésicos en oveja^{7,9-11,39,86}

Fármaco	Dosis	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Acepromazina	0,05-0,1 mg/kg IM; 0,04-0,08 mg/kg IV	Precaución en animales deshidratados o cardiopatías
Diazepam	2 mg/kg IM; 0,02-0,1 mg/kg IV	Animales de riesgo
Midazolam	2 mg/kg IM; 0,02-0,1 mg/kg IV	Mayor potencia que diazepam; depresión hemodinámica mínima; animales de riesgo
Medetomidina	0,015-0,025 mg/kg IM; 0,005 mg/kg IV	Depresión cardiorrespiratoria
Xilazina	0,05-0,2 mg/kg IM; 0,02-0,06 mg/kg IV	Depresión cardiorrespiratoria; muy sensibles, evitar sobredosificación
<i>Analgésico opioide</i>		
Morfina	0,2-0,5 mg/kg IM; 0,1-0,3 mg/kg IV	Efecto 4 h
Fentanilo	5-20 µg/kg IM, IV; 3-20 µg/kg/h perfusión IV; transdérmico, 4 µg/kg	Analgesia intraquirúrgica; buena estabilidad cardiovascular; efecto aprox. 30-40 min
Buprenorfina	0,005-0,01 mg/kg IM, IV	Administración cada 8-12 h; depresión cardiorrespiratoria mínima; analgesia moderada
<i>Anestésico</i>		
Ketamina	2-7 mg/kg IM o 2 mg/kg IV; 8 mg/kg/h perfusión IV	Dosis excesivas y repetidas pueden causar respiración apnéstica o apnea
Tiopental	5-13 mg/kg IV lenta	Apnea tras administración en bolo, efecto acumulativo; depresión cardiovascular
Propofol	4-5 mg/kg IV; 6 mg/kg/h perfusión IV	Apneas poco frecuentes, hipotensión a altas dosis; a bajas dosis, no altera gasto cardíaco ni flujo coronario; perfusión proporciona una anestesia muy estable
Isoflurano	Concentración alveolar mínima: 1,2-1,5	Efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica
Sevoflurano	Concentración alveolar mínima, 2-2,5	Efecto leve en flujo sanguíneo coronario y contractilidad miocárdica; de elección en pacientes de riesgo

AV: auriculoventricular; IM: intramuscular; IV: intravenoso; NMDA: ácido N-metil-D-aspartico; SC: subcutáneo.

diata a la inducción anestésica⁷². En los rumiantes sometidos a estrés suele generarse un importante *shunt* pulmonar (síndrome de Euler-Liljestrand) que motiva, durante los primeros 30-60 min tras la inducción anestésica, un descenso importante de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂)⁷³; por ello, durante la fase preanestésica se debe preoxigenar con oxígeno al 100%.

Los problemas anestésicos más frecuentes en rumiantes son: regurgitación, timpanismo abdominal, oxigenación inadecuada, depresión respiratoria, apnea o neumonía por aspiración⁷².

La oveja presenta ciertas ventajas como modelo animal en estudios cardiovasculares: no desarrollan masa muscular en poco tiempo como sucede en el cerdo, tienen un carácter muy dócil, por lo que su manejo es sencillo, y una anatomía coronaria similar a la humana, con escasa circulación coronaria colateral⁷⁴.

Sin embargo, también presentan ciertas limitaciones, ya que las lesiones producidas en el miocardio tienen un sistema de reparación tisular diferente del humano, pues se caracteriza por la formación de cicatrices colágenas⁷⁵ (tabla 5).

