

Evaluación de los efectos de dos protocolos anestésicos aplicados durante ovariectomía sobre hemograma, creatinina, BUN, ALT y FA en hembras caninas*

Effects evaluation of two anesthetic protocols in ovariectomy surgery on hemogram, creatinine, BUN, ALT, PA in canine females

John Didier Ruiz B MV. MSc. cPhD^{1, 2}; Viviana Gómez G. MVZ¹; Andrés Felipe Cadavid L. MVZ¹; Paola Báez S MV. Esp².

¹Línea de investigación en Farmacología y Terapéutica. Grupo de Investigación en Ciencias de los Animales (INCA-CES). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES. Calle 10ª No 22-04, Medellín, Colombia. Correo electrónico jdruiz@ces.edu.co.

²Grupo de Investigación Centauro. Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, Apartado Aéreo 1226.

(Recibido el 11 de mayo de 2010. Aceptado el 30 junio de 2010)

Resumen

En este estudio se evaluaron dos protocolos anestésicos para ovariectomía (OVH) en diez hembras caninas raza Labrador, distribuidas al azar en dos grupos de cinco animales cada uno, y se asignó, al azar, un protocolo diferente a cada grupo: Grupo 1: fentanilo + etomidato, Grupo 2: fentanilo + tiopental. En ambos grupos el mantenimiento se hizo con isoflurano. En cada caso se evaluaron sus efectos sobre el hemograma, la alanina-aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, tomando muestras 24 horas antes, 2 y 24 horas después de la anestesia y cirugía de OVH. En cuanto a la línea roja, los valores disminuyeron significativamente en el Grupo 1 ($p \leq 0,05$). Por el contrario, en la línea blanca, la mayoría de sus variables no mostraron cambios importantes; sin embargo, los neutrófilos aumentaron significativamente 24 horas después de la anestesia y cirugía de OVH ($p \leq 0,05$). En cuanto al aumento de los valores de ALT atribuibles a los protocolos anestésicos, éstos no tuvieron efectos clínicamente significativos. Los cambios de los valores en la creatinina no fueron clínicamente relevantes. Las demás variables estuvieron dentro de los parámetros normales, sin cambios significativos entre los protocolos y tiempos de muestreo. En conclusión, en las condiciones de este estudio, las combinaciones anestésicas usadas no produjeron alteraciones fuera de los parámetros fisiológicos de las variables sanguíneas y de bioquímica analizadas; sin embargo, se recomienda tener especial cuidado con el uso de etomidato como inductor en paciente con disminución de glóbulos rojos.

Palabras clave

Anestésicos inhalados, barbitúricos, efectos adversos, opioides.

Abstract

In this study two different anesthetic protocols for ovariectomy (OVH) were evaluated in ten female Labrador dogs, randomly distributed into two groups of 5 animals each, and were assigned at random, a different protocol to each group: Group 1 (fentanyl + etomidate), Group 2 (fentanyl + thiopental). In both

*Para citar este artículo: Ruiz JD, Gómez V, Cadavid A, Báez P. 2010 Evaluación de los efectos de dos protocolos anestésicos aplicados durante ovariectomía sobre hemograma, creatinina, BUN, ALT y FA en hembras caninas. Rev Ces Med Vet Zootec. 5 (1): 10-23

groups the maintenance was done with isoflurano. In each case its effects were evaluated on hemogram, alanine-aminotransferasa (ALT), alkaline phosphatase, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine, taking samples 24 hours before, 2 and 24 hours after the anesthesia and OVH surgery. As to the red line cells, values declined were significant in Group 1 ($p \leq 0,05$). In contrast, in the white line cells most of its variables showed no significant changes; however, neutrophils increased markedly 24 hours after anesthesia and OVH surgery ($p \leq 0,05$). As for the increased of ALT values attributable to the anesthetic protocols, did not have significant clinical effects. Changes in creatinine values were not clinically relevant. The other variables were within the normal parameters, with no significant changes between the groups and time of sampling. In conclusion in conditions of this study, used anesthetic combinations produced no changes on outside on the physiological parameters of the blood cells and biochemical analyzed; however it is recommend to take special care with the use of etomidate for induction in patients with reduced red blood cells.

Key words

Barbiturates, inhalant anesthetic, opioid, side effects.

Introducción

Desde el punto de vista de la evaluación clínica y anestesiológica, se ha informado que la inclusión de fentanilo en los protocolos anestésicos, es segura en perros^{19, 22}, con poca influencia sobre la contractilidad miocárdica^{15, 17}, y presenta un buen efecto analgésico en el control del dolor posquirúrgico en ovariectomía^{18, 38}.

Por otro lado, se ha informado que el etomidato produce cambios leves en el sistema cardiopulmonar, dando una estabilidad clínica durante la anestesia^{14, 36}. Las inducciones con etomidato están asociadas con un aumento de frecuencia de excitación, mioclonos, dolor a la inyección y vómito en perros²⁷. La frecuencia de los efectos secundarios del etomidato depende de la dosis y puede disminuir con medicación preanestésica⁸. En general, el uso del etomidato se recomienda en casos de inestabilidad cardiovascular, cirrosis, lesión intracraneal y susceptibilidad a hipertermia maligna³⁰.

El tiopental es un fármaco depresor del miocardio que induce taquicardia e incidencia aumentada de arritmias, disminuye la presión intracraneal y tiene efectos protectores cerebrales si es administrado antes de un evento hipoxémico²⁹. Después de una dosis de inducción de tiopental, los perros se recuperan con una gran cantidad del fármaco todavía presente en el cuerpo. El metabolismo del tiopental es lento y los animales pueden aparecer vacilantes por algún tiempo³⁷. En situaciones donde la respiración

espontánea es importante, el tiopental tiene menos probabilidad de inducir apnea que algunos otros agentes como el propofol⁴³. Otros estudios comparativos entre el uso de tiopental, propofol y diazepam-ketamina, demostraron que se consigue una muy buena relajación para facilitar el paso de la sonda endotraqueal utilizando tiopental o propofol¹¹.

El isoflurano es un agente depresor general del SNC, los efectos cardiovasculares van de mínimos a moderados, reduce el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca no se deprime, pero puede aumentar porque deprime la actividad vagal¹⁶. El isoflurano causa hipotensión arterial¹² y puede producir depresión respiratoria en función de la dosis⁶.

