



# **UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS**

**“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TESIS**

**EFECTO DE DOS PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS SOBRE LA  
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PERROS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA:**

**MVZ MANUEL LÓPEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**D.C. JOSÉ MIGUEL CERVANTES ALFARO**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:**

**M.C. HUMBERTO RUIZ VEGA**

**MORELIA, MICH.A JULIO DE 2011**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS  
DE POSGRADO  
DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

---

---

TESIS:

EFFECTO DE DOS PROCEDIMIENTOS ANESTESICOS SOBRE LA  
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PERROS

PRESENTA:

MVZ MANUEL LÓPEZ RODRÍGUEZ

Director de Tesis

D. C. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

Co-Director de Tesis

M.C. HUMBERTO RUIZ VEGA

MORELIA MICHOACAN, JULIO DEL 2011

## **INDICE**

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
	2.1 Ritmos biológicos.....	3
	2.2 Sistema Nervioso Autónomo.....	4
	2.3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	5
	2.3.1 Bases fisiológicas de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	8
	2.3.2 Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	9
	2.3.3 Anestesia general y su relación con la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	12
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	14
IV.	HIPÓTESIS.....	15
V.	OBJETIVOS.....	15
	5.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
	5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
	6.1 Manejo de los animales.....	16
	6.2 Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia cardíaca.....	17
	6.3 Análisis estadístico.....	18
VII.	RESULTADOS.....	18
VIII.	DISCUSIÓN.....	23

IX. CONCLUSIONES.....26

X. REFERENCIAS.....28

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla No. 1 Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia  
Cardiaca en el dominio del tiempo .....10

Tabla No. 2 Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia  
Cardiaca en el dominio de las frecuencias.....11

Tabla No. 3 Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia  
Cardiaca en el dominio del tiempo .....20

Tabla No. 4 Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia  
Cardiaca en el dominio de las frecuencias.....21

Figura No. 1 Tacogramas de intervalos entre latidos sucesivos en las  
diferentes condiciones experimentales.....19

Figura No. 2 Efectos de la anestesia con Ketamina-Xilacina y Propofol  
sobre las LFn y HFn.....22

## **I.- RESUMEN.**

La estabilidad del tono del sistema nervioso autónomo (SNA) es una condición importante durante los procedimientos anestésico-quirúrgicos, debido a su papel relevante sobre las funciones cardiovascular y respiratoria. Los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), en el dominio del tiempo y de las frecuencias son parámetros útiles para evaluar el balance de actividad simpática/parasimpática sobre el corazón. En el presente estudio se evaluó la actividad autonómica mediante el análisis de la VFC durante la anestesia inducida por dos diferentes procedimientos anestésicos: Propofol o Ketamina-Xilacina, en 8 perros criollos, sanos (2-5 años de edad; 6-8 kg de peso), mantenidos en condiciones estándar de bioterio con suministro de agua y comida ad libitum. En cada uno de los animales se realizaron registros electrocardiográficos antes y durante la anestesia inducida por Propofol (5 mg/kg, iv) o Ketamina-Xilacina (10 mg/kg - 2 mg/kg, iv) con un intervalo de 5 días. Las señales eléctricas fueron procesadas (equipo prototipo de captura y análisis de señales eléctricas) para obtener tacogramas y los siguientes parámetros de VFC: desviación estándar de los períodos RR (SDNN), la raíz cuadrada media de las diferencias entre intervalos RR sucesivos (RMSSD) y el porcentaje de la diferencia entre intervalos sucesivos que difieren del anterior en más de 50 ms (pNN50), así como análisis espectral de potencia de las altas frecuencias (HF, 0.15–0.40 Hz) y de las bajas frecuencias (LF, 0.04–0.15 Hz). Los resultados fueron analizados mediante ANOVA de medidas repetidas y las pruebas de Mann-Whitney y Wilcoxon. Los resultados del análisis espectral de potencia mostraron un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) del cociente LF/HF con Ketamina-Xilacina (de 0.15 a 5.84) y una tendencia en el mismo sentido sin cambio significativo con Propofol (0.22 a 0.63); así como reducción significativa de SDNN de mayor magnitud con Ketamina-Xilacina (125.82 ms a 30.01ms) que con Propofol (139.76 ms a 90.80 ms). Los resultados sugieren predominio de la actividad simpática con respecto a la parasimpática y un mejor balance del SNA bajo anestesia con Propofol que con Ketamina-Xilacina.

**Palabras clave:** Balance simpático-parasimpático, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Anestesia con Propofol o Ketamina-Xilacina.

## **Abstract**

The stability of the autonomic tonus is an important condition during anesthesia and surgical procedures, because of its influence on cardiac and respiratory functions. The quantification of heart rate variability (HRV), both in the time and frequency domains, is a proven procedure to evaluate the sympathetic / parasympathetic balance. The aim of the present study was to evaluate the autonomic activity in dogs under two different anesthetic procedures (Propofol or Ketamine-Xylazine) through parameters of HRV. Eight healthy dogs (age: 2-5 years; body weight: 6-8 kg) were used. Electrocardiographic recordings were made before and during Propofol (5 mg/kg) or Ketamine-Xylazine (10mg/kg - 2 mg/kg) anesthesia. Electric signals were processed (prototype electric signal processor) to obtain the following parameters of HRV: standard deviation of the NN (R-R) intervals (SDNN) and the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD); as well as a power spectrum analysis of low (LF 0.05 a 0.15 Hz) and high (HF 0.15 a 0.40 Hz) frequencies. Statistical comparisons of these parameters under the different experimental conditions were made by means of a two way ANOVA with repeated measures followed by Mann-Whitney and Wilcoxon tests. Data from the power spectrum analysis showed a significant increase ( $p < 0.05$ ) of LF/HF with Ketamine-Xylazine: 0.15 to 5.84; without significant change with Propofol: 0.22 to 0.63; and a significant decrease of SDNN (Ketamine-Xylazine: 123.82 msec to 30.01 msec; Propofol: 139.76 msec to 90.80 msec) under both anesthetic procedures, the higher change having been observed under Ketamine-Xylazine. These results suggest a better autonomic balance, though a predominant sympathetic tonus, under Propofol than under Ketamine-Xylazine anesthesia.