Lagomorfos

El conejo es una especie de alto riesgo anestésico^{76,77}, y es importante tener en cuenta ciertas particularidades fisiológicas y anatómicas en la elección del protocolo anestésico más adecuado. Sufren frecuentemente enfermedades subclínicas, tanto respiratorias (neumonía por *Pasteurella multocida*), como renales (*Encephalitozoon cuniculi*), que pueden causar complicaciones perianestésicas graves^{76,77}. Son muy sensibles a la hipercapnia y tienen una cavidad torácica de pequeño tamaño que se puede comprimir fácilmente por dilatación de las vísceras abdominales o por un posicionamiento inadecuado durante el periodo anestésico; todo ello hace que sufran, como complicaciones anestésicas, insuficiencia respiratoria e incluso

apnea, por lo que es recomendable realizar intubación endotraqueal siempre que se los someta a anestesia general⁷⁷. La intubación endotraqueal es un procedimiento complicado debido a sus características anatómicas⁷⁷. Se debe tener en cuenta que los intentos repetidos de intubación y el traumatismo laríngeo resultante a menudo causan inflamación, laringospasmo, obstrucción respiratoria o necrosis traqueal⁷⁸. Tienen alta sensibilidad al estrés de manejo^{3,77}, con gran liberación de catecolaminas, lo que induce taquiarritmias e incluso parada cardíaca⁷⁶.

Para valorar la profundidad anestésica, se debe tener en cuenta los reflejos postural, palpebral, corneal, interdígital y auricular^{76,77,79}, teniendo presente que exoftalmos y rotación de globo ocular con marcado prolapso de la membrana nictitante constituyen importantes signos de alarma, ya que indican una profundidad anestésica excesiva (tabla 6).

Roedores

Sufren frecuentemente enfermedades respiratorias subclínicas que pueden manifestarse por secreciones oculares o nasales y generar complicaciones perianestésicas importantes^{79,80}. Los animales que presenten una secreción negra o rojiza en las comisuras oftálmicas mediales sufren un estado general deficiente o un gran estrés⁷⁹, por lo que se debería excluirlos del ensayo experimental.

La monitorización de la profundidad anestésica se realiza evaluando el reflejo podal y de pellizco de la cola, ya que los oculares no son útiles como en otras especies porque el globo ocular se mantiene fijo y el reflejo palpebral puede continuar activo incluso en planos anestésicos quirúrgicos. Es importante señalar que la exoftalmia indica una excesiva profundidad anestésica⁸⁰.

Las principales complicaciones anestésicas en roedores son: hipotermia, hipoglucemia, depresión respiratoria y cardiovascular, com-

Tabla 6Dosis recomendadas de agentes anestésicos en conejo^{3,90,91,95}

Fármaco	Dosis	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Acepromazina	0,1-0,5 (1) mg/kg IM	Sedación de moderada a leve, produce vasodilatación periférica; precaución en animales deshidratados o cardiopatías
Diazepam	1-2 (5) mg/kg IM, IV	Sedación de moderada a profunda; vía IV, emplear solución emulsionada para evitar tromboflebitis
Midazolam	2 (5) mg/kg IM, IV	Sedación de moderada a profunda
Medetomidina	0,1-0,3 (0,5) mg/kg IM, SC	Sedación de ligera a profunda; vasoconstricción periférica (dificulta venoclisis); depresión cardiorrespiratoria (empleo exclusivamente en animales sanos)
Xilazina	5 mg/kg IM	Sedación de ligera a profunda; vasoconstricción periférica (dificulta venoclisis); depresión cardiorrespiratoria (empleo exclusivamente en animales sanos)
<i>Analgesico opioide</i>		
Morfina	0,5-2 mg/kg	Efecto 4 h
Fentanilo	0,005-0,04 mg/kg IV bolo	Analgesia intraquirúrgica, buena estabilidad cardiovascular; efecto aprox. 30-40 min
Buprenorfina	0,01-0,05 (0,1) mg/kg IV, SC	Administración cada 8-12 h; depresión cardiorrespiratoria mínima; analgesia moderada
<i>Anestésico</i>		
Ketamina	25-50 mg/kg IM	Hipnosis de moderada a profunda y leve analgesia
Tiopental	30 mg/kg IV	Anestesia quirúrgica 5-10 min; tiempo de despertar, 10-15 min
Propofol	10 (8-15) mg/kg IV; 0,5-1,5 mg/kg/min	Anestesia ligera 5-10 min; apnea común a dosis altas; recuperación rápida y tranquila; tiempo de despertar, 10-15 min
Alfaxalona	3 mg/kg IV; 5-10 mg/kg IM	No registrado
Isoflurano	Inducción, 2-5%; mantenimiento, 1,25-2,5%	Cuidado si se usa para inducción: apnea, acidosis, hipercapnia, bradicardia; malo como agente único; controlar presión arterial
Sevoflurano	Inducción, 5-6%; mantenimiento, 4-5%	Malo como agente único; controlar presión arterial