Existen pocos datos sobre el efecto de los preanestésicos y anestésicos sobre las funciones hepáticas y renales y sobre los componentes sanguíneos; sin embargo, se espera que las alteraciones hemodinámicas que producen estos agentes puedan alterar las diferentes funciones orgánicas.

En cuanto al efecto de algunos preanestésicos sobre funciones cardiovasculares, hepáticas, renales o sanguíneas, los resultados son contradictorios; por ejemplo, la xilacina produce hipotensión¹⁰ de manera similar a la acepromazina, debido a interacciones con receptores del sistema nervioso autónomo⁴, lo que puede disminuir la perfusión sanguínea de diferentes órganos como el hígado y el riñón, causando

alteraciones en su funcionamiento. Sin embargo, un estudio que evaluó los efectos de la acepromazina en la función renal de perros, concluyó que el flujo de sangre renal y el rango de filtración glomerular no decrecieron al bajar la presión sanguínea en el tratamiento con acepromazina³.

Aunque ningún agente anestésico moderno es un hepatotóxico directo, los anestésicos inhalados como el enflorano, isoflurano y principalmente halotano, se han asociado con hepatitis que puede ir desde leve elevación de enzimas hasta una necrosis hepática fulminante. Por otro lado, todos los agentes anestésicos, reducen el flujo sanguíneo hepático y, como resultado, disminuyen la capacidad de transporte de oxígeno al hígado y a los órganos esplénicos⁵. Esta disminución de la irrigación y oxigenación hepática podría disminuir el funcionamiento del órgano. El isoflurano altera menos la perfusión hepática que el halotano, por lo que se prefiere en pacientes con riesgo de lesión hepática. En cuanto al funcionamiento renal, la anestesia con isoflurano genera una disminución del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de orina de forma similar al halotano^{4, 6}.

En general, la mayoría de los procedimientos quirúrgicos y anestésicos se evalúan desde los parámetros clínicos y los datos de los resultados de la evaluación y seguimiento anestésico de la combinación fentanilo, tiopental o etomidato e isoflurano en cirugía de OVH ya han sido previamente publicados². Sin embargo, es muy importante también evaluar otros parámetros orgánicos como los hemáticos, renales y hepáticas para determinar de manera precisa la seguridad del empleo de los procedimientos aplicados.

Este estudio, tiene como objetivo evaluar el efecto que tienen dos protocolos anestésicos (que incluyen fentanilo como analgésico y etomidato o tiopental como inductores e isoflurano como mantenimiento) y cirugía de ovariectomía mediante hemograma, creatinina, BUN, ALT y FA en hembras caninas.

Materiales y métodos

Consideraciones bioéticas

Este estudio contó con el aval del Comité de ética para la experimentación animal de la Universidad de

Antioquia (Acta 30 de abril de 2006).

Tipo de estudio

Estudio experimental, doble ciego y aleatorizado.

Método

En este estudio se incluyeron 10 hembras caninas de la raza Labrador, el peso promedio de las pacientes fue de $25,6 \pm 1,3$ kg, la edad promedio fue de $4,2 \pm 2,1$ años, y la condición corporal general estuvo entre 3 y 5 (escala de 1 a 5), todas bajo las mismas condiciones de manejo referente a alimentación, hábitat y actividad de trabajo, distribuidas al azar en dos grupos, cada uno de 5 animales; esta aleatorización se realizó por medio de un sorteo en el cual se incluyeron los nombres de las pacientes, (cinco nombres para cada grupo) y cada grupo correspondía a uno de los protocolos ya establecidos para la realización de la ovariectomía (OVH), y como se describe a continuación:

Grupo 1. Premedicación e inducción con fentanilo (0,005 mg/kg) iv + etomidato (1,5 mg/kg) iv y el mantenimiento se realizó con isoflurano.

Grupo 2. Premedicación e inducción con fentanilo (0,005 mg/kg) iv + tiopental (5 mg/kg) iv y el mantenimiento se realizó con isoflurano.

Una semana antes de iniciar el procedimiento quirúrgico se realizaron dos visitas al sitio en donde se encontraban las pacientes, la primera visita consistió en la inspección del sitio y en la segunda visita (un día antes de la cirugía), se revisaron los pacientes que habían sido escogidos al azar para el trabajo, a fin de llenar los datos de reseña, la anamnesis y el examen físico, para verificar que estaban sanas. A cada uno de los animales se les tomó la muestra de sangre en un tubo de ensayo con anticoagulante, 24 horas antes, 24 horas después y 24 horas después del procedimiento anestésico y quirúrgico, para evaluar hemograma (glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, concentración media de hemoglobina) y leucograma (leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, bandas, linfocitos y monocitos); y en tubo de ensayo sin anticoagulante para evaluar ALT, FA, creatinina y BUN.

Con un ayuno de 12 horas para sólidos y 6 horas para líquidos, el día de la cirugía fueron conducidas al Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES, Envigado, Colombia; en donde se pesaron y de nuevo fueron revisadas clínicamente, se canalizaron con un catéter número 22, y se les administró solución Ringer Lactato (Corpaul®), a una tasa de infusión de 10 ml/kg/h; luego se depiló el área quirúrgica. Posteriormente se realizó la premedicación con fentanilo (Janssen®) a una dosis de 0,005 mg/kg; a los 5 minutos se realizó la inducción con tiopental (Braun®) a una dosis de 5 mg/kg en el Grupo 1, y con etomidato (Braun®) a 1,5 mg/Kg en el Grupo 2, luego intubó a la paciente para la administración de isofluorano (Abbott®), iniciando con un flujo de 3%.

Una vez que el animal estuvo en plano quirúrgico, se realizó la cirugía de ovariectomía ventral, y se observó permanentemente al paciente. Las pacientes fueron medicadas durante el período posoperatorio con cefalexina (Hollyday®) (20 mg/kg, vo, cada 12 horas durante 8 días) y clorhexidina

(Basicfarm®) para limpieza en el área de incisión (tres veces al día).