**Key words:** Sympathetic-parasympathetic balance, Heart Rate Variability, Propofol or Ketamine-Xylazine anesthesia.

## **II.-INTRODUCCIÓN.**

### **2.1.- Ritmos biológicos y cronobiología.**

La incorporación de la cronobiología (ciencia que aborda el estudio de los ritmos biológicos) a la investigación de la fisiología y fisiopatología ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, a partir de evidencias que muestran que prácticamente todos los fenómenos biológicos, en los diversos niveles de organización biológica (subcelular, celular, tisular, órganos y sistemas, individuos y comunidades) forman parte de ritmos biológicos<sup>1</sup>, que están asociados con procesos activos de adaptación al entorno para la supervivencia de las especies. Este es el caso de: diversos procesos metabólicos, la actividad cardíaca, los mecanismos de regulación y control de las secreciones hormonales, el sueño y la vigilia, los patrones de comportamiento de los individuos y de las comunidades<sup>1-4</sup>.

Un ritmo es un evento que se repite en el tiempo con un intervalo, una frecuencia constante y un periodo previsible. El ritmo puede ser endógeno o exógeno según sea o no generado por el propio organismo. Los ritmos exógenos son respuestas a eventos cíclicos del ambiente, que al eliminarse tienen como consecuencia la desaparición de la respuesta rítmica por parte del individuo. Los ritmos endógenos son generados por uno o varios relojes biológicos, entre los que destacan en los mamíferos la actividad del núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ)<sup>3</sup>. Por ello lo que anteriormente se consideraba como constantes biológicas se ha identificado como fenómenos variables dentro de ciertos rangos que tienen las características de ritmos biológicos<sup>5,6</sup>.

Uno de los ritmos ultradianos (de mayor frecuencia que aquellos con duración cercana a un día) que ha sido más estudiado es el ritmo cardíaco, el cual está regulado por varios mecanismos entre los que destaca el Sistema Nervioso Autónomo.

## **2.2 Sistema Nervioso Autónomo.**

El sistema nervioso autónomo (SNA) es uno de los dos componentes del sistema nervioso periférico. El SNA regula o modula de manera permanente (tono) gran diversidad de funciones esenciales que permiten mantener el control de las respuestas del organismo, ante las modificaciones del medio interno como las del medio externo. El SNA tiene dos divisiones: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). Las divisiones simpática y parasimpática inervan el músculo cardíaco, el músculo liso y los tejidos glandulares, son mediadores de diversos reflejos viscerales que están involucrados en la regulación de funciones y fenómenos vitales como la presión arterial, la respiración y el funcionamiento cardiovascular, entre otras. La regulación del funcionamiento cardíaco por el sistema simpático y el parasimpático esta mediada por los neurotransmisores noradrenalina y acetilcolina respectivamente, los cuales son liberados a nivel de la terminación neuroefectora de estos sistemas sobre estructuras de conducción o de contracción en el corazón <sup>7,8</sup>.

Las acciones de la noradrenalina y la acetilcolina sobre el corazón forman parte de un complejo sistema regulador celular que participa en el control autónomo de este órgano. La noradrenalina actúa sobre el músculo cardíaco incrementando la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. La acetilcolina (ACh), por el contrario, lentifica la frecuencia cardíaca aumentando el umbral de activación de las células de marcapasos senoauricular y auriculoventricular.

La operación de estos mecanismos de control y regulación de la actividad cardíaca dan lugar a modificaciones funcionales que afectan al sistema cardiovascular y otros sistemas cuyo funcionamiento está íntimamente relacionado, como es el caso del sistema respiratorio. Por otra parte, la influencia de estos mecanismos de regulación puede afectar conjuntamente a varios órganos y sistemas a través de la inervación del sistema nervioso simpático y parasimpático sobre diversos órganos y tejidos <sup>7,8</sup>.

Así, la presión arterial en los mamíferos está determinada principalmente por el gasto cardíaco y la resistencia periférica al flujo sanguíneo dependiente del calibre de los vasos, en función del tono del músculo liso vascular; así como del

volumen y la viscosidad sanguíneos. La estimulación simpática aumenta la presión arterial sistémica incrementando el gasto cardíaco y la resistencia periférica, a partir de un tono vasoconstrictor simpático que es el resultado de la activación continua de neuronas simpáticas adrenérgicas <sup>7-9</sup>.

La activación de receptores sensibles a la presión (barorreceptores), ubicados en el callado aórtico y el seno carotideo, es el punto de partida para ajustes reflejos del funcionamiento cardiovascular que involucran al núcleo del haz solitario y el sistema simpático en función de la presión arterial <sup>10</sup>. Si el mecanismo de control reflejo implica la activación del SNS, el funcionamiento cardiovascular se modificara y dará como consecuencia el aumento del ritmo y del gasto cardíacos, resultado de un incremento de la frecuencia de descarga del nodo sinusal, de la velocidad de la conducción de los impulsos cardíacos en todas las zonas del corazón y de la fuerza de contracción tanto en el músculo auricular como en el ventricular. En cambio si la respuesta refleja involucra a la activación del SNP, habrá una disminución de la velocidad de descarga del nodo sinusal y de la excitabilidad celular en el musculo auricular y en el nodo AV. Por ello, la estimulación vagal moderada puede reducir parcialmente la frecuencia cardíaca a partir de su valor normal, en tanto que una estimulación intensa puede interrumpir de forma transitoria el latido cardíaco; en este caso las fibras de purkinje pueden desarrollan su propio ritmo de 15 a 40 latidos por minuto dando lugar al fenómeno denominado escape ventricular <sup>8</sup>.