AV: auriculoventricular; IM: intramuscular; IV: intravenoso; NMDA: ácido N-metil-D-aspartico; SC: subcutáneo.

Tabla 7Dosis recomendadas de fármacos anestésicos y sus combinaciones en rata^{3,79-81}

Fármaco	Dosis	Comentarios
<i>Sedante</i>		
Acepromazina	1-2,5 (5) mg/kg IM, intraperitoneal, SC	Sedación, pero continúan activos
Diazepam	2,5 mg/kg IM, intraperitoneal, IV	Solo sedación
Midazolam	2,5 mg/kg IM, intraperitoneal, IV	Solo sedación
Medetomidina	30-100 µg/kg intraperitoneal, SC	Sedación y algo de analgesia, inmovilización a dosis altas
Xilazina	1,5 mg/kg intraperitoneal; 5 mg/kg IM, SC	Sedación y algo de analgesia, inmovilización a dosis altas
<i>Analgesico opioide</i>		
Morfina	2,5 mg/kg IM, SC	Cada 4 h
Fentanilo	0,01-0,3 mg/kg SC	Duración efecto 2-4 h
Buprenorfina	0,01-0,05 mg/kg IM, intraperitoneal, SC; 0,1-0,25 mg/kg oral; 0,01-0,02 mg/ml agua bebida	Cada 8-12 h
<i>Combinaciones anestésicas</i>		
Ketamina+medetomidina	60-75 mg/kg + 0,4-0,5 mg/kg IM, intraperitoneal, SC	Anestesia quirúrgica, 20-180 min; poliuria, hipotermia
Ketamina+xilazina	40-100 mg/kg + 5-10 mg/kg IM, intraperitoneal	Anestesia quirúrgica, 20-30 min; recuperaciones largas
Ketamina+diazepam	40-80 mg/kg + 5-10 mg/kg intraperitoneal	Alta seguridad
Pentobarbital	40-50 mg/kg intraperitoneal	Breve duración anestesia; estrecho margen de seguridad
Isoflurano	Inducción, 2-4%; mantenimiento, 1,5-3%	Buena inducción y recuperación, poca excitación
Sevoflurano	Inducción, 6-8%; mantenimiento, 3-3,5%	Buena inducción y recuperación, poca excitación

plicaciones que se agravan, en ocasiones, por una deficiente monitorización anestésica^{80,81} (tabla 7).**CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geovanini GR, Pinna FR, Prado FAP, Tamaki WT, Marques E. Standardization of anesthesia in swine for experimental cardiovascular surgeries. Rev Bras Anestesiol. 2008;58:363-70.
2. Cruz JI. Anestesia en animales de experimentación. Bases elementales. Anestesiología Reanim. 1996;43:99-107.