Análisis estadístico

Debido a que los caninos fueron escogidos homogéneamente en cuanto a la edad y raza, se empleó un diseño de clasificación experimental completamente aleatorizado, balanceado por efecto fijo, con 5 replicaciones por tratamiento, complementándose con la prueba de Tukey a 5% de significancia cuando el análisis de varianza daba significativo. Se realizaron intervalos de confiabilidad de 95 % para las variables cuantitativas; además, se realizó análisis descriptivo unidireccional.

Resultados

Resultados de patología clínica

Los valores de eritrocitos por grupo (incluyendo todos los tiempos de muestreo) tuvieron, en promedio 5,48 y 6,27 x 10¹²/L para los grupos 1 y 2, respectivamente y con diferencia estadísticamente significativa entre ellos (p≤0,05), (Tabla 1).

Tabla 1. Promedios ± SD de variables sanguíneas durante la evaluación del efecto de dos protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía en hembras caninas

<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>Eritrocitos c.núm. [x10¹²/L]</i>	<i>Hematocrito fr.vol. [%]</i>	<i>Hemoglobina c.masa (g/L)</i>	<i>V.C.M. vol.entítico [fL]</i>	<i>CHCM c.masa (g/L)</i>
- 24 horas	10	6,21± 0,50 ^a	41,54 ± 4,17 ^a	144,8 ± 1,43 ^a	66,60 ± 2,99 ^a	388,9± 10,4 ^a
+ 2 horas	10	5,65 ± 0,77 ^a	37,28 ± 4,64 ^a	129,2 ± 2,13 ^a	65,60 ± 2,36 ^a	356,2± 18,6 ^a
+ 24 horas	10	5,77 ± 1,21 ^a	37,11 ± 7,42 ^a	127,9 ± 2,81 ^a	64,10 ± 3,98 ^a	357,9± 10,3 ^a
<i>Grupos</i>						
Grupo 1	15	5,48 ± 0,59 ^a	36,18 ± 4,13 ^a	124,2 ± 1,67 ^a	65,53 ± 2,82 ^a	356,7± 11,2 ^a
Grupo 2	15	6,27 ± 0,95 ^b	41,10 ± 6,26 ^b	143,6 ± 2,4 ^b	65,33 ± 3,71 ^a	358,7 ± 15,3 ^a

-24 horas: 24 horas antes de la cirugía

+2 horas: 2 horas después de la cirugía.

+24 horas: 24 horas después de la cirugía.

a, b: Números con superíndice diferente indican diferencia estadísticamente significativa.

El grupo con valor más bajo en el conteo de eritrocitos fue el Grupo 1 (etomidato como inductor), comparado con el Grupo 2 (tiopental como inductor). La disminución del conteo de eritrocitos en el Grupo 1, aunque no fue clínicamente evidente, sí fue estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$), ya que si se considera que todos los animales del estudio tuvieron un valor promedio de $6,21 \times 10^{12}/L$ antes de ser sometidos a anestesia y cirugía (valores de eritrocitos normales: $5,4-7,8 \times 10^{12}/L$).

De igual manera y como era de esperarse, el Grupo 1 (etomidato como inductor) fue el de valores promedio más bajos del hematocrito y de la hemoglobina, de $36,18\%$ y $124,2 \text{ g/L}$, respectivamente, y comparado con el Grupo 2 (tiopental como inductor), que tuvo valores promedio de $41,10\%$ y $143,6 \text{ g/L}$ para el hematocrito y la hemoglobina, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$), (Tabla 1). Los menores valores de hematocrito y hemoglobina en el Grupo 1, están en el rango bajo de los valores considerados normales para la especie canina.

Las medias de los conteos de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina para cada uno de los tiempos de muestreo en todos los grupos, 24 horas antes, 2 horas y 24 horas después de la anestesia y cirugía de OVH, se muestran en la tabla 1. El análisis de varianza para las medias de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina para cada tiempo de muestreo, incluyendo todos los grupos, mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabla 1). Estos resultados muestran que no hubo diferencias entre los valores de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina entre los diferentes tiempos de muestreo cuando se incluyeron los dos grupos de estudio.

Los valores promedio del volumen corpuscular medio (VCM) de eritrocitos, para todos los animales y en todos los tiempos de muestreo,

estuvieron en un rango de $64,10$ a $66,60$ femtolitros (fL); y los promedios del VCM de los grupos anestésicos estuvieron en un rango de $65,33$ a $65,53$ fL, considerados valores normales para la especie canina (rango normal $62-74$ fL)²⁴. El análisis de varianza para la media del volumen corpuscular medio evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p > 0,05$). Lo cual muestra que la administración de líquidos, anestésicos y procedimientos quirúrgicos durante la cirugía no indujo cambios en el volumen de los glóbulos rojos (Tabla 1).

El promedio de los valores de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), para todos los tiempos de muestreo, tuvieron valores en un rango de $356,2$ a $388,9 \text{ g/L}$; y los valores de CHCM para los grupos anestésicos, estuvieron en un rango de $356,7$ a $358,7 \text{ g/L}$, considerados valores normales o levemente aumentados (valor de referencia 320 a 360 g/L).²⁴ para la especie canina (Tabla 1). El análisis de varianza para la media de la concentración de la hemoglobina corpuscular media, evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p > 0,05$).

Los leucocitos entre los diferentes tiempos de muestreo presentaron valores promedio en un rango de $13,5$ a $28,17 \times 10^9/L$; y para los grupos anestésicos, en un rango de $15,3$ a $24,8 \times 10^9/L$. Se puede observar que los valores de leucocitos, previos al procedimiento anestésico y quirúrgico, tuvieron un promedio de $13,5 \times 10^9/L$, considerado normal para la especie canina (valor de referencia $8,0$ a $17,0 \times 10^9/L$)²⁴, y luego asciende a valores por encima de los considerados normales; sin embargo, el análisis de varianza para la media de los leucocitos evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p > 0,05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Promedios $\pm$ SD de células la línea blanca, durante la evaluación del efecto de dos protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía en hembras caninas