### **2.3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.**

Los intervalos entre los latidos del corazón en condiciones normales, muestran entre sí pequeñas diferencias que se traducen en cambios del ritmo cardíaco. Estos cambios en el ritmo siguen ciertos patrones de repetición, por lo que las prolongaciones y acortamientos de los intervalos se repiten de manera cíclica. Los métodos informáticos han facilitado el registro y análisis de los intervalos entre los latidos cardíacos, por lo que actualmente resulta relativamente sencillo estudiar su variación <sup>11-14</sup>. El análisis de la VFC se ha convertido en una herramienta muy útil para la investigación y el diagnóstico clínico dada la sencillez de su registro y las correlaciones fisiológicas y patológicas que se le

han encontrado. Así, la VFC ha mostrado ser un buen indicador de la actividad del sistema nervioso autónomo <sup>15-17</sup>.

El análisis matemático de la VFC, en función del tiempo y de la frecuencia, permite evaluar de manera indirecta el grado de influencia de cada una de las dos ramas del sistema nervioso autónomo, SNS y SNP, sobre la actividad cardíaca, aun en condiciones de cambios rápidos y sucesivos, como los generados por mecanismos de retroalimentación en el control y regulación de la presión arterial, en los que el SNA opera como vía eferente de las respuestas regulatorias de la actividad cardíaca. En estas condiciones se espera que la frecuencia cardíaca sea alterada constantemente y que el análisis de la VFC permita el estudio de la actividad del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva a base principalmente de métodos en los dominios del tiempo y las frecuencias <sup>11-15</sup>.

El fenómeno de la VFC tiene como fundamento la modulación del nodo sinusal y análisis de las oscilación de los intervalos consecutivos entre dos latidos cardíacos, es decir el tiempo transcurrido entre dos ondas R sucesivas del electrocardiograma <sup>18</sup>.

Las células del nodo sinusal tienen una organización morfo-funcional tal que generan un ritmo cardíaco único pero necesariamente variable. Esta interacción entre las células del marcapaso cardíaco da lugar a una primera forma de variabilidad del ritmo cardíaco relativamente pequeña si se la compara con la magnitud de los cambios del ritmo cardíaco debidos a la regulación extracardíaca del mismo a través del SNA. Así, el balance entre la actividad simpática y la actividad parasimpática puede originar gran variabilidad en el funcionamiento del nodo sinusal <sup>9</sup>.

Se sabe que la actividad de marcapaso del nodo senoauricular depende en principio de las características intrínsecas de sus condiciones eléctricas de reposo y activación dependientes de una especial dinámica del flujo transmembranal de iones al través de canales rápidos de sodio, canales lentos de sodio-calcio y canales de potasio. Por otra parte, la actividad del marcapaso también está regulada por las consecuencias de la neurotransmisión colinérgica correspondiente a la inervación cardíaca del nervio vago, cuya activación da lugar al incremento de la permeabilidad y flujo transmembranal de

iones de potasio con la consiguiente hiperpolarización, disminución de la frecuencia cardíaca e incremento del intervalo entre latidos sucesivos. Asimismo, en oposición a este efecto parasimpático, la activación del sistema simpático mediada por neurotransmisión noradrenérgica da lugar al incremento de la permeabilidad y flujo transmembranal de iones de sodio y calcio, con la consiguiente despolarización, incremento de la frecuencia cardíaca y reducción de los intervalos entre latidos sucesivos <sup>19-20</sup>.

En este sentido, en el estado de alerta y en las condiciones fisiológicas que se requieren para la actividad motora y la interacción sensorial y conductual con el medio ambiente, el parasimpático tiene una latencia de respuesta menor que la del simpático por lo que su influencia es predominante en las modificaciones rápidas de la VFC, como las inducidas por la respiración. Se sabe que el SNA juega un papel importante no sólo en situaciones fisiológicas, sino también en varios procesos patológicos; el desequilibrio autonómico asociado al incremento de la actividad simpática y reducción del tono parasimpático ha sido implicado en la patofisiología de las arritmias, de la muerte cardíaca repentina y el infarto al miocardio e incluso puede ser un mediador de los efectos cardiovasculares de la contaminación del aire <sup>21-22</sup>.

Esta dependencia de la VFC, en función de la actividad del SNA, ha llevado a diversos autores a postular que el análisis de la VFC es una buena medida de la función autónoma <sup>15-16</sup>. Es así que los cambios en la postura, los fenómenos vasomotores ligados al control barorreflejo de la presión arterial o la reacción de alarma presentan una correlación muy clara en la VFC. También se ha establecido que la VFC disminuye con la edad y este fenómeno ha sido identificado como factor de riesgo cardiovascular; la VFC cambia dependiendo del ejercicio físico que realicen los individuos y de otras varias condiciones fisiológicas. Se supone que los cambios asociados al envejecimiento en el SNA y en las estructuras cardíacas pueden estar ligados a las modificaciones de la VFC <sup>16-18, 21-22</sup>.

### **2.3.1 Bases fisiológicas de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.**

La actividad del sistema cardiovascular y en particular la frecuencia cardíaca dependen de manera rítmica y permanente de la inervación del sistema nervioso simpático y parasimpático derivada del SNA. Los impulsos nerviosos parasimpáticos se transmiten por medio del nervio vago, que se origina en el núcleo motor dorsal y el núcleo ambiguo del sistema nervioso central e inerva los nodos sinusal, aurículoventricular, auricular y el miocardio ventricular. El incremento en la actividad parasimpática influye directamente sobre el nodo sinusal, y disminuye la frecuencia cardíaca; mientras que el aumento de la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca. Por otra parte a lo largo de las vías respiratorias existen sensores relacionados con la actividad simpática y parasimpática; estos sensores responden a estímulos como concentración de oxígeno, la presencia de contaminantes y otros; esto afecta la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>23-24</sup>.

La frecuencia cardíaca en el electrocardiograma se mide utilizando la duración de los intervalos RR. En el registro electrocardiográfico el punto R (dentro del complejo QRS) se refiere al punto positivo de la despolarización ventricular. Las variaciones latido a latido en la duración de los intervalos RR reflejan cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. Como el análisis de la variación de los intervalos RR incluye solamente los llamados latidos normales, es decir, los que se originan en el nodo sinusal (excluyendo los latidos ectópicos), el término intervalos NN (o intervalos Normal a Normal) se utiliza para enfatizar este aspecto.