3. Gross DR. General principles of animal selection and normal physiological values. En: Gross DR, editor. *Animal models in cardiovascular research*. 3.^a ed. New York: Springer Science+Business Media; 2009. p. 1-15.
4. Galli C, Bia D, Zócalo Y, Armentano RL, Camus JM, Campos HP, et al. Vascular heterographs for hemodialysis access: analysis of elastic and viscous matching factor between human and ovine vessels. *Latin American Applied Research*. 2007;37:201-6.
5. Schmitto JD, Coskun KO, Coskun ST, Ortmann P, Vorkamp T, Heidrich F, et al. Hemodynamic changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *Artificial Organs*. 2009;33:947-52.
6. McKenzie JE. Swine as a model in cardiovascular research. En: Tumbleson ME, Schook LB, editores. *Advances in swine in biomedical research*. Vol. 1. New York: Plenum Press; 1996. p. 7-17.
7. Erhardt W, Henke J. Animales de laboratorio. En: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, editores. *Anestesia y analgesia de los pequeños animales domésticos*. Volumen II. Anestesia por especies. Barcelona: ESMONpharma; 2006. p. 667-700.
8. Muir W, Mason D. La anestesia y los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editores. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Barcelona: Masson; 2003. p. 49-100.
9. Muir W, Hubbell JAE, Bednarski RM. Fármacos utilizados para la premedicación anestésica. En: Muir W, Hubbell JAE, Bednarski RM, editores. *Manual de anestesia veterinaria*. 4.^a ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 23-50.
10. Flecknell P. Anaesthesia. En: *Laboratory animal anaesthesia*. 3.^a ed. London: Academic Press; 2009. p. 19-79.
11. Reves JG, Kissin I, Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology*. 1984;60:517-8.
12. Nakae Y, Kanaya N, Namiki A. The direct effects of diazepam and midazolam on myocardial depression in cultured rat ventricular myocytes. *Anesth Analg*. 1997;85:729-33.
13. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985;62:310-24.
14. Murrell JC. Premedication and sedation. En: Seymour C, Duke-Novakowski T, editores. *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2.^a ed. Gloucester: BSAVA; 2010. p. 120-32.
15. Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postschismic adhesion of neutrophils in the Guinea pig heart. *Anesth Analg*. 2000;90:1293-300.
16. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1998;86:159-65.
17. Buljubasic N, Marjic J, Berczi V, Supan DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology*. 1996;85:1092-9.
18. Seubert CN, Morey TE, Martynyuk AE, Cucchiara RF, Dennis DM. Midazolam selectively potentiates the a receptor mediated effects of adenosine role of nucleoside transport inhibition and clinical implications. *Anesthesiology*. 2000;92:567-77.
19. Lemke K. Farmacología. Preanestésicos y anestésicos complementarios. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editores. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Barcelona: Masson; 2003. p. 101-49.
20. Kerr C. Pain management I: systemic analgesics. En: Seymour C, Duke-Novakowski T, editores. *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2.^a ed. Gloucester: BSAVA; 2010. p. 89-103.
21. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;10:43-8.
22. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res*. 1996;78:1100-4.
23. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (d)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:2187-95.
24. Breitwieser GE. G protein-coupled receptor oligomerization: implications for G protein activation and cell signaling. *Circ Res*. 2004;94:17-27.
25. Patel HH, Ludwig LM, Fryer RM, Hsu AK, Warltier DC, Gross GJ. Delta opioid agonists and volatile anesthetics facilitate cardioprotection via potentiation of K (ATP) channel opening. *FASEB J*. 2002;16:1468-70.
26. Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K (ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology*. 2003;98:705-11.
27. Gross ER, Gross GJ. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*. 2006;70:212-21.
28. Wang TL, Chang H, Hung CR, Tseng YZ. Attenuation of neutrophil and endothelial activation by intravenous morphine in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80:1532-5.
29. Xiao GS, Zhou JJ, Wang GY. In vitro electrophysiologic effects of morphine in rabbit ventricular myocytes. *Anesthesiology*. 2005;103:280-6.
30. Kästner SBR. Intravenous anaesthetics. En: Seymour C, Duke-Novakowski T, editores. *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2.^a ed. Gloucester: BSAVA; 2010. p. 133-49.
31. McKelvey D, Hollingshead KW. Agentes y técnicas anestésicas. En: McKelvey D, Hollingshead KW, editores. *Manual de anestesia y analgesia veterinaria*. 3.^a ed. Barcelona: Multimédis Ediciones Veterinarias; 2003. p. 123-68.
32. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery. *Curr Med Chem*. 2000;7:249-71.
33. Concas A, Santoro G, Serra M, Sanna E, Biggio G. Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. *Brain Res*. 1991;1:225-32.
34. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ("Diprivan") and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 1985;61:23-7.