<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>Leucocitos</i> <i>c.núm. [x10⁹/L]</i>	<i>Neutrófilos</i> <i>c.núm. [x10⁹/L]</i>	<i>Eosinófilos</i> <i>c.núm. [x10⁹/L]</i>	<i>Bandas</i> <i>c.núm. [10⁹/L]</i>	<i>Linfocitos</i> <i>c.núm. [10⁹/L]</i>	<i>Monocitos</i> <i>c.núm. [10⁹/L]</i>
- 24 horas	10	13,50 $\pm$ 2,82 ^a	8,824 $\pm$ 1,732 ^a	0,190 $\pm$ 0,351 ^a	0,022 $\pm$ 0,069 ^a	3,99 $\pm$ 2,503 ^a	0,219 $\pm$ 0,152 ^a
+2 horas	10	28,17 $\pm$ 46,73 ^a	10,285 $\pm$ 2,095 ^a	0,094 $\pm$ 0,217 ^a	0,094 $\pm$ 0,113 ^a	2,97 $\pm$ 1,805 ^a	0,245 $\pm$ 0,229 ^a
+24 horas	10	18,48 $\pm$ 5,88 ^a	14,729 $\pm$ 6,033 ^b	0,142 $\pm$ 0,287 ^a	0,177 $\pm$ 0,412 ^a	3,02 $\pm$ 1,803 ^a	0,303 $\pm$ 0,171 ^a
<i>Grupos</i>							
Grupo 1	15	15,30 $\pm$ 4,975 ^a	10,995 $\pm$ 4,549 ^a	0,057 $\pm$ 0,057 ^a	0,151 $\pm$ 0,339 ^a	3,94 $\pm$ 2,477 ^a	0,224 $\pm$ 0,178 ^a
Grupo 2	15	24,80 $\pm$ 37,912 ^a	11,564 $\pm$ 4,561 ^a	0,227 $\pm$ 0,354 ^a	0,044 $\pm$ 0,088 ^a	2,72 $\pm$ 1,322 ^a	0,287 $\pm$ 0,189 ^a

-24 horas: 24 horas antes de la cirugía

+2 horas: 2 horas después de la cirugía.

+24 horas: 24 horas después de la cirugía.

a, b: Números con superíndice diferente indican diferencia estadísticamente significativa.

Aunque existen muchas diferencias de los valores de leucocitos en los diferentes tiempos de muestreo y en los diferentes grupos evaluados, la dispersión de los datos no permitió observar diferencias estadísticas significativas.

Las medias de los neutrófilos, para cada uno de los grupos en todos los tiempos de muestreo fueron, para el Grupo 1, de 10,995 x 10⁹/L, para el 2, de 11,564 x 10⁹/L, considerados normales para especie canina (rango normal 3,0-11,5 x 10⁹/L)²⁴. El análisis de varianza para la media de los neutrófilos por grupo en todos los tiempos de muestreo, mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos anestésicos (p>0,05) (Tabla 2).

Las medias de los neutrófilos sugieren que los animales del estudio tuvieron un promedio normal de 8,824 x 10⁹/L (rango 3,0 a 11,5 x 10⁹/L)²⁴, antes de ser sometidos a la anestesia y cirugía de ovariectomía, según el valor 24 horas antes del procedimiento (Tabla 2). Dos horas después de la cirugía, el valor de neutrófilos aumentó hasta 10,285 x 10⁹/L, sin diferencia estadísticamente significativa

con respecto al valor inicial (p>0,05). Veinticuatro horas después de la cirugía, el valor de neutrófilos aumentó hasta 14,729 x10⁹/L, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor obtenido 24 horas antes y dos horas después de la cirugía (p $\leq$ 0,05) (Tabla 2). Este aumento en el conteo de neutrófilos, se debió muy probablemente a la respuesta inflamatoria posquirúrgica.

Los valores promedio de eosinófilos en todos los tiempos de muestreo, incluyendo ambos grupos, se presentaron en un rango de 0,094 a 0,190 x 10⁹/L; y para los grupos anestésicos, los valores estuvieron en un rango de 0,057 a 0,227 x 10⁹/L, considerados entre levemente bajos a normales para la especie canina (rango normal 0,1 a 1,25 x 10⁹/L).²⁴ El análisis de varianza para la media de eosinófilos evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos (p>0,05).(Tabla 2).

Las bandas para todos los tiempos de muestreo presentaron valores promedio en un rango de 0,022 a 0,177 x 10⁹/L, y los grupos anestésicos en un rango de 0,044 a 0,1510 x 10⁹/L, considerados valores

normales para la especie canina (valor de referencia 0 a $0,3 \times 10^9/L$)²⁴ y sin diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p>0,05$). (Tabla 2).

Los linfocitos en todos los tiempos de muestreo presentaron valores promedio en un rango de $2,97$ a $3,99 \times 10^9/L$, y los promedios de los grupos anestésicos estuvieron en un rango de $2,72$ a $3,94 \times 10^9/L$, considerados valores normales para la especie canina (valor de referencia $1,0$ a $4,8 \times 10^9/L$)²⁴ (Tabla 2), y sin diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p>0,05$).

Los monocitos en todos los tiempos de muestreo presentaron valores promedio en un rango de $0,219$ a $0,303 \times 10^9/L$, y los grupos anestésicos, en un rango de $0,224$ a $0,287 \times 10^9/L$, considerados valores normales para la especie canina (valor de referencia $0,150$

a $1,35 \times 10^9/L$)²⁴, sin diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p>0,05$). (Tabla 2).

Las medias de la ALT para cada uno de los grupos en todos los tiempos de muestreo fueron, para el Grupo 1, de $33,03$ U/L, para el Grupo 2, de $61,40$ U/L. El análisis de varianza para la media de ALT por grupo en todos los tiempos de muestreo, mostró que hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos anestésicos ($p\leq 0,05$) (Tabla 3). La diferencia estadísticamente significativa del Grupo 1 (etomidato como inductor), con el Grupo 2 (tiopental como inductor), teniendo éste último grupo el valor de ALT más alto, podría indicar que el uso de tiopental en el grupo anestésico provocó el aumento de ALT en los animales anestesiados; sin embargo, el efecto sobre el aumento de ALT es leve, ya que los valores siempre estuvieron dentro de los valores normales para la especie (valor de referencia de 21 a 102 U/L)²⁴.