El análisis de la VFC mide y separa la respuesta cardíaca autónoma en respuesta parasimpática (vagal) y simpática (adrenérgica), entonces la VFC se define como la variación de los intervalos RR y dependerá de las fluctuaciones en la estimulación del SNA sobre el corazón. La edad, el reflejo barorreceptor, la respiración, la temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, influyen en la VFC.

### **2.3.2 Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca**

El análisis de la VFC al ser un indicador no invasivo y que ha sido utilizado cada vez más en estudios fisiológicos y clínicos, ha creado la necesidad de establecer estándares en cuanto a la definición y medición de los parámetros de la VFC y sus relaciones fisiológicas, fisiopatológicas y de uso clínico <sup>18,25</sup>.

El análisis de la VFC se ha realizado por medio de diversos métodos, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de las frecuencias. Para la realización de ambos métodos es necesario el registro del electrocardiograma en condiciones fisiológicas similares para poder realizar comparaciones y asegurar la reproductibilidad de los datos obtenidos, posteriormente es necesario calcular el intervalo de tiempo entre un latido y el latido siguiente, para lo cual es necesario el siguiente procedimiento:

1. Registro de Electrocardiograma, se debe capturar el electrocardiograma e identificar el complejo QRS a la mayor velocidad de muestreo posible, para tener una mayor exactitud en los resultados, la velocidad de muestreo adecuada debe de ser mínimo de 100 Hz.
2. Calcular los intervalos de tiempo entre una onda R y la onda R subsecuente, para construir un tacograma a partir del cual se pueden ya realizar los análisis tanto en el dominio del tiempo como de las frecuencias.

El análisis de la VFC en el dominio del tiempo o estadísticos utiliza varios indicadores que indican la naturaleza y magnitud de la influencia del SNA sobre latidos cardiacos, sucesivos; entre esos, los indicadores más frecuentemente utilizados para el análisis de la VFC en el dominio del tiempo se muestran en la Tabla 1.

Tabla No. 1. Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Dominio del Tiempo <sup>15,18, 21-22</sup>.

<b>Variable</b>	<b>Unidad</b>	<b>Descripción</b>
SDNN	ms	Desviación estándar de los intervalos NN (intervalos normales entre dos ondas RR), refleja la modulación autonómica total
RMSSD	ms	Raíz cuadrática media de las diferencias entre los intervalos RR sucesivos, refleja la actividad del sistema nervioso parasimpático
pNN50	%	Porcentaje de la diferencia entre intervalos sucesivos que difieren de su anterior en más de 50 ms, reflejan la actividad del sistema nervioso parasimpático

Otro de los análisis de la VFC se realiza en el dominio de las frecuencias o también llamado espectral, el análisis espectral de la frecuencia cardíaca ha sido de los más aceptados, consiste en descomponer un tacograma que se asemeja a una onda compleja, para obtener componentes de alta frecuencia (HF), baja frecuencia (LF) y otro de muy baja frecuencia (VLF) <sup>25</sup>, como se muestra en la Tabla 2.

En particular se conoce que los valores de los parámetros correspondientes a las altas frecuencias (HF) obtenidos a partir del análisis espectral de potencia son indicadores de la actividad del sistema nervioso parasimpático, dado que se incrementan con la estimulación vagal y se reducen luego de la vagotomía o la administración de bloqueadores de receptores colinérgicos muscarínicos <sup>18</sup>; tal es el caso de los valores de HF y HF<sub>n</sub>. En cambio, los valores de LF y LF<sub>n</sub> serían indicadores de la actividad simpática o del balance de la actividad simpático/parasimpática, ya que bajo ciertas condiciones el incremento de la actividad simpática reduce los valores de LF, que se modifican en ese mismo sentido (junto con disminución del valor de HF) bajo los efectos de atropina <sup>18</sup>. En estas condiciones, el cociente LF/HF se considera un indicador del balance entre ambos sistemas sobre el funcionamiento cardíaco, se incrementa como

resultado del predominio de la actividad simpática y se reduce como resultado del incremento de la actividad parasimpática<sup>18</sup>.

Tabla No. 2. Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Dominio de las Frecuencias<sup>15,18, 21-22, 23</sup>.

<i>Variable</i>	<i>Unidad</i>	<i>Descripción</i>	<i>Rango de Frecuencia</i>
VLF	ms <sup>2</sup>	Muy bajas frecuencias, asociadas por mecanismos de termorregulación y el sistema renina angiotensina.	0.003 a 0.04 Hz
LF	ms <sup>2</sup>	Bajas frecuencias, reflejan la actividad simpático-vagal.	0.04 a 0.15 Hz
LFn		Bajas frecuencias en unidades normalizadas [LFn=LF/(LF+HF)].	
HF	ms <sup>2</sup>	Altas frecuencias, relacionadas con actividad Parasimpática.	0.15 a 0.4 Hz
HFn		Altas frecuencias en unidades normalizadas [HFn=HF/(HF+LF)].	
LF/HF		Cociente de bajas frecuencias entre altas frecuencias.	

Adicionalmente, los valores de RMSSD y pNN50 se correlacionan con la magnitud de los valores de parámetros correspondientes al predominio de altas frecuencias y por lo tanto son indicadores de la actividad parasimpática.

El registro y análisis de la VFC se ha utilizado con aplicaciones muy diversas como son: medir los efectos de la contaminación del aire<sup>21</sup>; en pacientes con anemia ferropriva, donde se encontró el aumento de la actividad simpática en pacientes con este padecimiento, lo cual está relacionado con mayor riesgo cardiovascular<sup>26, 27</sup>. También se ha utilizado la medición de la VFC antes de la realización de una cirugía y se han utilizado los parámetros descritos como predictores de hipotensión durante un procedimiento quirúrgico con anestesia

general en pacientes diabéticos y sin diabetes <sup>28</sup>; se ha descrito el curso de la actividad del SNA sobre el sistema cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular, bajo los efectos de diferentes anestésicos y en relación con el riesgo de muerte súbita tanto en humanos como en animales de experimentación <sup>29-31</sup>.