35. Zheng D, Upton RN, Martinez AM. The contribution of the coronary concentrations of propofol to its cardiovascular effects in anesthetized sheep. *Anesth Analg*. 2003;96:1589-97.
36. Gable BD, Shiga T, Murray PA, Damron DS. Propofol increases contractility during α_1 -adrenoreceptor activation in adult rat cardiomyocytes. *Anesthesiology*. 2005;103:335-43.
37. Watkins SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an intravenous anaesthetic agents in dogs. *Veterinary Record*. 1987;4:326-9.
38. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Eisuke F, Sato E, Shindo M, et al. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:54-60.
39. Luo T, Xia Z. A small dose of hydrogen peroxide enhances tumor necrosis factor-alpha toxicity in inducing human vascular endothelial cell apoptosis: reversal with propofol. *Anesth Analg*. 2006;103:110-6.
40. Ko SH, Yu CW, Lee SK. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg*. 1997;85:719-24.
41. Sayin MM, Ozatamer O, Tazoz R, Kilinc K, Unal N. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br J Anaesth*. 2002;89:242-6.
42. Javadov SA, Lim KHH, Kerr PM, Suleiman MS, Angelini GD, Halestrap AP. Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res*. 2000;45:360-9.
43. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg*. 1998;86:252-8.
44. Chu Lin H. Farmacología. Anestésicos disociativos. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editores. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Barcelona: Masson; 2003. p. 119-23.
45. Mildl L, Mtaritoneu K, Lino M, Kirvela O. The effect of low-dose ketamine on fentanyl-induced, respiratory depression. *Anesthetics*. 1998;53:965-70.
46. Steffy EP. Farmacología. Anestésicos inhalatorios. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editores. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Barcelona: Masson; 2003. p. 123-36.
47. Rolf N, Van Aken H. The cardiovascular effects of sevoflurane. *Anaesthetist*. 1996;45:14-21.
48. Lee H, Ota-Settik A, Fu Y, Nasr S, Emala CH. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*. 2004;101:1313-34.
49. Teixeira S, Costa G, Costa F, Da Silva Viana J, Mota A. Sevoflurane versus isoflurane: does it matter in renal transplantation? *Transplant Proc*. 2007;39:2486-8.
50. Regueiro-Purriños M, Fernández-Vázquez F, Pérez de Prado A, Altónaga JR, Cuellas Ramón C, Ajenjo-Silverio J, et al. Ventricular arrhythmias and mortality associated with isoflurane and sevoflurane in a porcine model of myocardial infarction. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50:73-8.
51. Ross S, Foex P. Protective effects of anesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 1999;82:622-32.
52. Haworth RA, Goknur AB. Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 1995;82:1255-65.
53. Kracke GR, Drake RK. Halothane, enflurane, and isoflurane inhibit sodium/proton exchange in mammalian erythrocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;625:780-3.
54. De Ruijter W, Musters R, Boer C, Stienen G, Simonides WS, De Lange JJ. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K_{ATP} channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg*. 2003;97:1370-6.
55. Toller W, Kersten J, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC, Kersten JR. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology*. 1999;91:1437-46.
56. Coetzee A, Moolman J. Halothane and the reperfusion injury in the intact animal model. *Anesth Analg*. 1993;76:734-44.
57. Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, Alcindor D, Pratt PF, Kersten JR, et al. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology*. 2004;100:525-31.
58. Zaugg M, Jamal NZ, Lucchinetti E, Shafiq SA, Siddiqui MA. Norepinephrine-induced apoptosis is inhibited in adult rat ventricular myocytes exposed to volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2000;93:209-18.
59. Hu G, Vasiliauskas T, Salem MR, Rhone DP, Crystal GJ. Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction. *Anesthesiology*. 2003;98:712-8.
60. Heindl B, Becker BF, Zahler S, Conzen PF. Volatile anesthetics reduce adhesion of blood platelets under low-flow conditions in the coronary system of isolated Guinea pig hearts. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:995-1003.
61. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology*. 1997;86:699-709.
62. Nader-Djalal N, Knight PR. Volatile anesthetic effects on ischemic myocardium. *Anesthesiology*. 1998;4:403-6.
63. Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K. Comparison of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg*. 1996;25:234-43.
64. Hearse DJ. The elusive coypu: the importance of collateral flow and the search for an alternative to the dog. *Cardiovasc Res*. 2000;45:215-9.
65. Balén EM, Sáez MJ, Cienfuegos JA, Zazpe CM, Ferrer JV, Herrera J, et al. Anatomía del cerdo aplicada a la experimentación en cirugía general. *Cir Esp*. 2000;67:586-93.
66. Rodrigues M, Silva AC, Aguas AP, Grande NR. The coronary circulation of the pig heart: comparison with the human heart. *Eur J Anat*. 2005;9:67-87.