Tabla 3. Promedios $\pm$ SD de patología clínica durante la evaluación del efecto de dos protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía en hembras caninas

<i>Variables</i>	<i>n</i>	<i>ALT</i> (U/L)	<i>FA</i> (U/L)	<i>Creatinina</i> (mg/dL)	<i>BUN</i> (mg/dL)
- 24 horas	10	$48,80 \pm 36,96^a$	$34,00 \pm 14,40^a$	$0,95 \pm 0,09^b$	$18,38 \pm 4,46^a$
+2 horas	10	$48,10 \pm 34,31^a$	$39,79 \pm 30,81^a$	$0,95 \pm 0,13^b$	$17,50 \pm 6,12^a$
+24 horas	10	$44,75 \pm 24,93^a$	$75,51 \pm 64,61^a$	$0,83 \pm 0,14^a$	$15,41 \pm 3,42^a$
<i>Grupos</i>					
Grupo 1	15	$33,03 \pm 11,65^a$	$41,33 \pm 30,40^a$	$0,96 \pm 0,10^b$	$15,85 \pm 3,23^a$
Grupo 2	15	$61,40 \pm 38,39^b$	$58,20 \pm 55,43^a$	$0,86 \pm 0,14^a$	$18,34 \pm 5,83^a$

-24 horas: 24 horas antes de la cirugía

+2 horas: 2 horas después de la cirugía.

+24 horas: 24 horas después de la cirugía.

a, b: Números con superíndice diferente indican diferencia estadísticamente significativa.

Las medias de ALT para cada uno de los tiempos de muestreo, para todos los grupos, 24 horas antes de la cirugía, fue de 48,80 U/L, para 2 horas después de la cirugía, de 48,10 U/L, y para 24 horas después de la cirugía, de 44,75 U/L. El análisis de varianza para las medias de ALT para cada tiempo de muestreo, incluyendo todos los grupos, mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la ALT en los tiempos de muestreo ($p>0,05$) (Tabla 3). Estos resultados sugieren que no hubo efecto evidente de los grupos anestésicos y la cirugía, en el tiempo de medición de la ALT, cuando se analizaron ambos grupos de estudio combinados.

Los promedios de fosfatasa alcalina en todos los tiempos de muestreo tuvieron valores en un rango de 34,00 a 75,51 U/L, y los grupos anestésicos en un rango de 41,33 a 58,20 U/L (valor de referencia 10 a 73 U/L)²⁴. El análisis de varianza para la media de la fosfatasa alcalina evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p>0,05$) (Tabla 3).

Las medias de la creatinina para cada uno de los grupos en todos los tiempos de muestreo fueron, para el Grupo 1 de 0,96 mg/dL; para el Grupo 2, de 0,86 mg/dL. El análisis de varianza para la media de la creatinina por grupo en todos los tiempos de muestreo, mostró que hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos anestésicos ($p\leq 0,05$). Aunque existieron diferencias estadísticamente significativas, estas diferencias no son importantes desde el punto de vista clínico, ya que los valores estuvieron dentro de los considerados normales para la especie canina (valor de referencia 0,5 a 1,5 mg/dL)²⁴.

Los animales del estudio tuvieron un promedio normal de 0,95 mg/dL, para los valores de creatinina, antes de ser sometidos a la anestesia y cirugía de ovariectomía (Tabla 3). Dos horas después de la cirugía la creatinina se mantuvo en 0,95 mg/dL, sin diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor inicial ($p>0,05$). La creatinina disminuyó 24 horas después de la cirugía, hasta un valor de 0,83 mg/dL, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor inicial antes de la cirugía ($p\leq 0,05$) (Tabla 3). Aunque hubo diferencias

estadísticamente significativas, siempre los valores de la creatinina estuvieron dentro del rango normal para la variable, lo que indica que ni los grupos, ni la cirugía tuvieron efectos de importancia clínica sobre la creatinina del paciente.

Los valores promedio del BUN, en todos los tiempos de muestreo tuvieron valores en un rango de 15,41 a 18,38 mg/dL; y para los grupos anestésicos, en un rango de 15,85 a 18,34 mg/dL, considerados valores normales para la especie canina (valor de referencia 7-25 mg/dL)²⁴, y sin diferencias estadísticamente significativas entre tiempos de muestreo y grupos anestésicos ($p>0,05$) (Tabla 3). Estos datos sugieren que ni los procedimientos anestésicos, ni los quirúrgicos afectaron las mediciones de BUN de manera importante.

Discusión

Con respecto a los resultados de las variables de patología clínica relacionadas con la línea roja (eritrocitos, hematocrito, hemoglobina), se pudo observar que los tratamientos y procedimientos aplicados afectaron las variables analizadas.

El grupo 1 (etomidato como inductor) fue el que obtuvo el valor más bajo de las variables de la línea roja comparado con el grupo 2 (tiopental como inductor), con diferencia estadísticamente significativa ($p\leq 0,05$). Diversos trabajos demuestran que algunos tranquilizantes y anestésicos afectan las variables hemáticas^{9, 13, 43}, sin embargo, en otro estudio en el que se utilizaron diferentes combinaciones de preanestésicos (acepromacina, atropina, xylazina), como preanestesia y anestésicos (ketamina y/o propofol) en cirugía de OVH, las variables hemáticas resultaron afectadas 2 y 24 horas postratamiento, pero tal efecto se atribuyó al principalmente al procedimiento quirúrgico y la terapia de líquidos a 7 mL/kg hora³⁵.

En este estudio el promedio de eritrocitos fue de $5,48 \times 10^{12}/L$ para el Grupo 1 (etomidato como inductor), y $6,27 \times 10^{12}/L$ para el Grupo 2 (tiopental como inductor); para los hematocritos fue de 36,18% para el Grupo 1 (etomidato como inductor) y 41,10% para el Grupo 2 (tiopental como inductor); para la hemoglobina

fue de 124,2 g/L para el Grupo 1 (etomidato como inductor), y 143,6 g/L para el Grupo 2 (tiopental como inductor). Esto evidencia que el efecto más marcado sobre las variables de la línea roja fue el del Grupo 1, en el que se utilizó etomidato como inductor. Estos resultados concuerdan con la literatura, en la que se ha informado sobre casos de hemólisis intravascular tras la administración intravenosa de dosis de 2 mg/kg de etomidato en combinación con 0,02 mg/kg de alfentanilo³¹.