También se ha descrito la VFC en diferentes especies de animales de experimentación y se han comparado estos indicadores con los obtenidos en seres humanos sanos <sup>32</sup>; en ratas se han descrito indicadores de la VFC son la administración de tocoferol y las diferencias entre hembras y machos <sup>33</sup>; en el caso de perros se ha descrito el comportamiento de la actividad vagal bajo anestesia <sup>34</sup>, se ha utilizado la medición de la VFC y su relación con diferencias anatómicas en perros <sup>35</sup>, se han descrito los cambios temporales de la VFC durante el curso de hemorragia masiva progresiva y su correlación con la presión arterial <sup>36</sup>, incluso se ha utilizado la medición de la VFC y niveles de cortisol en saliva en perros y su relación con la interacción afectiva entre humanos y perros <sup>37</sup>.

### **2.3.3 Anestesia general y su relación con la Variabilidad de la frecuencia cardiaca**

Existe muy poca información acerca del ajuste de los mecanismos de control autónomos de la actividad cardiaca bajo condiciones de anestesia general. El estado anestésico se caracteriza por la reducción o supresión de diversos aspectos del funcionamiento del sistema nervioso central que dan lugar a fenómenos tales como inconsciencia y pérdida de la percepción sensorial, relajación muscular e inmovilidad y atenuación o supresión de las respuestas autónomas<sup>16</sup>. Estos componentes del estado anestésico varían en su magnitud y curso temporal dependiendo de los procedimientos anestésico-quirúrgicos utilizados, con mayor o menor riesgo de fenómenos indeseables y muerte por desorganización de los sistemas de control de órganos involucrados en funciones vitales. Se ha mostrado que los anestésicos inhalados activan el sistema nervioso simpático dando lugar al incremento de la frecuencia cardiaca junto con una disminución de la VFC, con diferente magnitud dependiendo del anestésico utilizado. La mayor magnitud de estos efectos ha sido descrita bajo

anestesia con Desflurano, la menor magnitud con Halotano y Xenón, y en una situación intermedia se han identificado a otros anestésicos inhalados (Isoflurano, Enflurano, Sevoflurano) <sup>29,34</sup>. También se ha observado disminución de la VFC, así como cambios en el balance simpático/parasimpático del SNA con predominio de la actividad simpática y reducción concomitante de la actividad parasimpática bajo los efectos de anestésicos intravenosos. Tal es el caso de la asociación Fentanilo-Midazolam-Etomidato, Tiopental y Propofol <sup>28-29,38</sup>, los cuales en general inducen menores cambios en la VFC y en el balance simpático/parasimpático que los anestésicos inhalados. Estas características farmacológicas de los anestésicos podrían ser tomados en cuenta para sustentar la tendencia a sustituir los procedimientos de anestesia general con anestésicos inhalados, con un margen de seguridad usualmente estrecho, por procedimientos anestésico-quirúrgicos a base de fármacos anestésicos para administración intravenosa con un margen de seguridad usualmente más amplio <sup>39-40</sup>. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de la administración de Ketamina-Xilacina sobre la VFC y el balance del SNA, no obstante que este esquema anestésico es utilizado frecuentemente en medicina veterinaria y en estas condiciones se han observado diversas modificaciones del funcionamiento cardiovascular en el curso de la anestesia <sup>41-43</sup>.

Dado que la VFC ha sido considerada como un indicador del balance simpático/parasimpático en la regulación del funcionamiento cardíaco así como del riesgo de alteraciones cardiovasculares en el curso de diversas condiciones fisiopatológicas y durante procedimientos anestésico-quirúrgicos <sup>26-28,44</sup>, cabe destacar la importancia del estudio de la VFC tanto en condiciones fisiológicas, fisiopatológicas y bajo condiciones de anestesia general durante procedimientos anestésico-quirúrgicos <sup>15</sup>.

### **III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION**

La utilización de técnicas anestésico-quirúrgica es una práctica común en el ejercicio de la medicina en seres humanos, en la práctica médico-quirúrgica veterinaria y en la investigación. Por ello es importante ampliar el conocimiento acerca de los posibles indicadores de la regulación de la actividad cardiaca bajo los efectos de fármacos anestésicos. Se sabe que la evaluación de la VFC en seres humanos ha mostrado gran utilidad en determinadas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas lo que sugiere su utilidad para la evaluación de la actividad y el balance del SNA en perros bajo condiciones de anestesia.<sup>31, 39, 45-46</sup>. Sin embargo en medicina veterinaria no se han descrito suficientemente los posibles desequilibrios de la actividad autonómica que permitan dar seguimiento a condiciones de inestabilidad del funcionamiento cardiaco que pongan en riesgo al paciente durante los procedimientos anestésico-quirúrgicos. Entre los anestésicos frecuentemente utilizados en Medicina Veterinaria se encuentran: Propofol o Ketamina-Xilacina, los cuales dan lugar a estados de anestesia compatibles con la realización de procedimientos quirúrgicos, no obstante que su mecanismo de acción tiene en cada caso características diferentes. En efecto, la anestesia con Propofol se debe al incremento generalizado de la actividad GABAérgica en el sistema nervioso central, debido al incremento de la duración de la apertura del ionóforo de Cloro operado por el receptor GABA<sub>A</sub>, el cual posee un sitio de unión alostérico en la subunidad  $\beta_3$  al que se une el Propofol. Esto da lugar a la inhibición de la excitabilidad de las neuronas que forman parte de los circuitos neuronales en las diferentes estructuras cerebrales cuya alteración funcional transitoria y reversible corresponde al estado anestésico. En cambio, el mecanismo de acción de Ketamina implica la inhibición de la actividad de los receptores glutamatérgicos NMDA, lo que reduce la excitabilidad neuronal al reducir las corrientes despolarizantes de Sodio y Calcio promovidas por la neurotransmisión glutamatérgica en diferentes tipos neuronales en el sistema nervioso central<sup>47</sup>.