67. Tendillo FJ, Gómez de Segura IA, De Miguel E, Castillo-Olivares JL. Consideraciones especiales de la anestesia del cerdo. *Res Surg.* 1991;7:17-24.
68. Naslund U, Haggmark S, Johansson G, Marklund L, Reiz S. A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: techniques, morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 1992;13:1282-9.
69. Krombach GA, Kinzel S, Mahnken AH, Günther RW, Buecker A. Minimally invasive close-chest method for creating reperfused or occlusive myocardial infarction in swine. *Invest Radiol.* 2005;40:14-8.
70. Matthews NS. Inhalant anaesthetics. En: Seymour C, Duke-Novakovski T, editores. *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia.* 2.ª ed. Gloucester: BSAVA; 2010. p. 150-5.
71. Martin MF, Lima JR, Garcia MJ, Carrasco Jimenez MS. Consideraciones fisiológicas y fármacos empleados en anestesia en especies animales. En: Carrasco MS, Uson J, editores. *Aprendizaje y aplicación de la anestesia en cirugía laparoscópica.* Barcelona: Roche Farma; 1998. p. 27-83.
72. Muir W, Hubbell JAE, Bednarski RM. Procedimientos y técnicas anestésicas en rumiantes. En: Muir W, Hubbell JAE, Bednarski RM, editores. *Manual de anestesia veterinaria.* 4.ª ed. Madrid: Elsevier-Mosby; 2008. p. 402-11.
73. Erhardt W, Köstlin R, Seiler R, Tonzen G, Tielebier-Langenscheidt B, Limmer R, et al. Die respiratorisch funktionelle hypoxie beim wiederkäuher unter allgemeinanästhesie. *Tierärztl Prax.* 1985;Suppl 1:45-9.
74. Yarbrough WM, Spinale FG. Large animal models of congestive heart failure: A critical step in translating basic observations into clinical applications. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:77-86.
75. Mehran RJ, Ricci MA, Graham AM, Carter K, Smyes JF. Porcine model for vascular graft studies. *J Invest Surg.* 1991;4:37-44.
76. Haberstroh J, Henke J. Conejos. En: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, editores. *Anestesia y analgesia de los pequeños animales domésticos. Vol. II. Anestésias por especies.* Barcelona: ESMONpharma; 2006. p. 605-18.
77. Flecknell P. Anaesthesia and perioperative care. En: Meredith A, Flecknell P, editores. *Manual of rabbit medicine and surgery.* 2.ª ed. Gloucester: BSAVA; 2006. p. 154-65.
78. Grint NJ, Sayers IR, Cecchi R, Harley R, Day MJ. Post anaesthetic tracheal structures in three rabbits. *Lab Animals.* 2006;40:301-8.
79. Flecknell P. Anestesia de roedores y conejos. En: McKelvey D, Hollingshead KW, editores. *Manual de anestesia y analgesia veterinaria.* 3.ª ed. Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2003. p. 361-98.
80. Henke J, Erhardt W. Roedores. En: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, editores. *Anestesia y analgesia de los pequeños animales domésticos. Vol. II. Anestésias por especies.* Barcelona: ESMONpharma; 2006. p. 618-40.
81. Orr HE. Ratas y ratones. En: Redrobe M, editor. *Manual de animales exóticos.* 4.ª ed. Gloucester: BSAVA; 2007. p. 15-31.