Otros estudios informaron de hemólisis después de la administración de infusión de etomidato, de dosis de 4,7 a 9 mg/kg/hora, tanto para inducción como para mantenimiento, aunque el grado de hemólisis usualmente no es clínicamente significativo, ya que la hemoglobina libre no es cuantificable en el plasma de muestras centrifugadas que presentan un color rojizo²⁶.³². En este estudio, las disminuciones de las variables de la línea roja fueron evidentes, pero no fueron disminuciones clínicamente relevantes. Se presume que el mecanismo de la hemólisis intravascular del etomidato, está asociado con la alta osmolalidad debido al diluyente propilenglicol^{23,26}.

Aunque la disminución de las variables del hemograma asociadas con la línea roja, se pudieron detectar en este estudio, no se pueden explicar por el vehículo propilenglicol, ya que cada ampolla de 10 mL del preparado utilizado en este estudio tuvo una combinación de 20 mg de etomidato; 1,0 g de aceite de soja; 1,0 g de triglicéridos de cadena media; 250 mg de glicerol; 120 mg de lecitina de huevo; 3,0 mg de oleato sódico y cantidad suficiente para 10 mL de agua para inyectables. Esto lleva a plantear que la disminución de las variables de la línea roja, causadas por etomidato, no se debe, en este caso al propilenglicol. Además, es importante tener en cuenta que la disminución de las variables de la línea roja también se puede deber a pérdidas intraoperatorias; situación que podría estar relacionada con el efecto inhibitorio sobre las plaquetas⁹. Además, debido a la hemoglobinemia, el etomidato debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad renal²⁸.

Se ha informado que el tiopental disminuye el hematocrito y el número de leucocitos en caninos, mientras que el efecto en la proteína total es variable.

Se ha postulado que la disminución en el hematocrito puede deberse al secuestro esplénico de las células rojas de la sangre⁴², afirmación que contrasta con los resultados obtenidos en este estudio, en el que los valores de las variables de la línea roja del Grupo 2 (tiopental como inductor) en general, fueron similares a los obtenidos 24 horas antes de la anestesia y cirugía de OVH, probablemente debido a que el tiopental sólo se administró como inductor y el mantenimiento de la anestesia se realizó con isofluorano, (Grupo 2); además, se puede evidenciar que al menos en este grupo, no hubo pérdidas de sangre en el procedimiento quirúrgico, ya que los valores de línea roja del Grupo 2 fueron comparables a los valores prequirúrgicos obtenidos en este estudio.

El volumen corpuscular no presentó cambios significativos durante el estudio, debido a los procedimientos anestésicos o a la cirugía de OVH, lo que indica que el tamaño del glóbulo rojo no se alteró por los grupos anestésicos durante la cirugía de OVH, ni por los demás procedimientos como el de la administración de líquidos intraoperatorios, ya que la solución empleada fue isotónica. Estos resultados coinciden con la literatura publicada sobre el tema en la que se menciona que las soluciones isotónicas no provocan cambios en la estructura ni en el volumen de los glóbulos rojos^{35, 41}.

Los leucocitos no mostraron cambios estadísticamente significativos atribuibles a los procedimientos anestésicos y cirugía de OVH realizados durante este estudio. En otros estudios, el tiopental disminuyó el número de leucocitos en caninos⁴²; en caballos, se ha informado que el tiopental sódico induce leucopenia¹. La administración de tiopental por largos periodos puede inducir una supresión reversible de la médula ósea (leucopenia) y un incremento en el rango de infecciones en humanos⁴⁰. Hallazgos hematológicos del uso de la combinación del fentanilo y etomidato indican que dentro de lo más representativo es la leucopenia⁷. En los resultados de este estudio no se encontraron variaciones estadísticamente significativas en cuanto al número de leucocitos, debido quizás a que tanto el etomidato como el tiopental sólo se utilizaron como inductores anestésicos. Tampoco se encontraron cambios significativos en los conteos de células

diferenciales de la línea blanca, como eosinófilos, bandas, linfocitos y monocitos.

Con respecto al valor promedio de los neutrófilos, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de muestreo 24 horas antes y dos horas después de la anestesia y cirugía de OVH, pero 24 horas después de la intervención, los valores aumentaron con diferencia estadísticamente significativa con respecto a los valores obtenidos 24 horas antes y dos horas después de la anestesia y cirugía de OVH ($p \leq 0,05$) (Tabla 3). Igualmente, en otro estudio en el cual se realizó anestesia con diferentes combinaciones de atropina, acepromazina, ketamina y propofol, en cirugía de OVH, se observó que los valores de los neutrófilos y las bandas aumentaron considerablemente 24 horas después de la anestesia y cirugía de OVH, resultados atribuidos a la respuesta inflamatoria posquirúrgica³⁵.

El aumento de los neutrófilos en este estudio se puede explicar por la respuesta inflamatoria generada muy probablemente por lesión de tejidos, provocada durante la intervención quirúrgica, ya que la inflamación es una respuesta fisiopatológica, normalmente esperada después de una cirugía. Otros estudios han demostrado una leve depresión de la actividad fagocítica, que persistió por cuatro horas luego de la cirugía²⁵. De igual manera, se ha informado que el uso de anestésicos disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmunológico, al presentarse una inmunosupresión de leve a moderada luego de cualquier tipo de intervención quirúrgica³⁹.

El efecto de los grupos anestésicos y la cirugía de OVH, sobre los valores de ALT, fue estadísticamente significativo, presentando un mayor valor de ALT para el Grupo 2 (tiopental como inductor), pero clínicamente estos efectos no son significativos, debido a que la fluctuación de la variable se mantuvo dentro del rango considerado normal para la especie. El tiopental se metaboliza primariamente en el hígado, pero también es metabolizado en menor proporción en tejidos extrahepáticos, como los riñones y el sistema nervioso central^{33,41}. En general, los barbitúricos, como el tiopental han sido considerados como inductores enzimáticos³³, debido a ello podría explicarse el leve aumento de la enzima ALT encontrada en el grupo

al que se le indujo la anestesia con tiopental en este estudio. Por lo tanto, es importante considerar estos resultados cuando se decida utilizar tiopental en pacientes con problemas hepáticos.