En estas condiciones, con base en el efecto anestésico mediado por diferentes mecanismos de acción, en el presente estudio se postula que los dos tipos de

anestesia utilizados producen diferentes efectos sobre la actividad del sistema nervioso autónomo y que dichas diferencias pueden ser evaluadas mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

El presente estudio ha sido diseñado para abordar este problema en animales de experimentación y dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cuál es el efecto diferencial que sobre la actividad del sistema nervioso autónomo se producen bajo condiciones de anestesia general con los dos protocolos anestésicos bajo estudio?

#### **IV.-HIPOTESIS**

El equilibrio simpático/parasimpático de la actividad autonómica, evaluado a través de indicadores de VFC, se modifica de manera diferente de acuerdo al protocolo anestésico utilizado.

#### **V.-OBJETIVOS**

##### **5.1 Objetivo general**

- Evaluar los cambios en el equilibrio de la actividad autonómica inducidos por dos diferentes protocolos anestésicos mediante indicadores de VFC en perros sanos.

##### **5.2 Objetivos específicos**

- Identificar características de VFC en perros sanos previo a la administración de anestesia.
- Identificar características de VFC en perros sanos durante la anestesia.
- Describir las modificaciones de los indicadores de VFC con dos diferentes anestésicos.

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

El presente trabajo se realizó bajo los lineamientos metodológicos y éticos establecidos por el Comité de Investigación y la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación, así como la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) y la guía de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH No. 80-23, 1996) para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se prestó especial atención a la implementación de las medidas adecuadas para evitar el sufrimiento y dolor de los animales de experimentación.

El estado de salud de los animales se determinó mediante examen físico, historia clínica y Biometría Hemática.

Se registró el electrocardiograma mediante en Equipo y software de captura prototipo desarrollado en la UMSNH <sup>48</sup> en plataforma LabVIEW 6.1®, para el análisis de los datos, se utilizó un software de análisis desarrollado en la UMSNH <sup>48</sup> y Excel®. Las evaluaciones se realizaron en condiciones de reposo antes y durante la anestesia, bajo dos procedimientos anestésicos.

### **6.1 Manejo de los animales**

Previo al registro de las variables se realizó un examen físico, historia clínica y toma de una muestra de sangre para la realización de una biometría hemática para determinar que el animal se encontraba clínicamente sano, los animales que presentaron alguna anormalidad o signo de algún proceso patológico no fueron incluidos en el estudio.

Los animales se sometieron a un proceso de entrenamiento progresivo durante una semana en el que se colocaba todos los días al animal sobre la mesa de auscultación, con el objetivo de familiarizarlo con el procedimiento y tener las mínimas variaciones posibles sobre el ritmo cardíaco por causa del procedimiento de captura de las variables.

Inmediatamente antes del procedimiento anestésico, se colocaron en cada uno de los animales electrodos de uso veterinario en forma de caimán en la superficie del tórax para el registro del electrocardiograma, en la derivada II, el registro se realizó por un periodo de 10 minutos, para obtener al menos 512 periodos entre una onda R y la onda R consecutiva.

Previo al registro del ECG se canalizo al animal, mediante la colocación de un catéter (0.70x 14 mm) en la vena cefálica, equipo de venoclisis y solución salina al 0.9%, con el objetivo de tener una vía permeable para la administración del anestésico. Inmediatamente después se colocaron los electrodos y se registró el ECG en condiciones de reposo y despierto con el animal colocado en decúbito lateral derecho.

Posterior al primer registro se realizó la administración de un bolo de Propofol (5mg/kg) <sup>39,49-50</sup> y se realizó un segundo registro de ECG que inicio en el momento que se observó la pérdida del reflejo oculopalpebral, como indicador de estado de inconciencia provocado por la administración del anestésico.

Cinco días posteriores se canalizo nuevamente al animal y bajo las mismas condiciones de reposo y despierto, con el animal recostado en decúbito lateral derecho se realizó un tercer registro del ECG.

Posterior al tercer registro se realizó la administración de un bolo de Ketamina-Xilacina (10-2 mg/Kg) <sup>39, 42, 49</sup> y se realizó un cuarto registro del ECG que inició en el momento que se observó la pérdida del reflejo oculo-palpebral, como indicador de estado de inconciencia provocado por la administración del anestésico.

Después del registro del ECG se vigiló la recuperación del animal hasta el momento en que podía incorporarse por sí mismo y mantener su equilibrio en cuadripedestación como indicador de que el efecto del anestésico utilizado había pasado.

## **6.2 Análisis de la VFC**

Para la construcción del tacograma se utilizó un software de análisis desarrollado en la UMSNH <sup>48</sup> en plataforma LabVIEW 6.1®, con los datos obtenidos se realizó el análisis en Excel®, evaluando los siguientes indicadores, antes de la anestesia y durante el efecto provocado por la misma:

1. Indicadores en el dominio del tiempo:
  - SDNN: Desviación estándar de los intervalos NN.
  - RMSSD: Raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de los intervalos NN sucesivos.
  - pNN50: Porcentaje de la diferencia entre intervalos sucesivos que difieren de su anterior en más de 50 ms
2. Indicadores en el dominio de las frecuencias (espectrales):
  - LF: Bajas frecuencias de 0.05 a 0.15 Hz.
  - HF: Altas frecuencias de 0.15 a 0.40 Hz.
  - LFn y HFn: Bajas y altas frecuencias normalizadas.
  - LF/HF: Cociente de bajas frecuencias entre altas frecuencias.

### **6.3 Análisis estadístico**

Para la comparación de los parámetros de VFC en las cuatro condiciones experimentales se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman y comparaciones con prueba de Wilcoxon Mann-Whitney. Se consideró como significativa cualquier diferencia con una  $p < 0.05$ .

Alternativamente, dado que en LFn y HFn no se rechaza la normalidad, se realizó ANOVA de dos factores con medidas repetidas.