En cuanto al etomidato, se ha demostrado que las infusiones de este medicamento reducen el flujo sanguíneo hepático, porque inducen vasoconstricción de las arterias hepáticas; la terminación de la anestesia por etomidato se debe a redistribución e hidrólisis rápida por acción de las esterasas hepáticas y plasmáticas. Una reducción en el flujo sanguíneo hepático produce un efecto moderado sobre la metabolización del etomidato²¹, como se observó en los resultados de este estudio, en el cual se encontró que el etomidato no produce cambios significativos en la actividad de la ALT.

En este estudio se encontró que las variaciones de FA no fueron significativas, ni en el tiempo, ni en los grupos anestésicos utilizados. Estos datos concuerdan con otro estudio en el que se utilizó atropina, acepromazina, ketamina y propofol, realizado en hembras caninas sometidas a anestesia y cirugía de OVH³⁴. La FA es una enzima que se produce en otros órganos diferentes del hígado y no es específica para el funcionamiento hepático, por lo que el efecto de los medicamentos sobre este órgano no es fácilmente medible por esta enzima. Por otra parte, ningún agente anestésico inhalado moderno es un hepatotóxico directo, pero los anestésicos inhalados, como el halotano (principalmente), enflurano e isoflurano, se han asociado con hepatitis, que puede ir desde leve elevación de enzimas hasta una necrosis hepática fulminante⁵. Estos resultados no fueron confirmados en el presente estudio, ya que las variaciones en la actividad de ALT y FA no fueron clínicamente relevantes.

Aunque los análisis estadísticos mostraron que los valores de creatinina presentaron diferencias estadísticamente significativas, atribuibles a los grupos anestésicos y a los tiempos de muestreo, se observó que dichas diferencias no son clínicamente relevantes, ya que todos los valores estuvieron dentro de los rangos normales para la especie. Los valores del BUN no mostraron diferencias significativas atribuibles a los procedimientos anestésicos, cirugía de OVH o a los

tiempos de muestreo, ya que no existieron alteraciones renales durante el estudio, lo que concuerda con los resultados obtenidos en la creatinina. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otro estudio, en el cual se evaluaron diferentes combinaciones de atropina, acepromazina, ketamina y propofol en cirugía de OVH y en el que no se produjeron cambios significativos en los valores de creatinina y BUN luego de la intervención³⁴. Se ha planteado que la anestesia por vía intravenosa con barbitúricos, deprime la fibra muscular lisa de los uréteres y la vejiga, y ejerce efecto directo sobre los mecanismos de transporte tubular, disminuye la resorción de glucosa en los túbulos renales, y se aminora el flujo urinario⁴¹; el isoflurano disminuye el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la diuresis^{4, 6}. Cuando el etomidato está formulado en propilenglicol y se administra como infusión, puede inducir disfunción renal²⁰, hemólisis intravascular y hemoglobinuria²⁶; la carga de hemoglobina compromete la capacidad de filtración renal, por ello se recomienda instituir la administración de líquidos para mantener la perfusión renal²¹. A pesar de todos estos informes y de los hallazgos en la disminución de los eritrocitos de este estudio, no se presentaron alteraciones renales clínicamente relevantes, debido a que probablemente la terapia de líquidos intraoperatoria mantuvo una buena perfusión renal y protegió a los riñones de posibles alteraciones.

Conclusiones

Aunque, en otra publicación de este mismo estudio, sobre los resultados de las variables anestesiológicas y fisiológicas de los mismos protocolos evaluados en este estudio, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la evaluación de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura

corporal, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva y capnografía², los hallazgos en las variables asociadas a las células sanguíneas de línea roja, muestran que el protocolo anestésico y quirúrgico que incluía etomidato como inductor estuvo asociado a una disminución de las mismas, mientras que para el grupo que tuvo el tiopental no hubo ningún efecto significativo.

Ninguno de los protocolos anestésicos y quirúrgicos afectó de manera significativa el volumen corpuscular, el número de leucocitos totales, eosinófilos, bandas y linfocitos. Sin embargo el número de neutrófilos sí aumentó de manera significativa 24 horas después del procedimiento en ambos protocolos anestésicos y quirúrgicos.

En la evaluación de variables de patología clínica ALT, FA, creatinina y BUN, se presentaron algunas variaciones estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes, por lo que se puede concluir que desde estos parámetros los procedimientos anestésicos y quirúrgicos son seguros para los pacientes.

En general se recomiendan poner especial cuidado en el momento de la administración de etomidato como inductor anestésico en pacientes con problemas de disminución de los glóbulos rojos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES y al Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, por el financiamiento de este proyecto, y a la empresa Branford Security Total por el apoyo logístico.

Referencias bibliográficas

1. Adams R. 2003. Farmacología y terapéutica veterinaria. 2ª ed. Iowa: Acribia.
2. Báez PC, Ruíz IC, Restrepo LF, Ruiz JD. 2007. Comparación de dos protocolos anestésicos para ovariectomía en perras sanas. Rev Col Cienc Pec 20:425-430.
3. Boström I, Nyman G, Kampa N, Häggström J, Lord M. 2003. Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. American Journal Veterinary Research. 64 (5): 590-597.
4. Botana L, Landoni M y Jiménez T. 2002. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid. Mc Graw-Hill. Interamericana.
5. Brown B Jr. Gandolfi AJ. 1987. Adverse effects of volatile anaesthetics. Brit J Anaesthesiol 59:14-23.
6. Eger EI. 1984. The pharmacology of isoflurane. Br J Anaesth. (56 Suppl 1):71S-99S.
7. Erhardt W, Neumann G, Pfeiffer U, Birk M, Blümel G. 1978. The combination of etomidate and fentanyl as a short acting and induction anesthesia in the dog in experimental medicine. Anesthesist. 27:228-233.
8. Gooding JM, Corssen G. 1976. Etomidate: an ultrashort-acting non barbiturate agent for anesthesia induction. Anesth Analg. 55:286-289.
9. Gries A, Weis S, Herr A, Graf BM, Seelos R, Martin E, Böhrer H. 2001. Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. Acta Anesthesiol Scand. 45:449-457.
10. Gross ME. 2001. Tranquilizers, $\alpha 2$ -adenergic agonist and related agents. In: H. Richard Adams. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8ª ed. Iowa. Acribia.
11. Gross ME, Dodam JR, Pope ER, Jones BD. 2002. Comparison of thiopental, propofol, and diazepam-ketamine anesthesia for evaluation of laryngeal function in dogs premedicated with butorphanol-glycopyrrolate. J Am Anim Hosp Assoc. 38:503-506.
12. Hodgson DS, Dunlop CI, Chapman PL, Grandy JL. 1998. Cardiopulmonary effects of anesthesia induced and maintained with isoflurane in cats. Am J Vet Res. 59:182-185.
13. Hoyos ML, Brumbaugh GW, Mesa G, Sumano H. 2001. Inducción experimental de anestesia general en potros con la administración intravenosa de isoflorano. Vet Méx. 32:257-263.
14. Ilkiw JE. 2002. Injectable Anesthesia in Dogs - Part 2: Comparative Pharmacology . In: Gleed RD, Ludders JW, Editors. Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivia.org), Document No. A1415.0702.
15. Jacobson JD, McGrath CJ, Smith EP. 1994. Cardiorespiratory effects of four opioid-tranquilizer combinations in dogs. Vet Surg. 23:299-306.
16. Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB. 1998. Comparision of isoflurane with sevoflurane for

anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Ame J Vet Res.* 59:478-481.

17. Kawakubo A, Fujigaki T, Uresino H, Zang S, Sumikawa K. 1999. Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. *J Anesth.* 13:77-82.

18. Kyles AE, Hardie EM, Hansen BD, Papich MG. 1998. Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Res Vet Sc.* 65:245-251.

19. Lemmens S, Stienen PJ, Jaramillo LG, Doornenbal A, Hellebrekers LJ. 2008. The cardiorespiratory effects of a fentanyl infusion following acepromazine and glycopyrrolate in dogs. *Tijdschr Diergeneeskde* 133:888-895.

20. Levy M, Aranda M, Zelman V, Giannotta S. 1995. Propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema. *Neurosurgery.* 37:363-371.

21. Madisson JE, Page S W, Church D. 2004. *Farmacología clínica en pequeños animales.* Buenos Aires: Inter-Médica.

22. Martin MF, Lima JR, Ezquerro LJ, Carrasco MS, Uson-Gargallo J. 2001. Prolonged anesthesia with desflurane and fentanyl in dogs during conventional and laparoscopic surgery. *J Am Vet med.* 219:941-947.

23. McIntosh MP, Schwarting N, Rajewski RA. 2004. In vitro and in vivo evaluation of a sulfobutyl ether beta-cyclodextrin enabled etomidate formulation. *J Pharm Sci* 93:2585-94.

24. Meyer DJ, Harvey JW. 2000. *El laboratorio en medicina veterinaria, Interpretación y diagnóstico.* 2ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica.

25. Mojžišová J, Hipíková V, Hromada R, Valocký I, Paulík Š, Michalková Z, et al. 2003. Changes in neutrophil functions after simple surgery. *Folia Vet* 47:149-153.

26. Moon PF. 1994. Acute toxicosis in two dogs associated with etomidate-propylene glycol infusion. *Lab Anim Sci.* 44:590-594.

27. Muir WW, Mason DE. 1989. Side effects of etomidate in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 194:1430-1434.

28. Pablo LS, Bailey JE. 1999. Etomidate and Telazol. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 29:779-792.

29. Paddelford R. 2001. *Manual de anestesia en pequeños animales.* 2ª ed. Knoxville (Tennessee): Intermédica.

30. Pascoe PJ, Ilkiw JE, Haskins SC, Patz JD. 1992. Cardiopulmonary effects of etomidate in hypovolemic dogs. *Am J Vet Res.* 53:2178-82.

31. Pawson P, Forsyth S. 2004. Agentes anestésicos En: Madisson JE, Page S W, Church D, editores. *Farmacología clínica en pequeños animales.* Buenos Aires: Inter-Médica.

32. Perk C, Guzel O, Gulamber E. 2001. Etomidate/Alfentanil anaesthesia in dogs and its effects on pulse oxymeter, electrocardiography and haematological parameters. *Turk J Vet Anim Sci.* 26:1021-1024.

33. Plumb D. 2005. Veterinary drug handbook. 5 ed. Iowa: Blakcwell,
34. Ruiz JD, Zapata J, Londoño CM, Sánchez R, Peña J. 2008. Evaluación y comparación del efecto de cuatro protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía lateral sobre creatinina, bun, alt y fosfatasa alcalina en hembras caninas. *Rev CES Med Vet y Zootecnia* 3 (1):9-16.
35. Ruiz JD, Zapata J, Londoño CM, Sánchez R, Peña J. 2009. Evaluación y comparación del efecto de cuatro protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía sobre hemograma en hembras caninas. *CES Med Vet y Zootecnia* 4 (1): 25-38.
36. Sams L, Braun C, Allman D, Hofmeister E. 2008. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 35:488-494.
37. Sams RA, Muir WW, Detra RL, Robinson EP. 1985. Comparative pharmacokinetics and anesthetic effects of methohexital, pentobarbital, thiamylal, and thiopental in Greyhound dogs and non-Greyhound, mixed-breed dogs. *Am J Vet Res.* 46:1677-1683.
38. Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M, Waterman-Pearson AE. 2006. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 33:313-327.
39. Stanley TH, Hill GE, Portas MR, Hogan NA, Hill RH. 1976. Neutrophil chemotaxis during and after general anesthesia and operation. *Anesth Analg.* 55:668-673.
40. Stover JF, Stocker R. 1998. Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur J Clin Pharmacol.* 54:529-534.
41. Sumano H, Ocampo L. 2006. Farmacología Veterinaria. 3ª ed. México DF: Mc Graw Hill Interamericana.
42. Usenik EA, Cronkite EP. 1965. Effects of barbiturate anesthesia on leukocytes in normal and splenectomized dogs. *Anesth Analg.* 44:167-170.
43. Wilson DV, Evans AT, 2004. Carpenter RE, Mullineaux DR. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2:1