## **VII.- RESULTADOS**

El registro del ECG en el grupo de animales de experimentación en las dos condiciones de control previas a la administración de Propofol o a la administración de Ketamina-Xilacina mostro valores de la frecuencia cardiaca sin diferencias significativas entre los dos registros previos a la administración de uno u otro anestésico (control antes de Propofol:  $116 \pm 27$  latidos por minuto; control antes de Ketamina-Xilacina:  $118 \pm 22$  latidos por minuto). Así mismo la administración de Propofol no provoco cambios significativo de la frecuencia cardiaca en comparación con el valor de control previo ( $134 \pm 14$  latidos por minuto); mientras que la administración de Ketamina-Xilacina provoco un incremento significativo ( $p < 0.01$ ) de la frecuencia cardiaca con

respecto al valor de control previo ( $156 \pm 11$  latidos por minuto). La frecuencia cardiaca mostro una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) durante la anestesia con Propofol en comparación con la anestesia con Ketamina-Xilacina.

La figura 1 muestra los tacogramas de uno de los animales con los valores de los intervalos entre 512 latidos sucesivos (RR) en las condiciones de control previas a la administración de los anestésicos y bajo los efectos de Propofol o Ketamina-Xilacina. En condiciones de control previo a la administración de Propofol los intervalos RR oscilaron en el rango de (333 a 892 ms) en tanto que en condiciones de control previo a la administración de Ketamina-Xilacina los valores de los intervalos RR quedaron dentro del rango de (335 a 833 ms). Puede observarse la reducción de los valores de los intervalos RR bajo los efectos de Propofol (rango: 331 a 736 ms) y el mismo efecto de mayor magnitud bajo los efectos de Ketamina-Xilacina (rango: 333 a 524 ms).

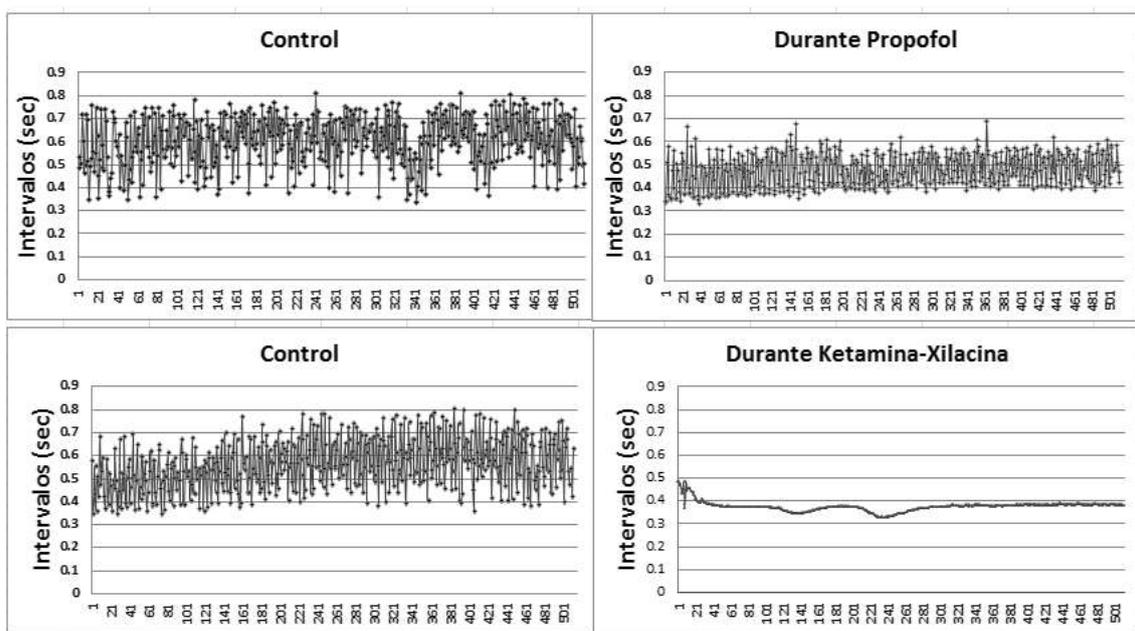


Figura 1. Tacogramas de intervalos entre latidos sucesivos en las diferentes condiciones experimentales: Control, antes de la administración de Propofol (Media $\pm$ DE,  $605 \pm 107$  ms; rango, 332 - 810 ms) o Ketamina-Xilacina (Media $\pm$ DE,  $562 \pm 107$  ms; rango, 344 - 804 ms). Durante la anestesia con Propofol (Media $\pm$ DE,  $477 \pm 69$  ms; rango, 330 - 688 ms) o Ketamina-Xilacina (Media $\pm$ DE,  $380 \pm 33$  ms; rango, 352 - 584 ms). Ordenadas: Intervalos entre ondas R-R sucesivas; Abscisas numero ordinal del intervalo R-R.

Los resultados del análisis de la VFC en el dominio del tiempo a partir de los valores señalados en los tacogramas se encuentran incluidos en la tabla 3 e incluyen la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), Raíz cuadrática media de las diferencias entre intervalos NN sucesivos (RMSSD) y porcentaje de intervalos NN que difieren del anterior en más de 50 ms (pNN50).

Tabla No. 3. Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Dominio del Tiempo.

<i>Parámetro</i>		<i>Control</i>	<i>Durante anestesia</i>
SDNN (ms)	P	139.76±66.34 *	90.80±57.35
	K-X	125.82±85.50 *	30.01±25.41 +
RMSSD (ms)	P	195.50±122.71 *	93.86±64.92
	K-X	141.48±101.42 *	11.76±11.70 +
pNN50 (%)	P	0.708±0.246 *	0.425±0.270
	K-X	0.598±0.224 *	0.030±0.046 +

Los valores están expresados como media ± Desviación estándar. \*  $p < 0.05$  Control vs. Durante Anestesia; +  $p < 0.05$  Ketamina-Xilacina vs. Propofol durante anestesia (sin diferencias significativas P vs. KX en control).

Puede observarse a través de los valores de los indicadores de la VFC en el dominio del tiempo la reducción significativa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, tanto bajo los efectos de Propofol como de Ketamina-Xilacina.

Los resultados del análisis espectral de la VFC en el dominio de las frecuencias mediante la transformada de Fourier, se encuentran descritos en la tabla 4 para los diferentes parámetros evaluados: Bajas frecuencias (LF), Altas frecuencias (HF), Bajas frecuencias normalizadas (LFn), Altas frecuencias normalizadas (HF<sub>n</sub>) y cociente de bajas frecuencias entre altas frecuencias (LF/HF).

En condiciones de control previos a la administración de Propofol o Ketamina-Xilacina ninguno de los indicadores en el espacio de las frecuencias mostró diferencias significativas. Bajo condiciones de anestesia, los valores de LF, HF y HF<sub>n</sub> fueron significativamente mayores en el caso del Propofol, en tanto que

LF/HF y LFn lo fueron para el caso de Ketamina-Xilacina como se muestra en la Tabla 4.

Así mismo, durante anestesia en comparación con su control previo no se observan cambios significativos para Propofol, sin embargo los valores de estos parámetros cambiaron significativamente durante la anestesia con Ketamina-Xilacina con respecto a su control previo: disminuyeron LF, HF Y HFn y se incrementaron LF/HF y LFn.

Tabla No. 4. Parámetros de la medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Dominio de las Frecuencias.

<i>Parámetro</i>		<i>Control</i>	<i>Durante anestesia</i>
LF	P	482.33±259.75	600.41±804.6
	K-X	366.36±463.13 *	61.07±92 +
HF	P	5277.73±8323.28	3620.46±5706.47
	K-X	9039.95±15285.98 *	286.4±696.13 +
LF/HF	P	0.22±0.16	0.63±0.58
	K-X	0.15±0.14 *	5.84±12.35 +
LFn	P	0.17±0.10	0.32±0.22
	K-X	0.12±0.10 *	0.55±0.27 +
HFn	P	0.83±0.10	0.68±0.22
	K-X	0.88±0.10 *	0.45±0.27 +

Los valores están expresados como media ± Desviación estandar. \* p<0.05 Control vs. Durante Anestesia; + p<0.05 Ketamina-Xilacina vs. Propofol durante anestesia (sin diferencias significativas Propofol vs Ketamina-Xilacina en control).

Al comparar la magnitud de los cambios en los indicadores de VFC ocasionados por ambos anestésicos, con Ketamina-Xilacina se encuentran incrementos mayores para LF/HF y LFn, con decremento de HFn (p<0.05); esto nos vuelve a indicar que el equilibrio autonómico tiende a un predominio de la

actividad simpática sobre la parasimpática cuando se administra Ketamina-Xilacina.

Dado que los valores de LFn y HFn presentan una distribución normal, se realizó una ANOVA de dos factores con medidas repetidas, en donde se observa que para LFn (Figura. 2) se encuentra diferencia significativa para el tiempo de evaluación ( $p=0.010$ ) y entre los tipos de anestesia ( $p=0.048$ ), con un término de interacción también significativo ( $p=.017$ ). Este resultado y la observación de la gráfica nos ratifica, mediante una prueba estadística mas rigurosa, el resultado obtenido en el análisis anterior: que existe un incremento mayor de LFn para el caso de anestesia con Ketamina-Xilacina, y una disminución de HFn para ambos anestésicos, pero mayor para Ketamina-Xilacina.

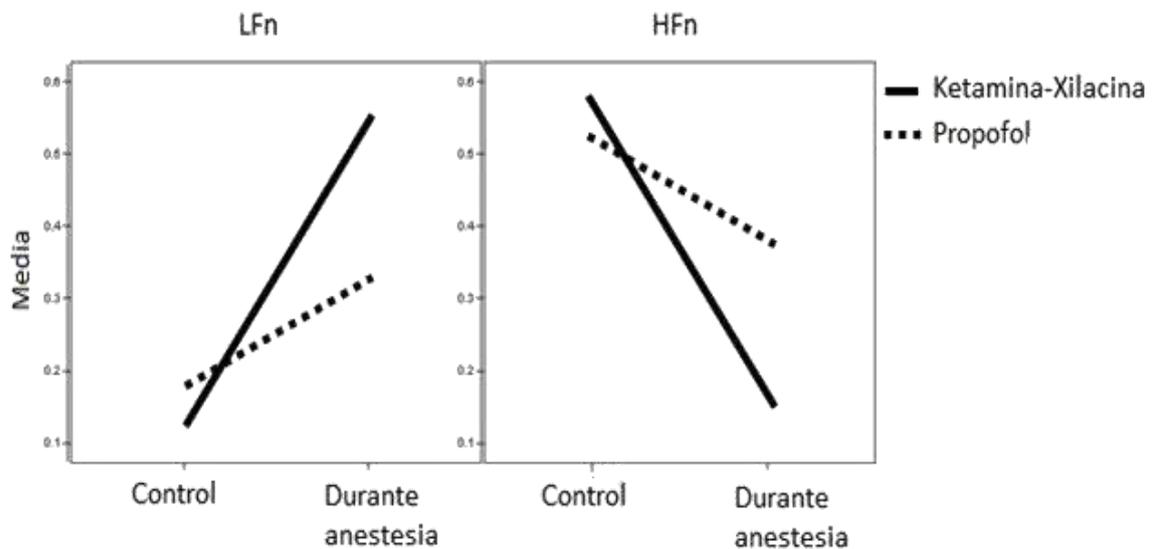


Figura 2. Efectos de la anestesia con Ketamina-Xilacina y Propofol sobre las Bajas Frecuencias normalizadas (LFn) y las Altas Frecuencia normalizadas (HFn).

## **VIII-. DISCUSION**

Entre las características importantes del presente trabajo cabe señalar la uniformidad en el peso, la edad y las condiciones de salud de los animales de experimentación, así como el hecho de que el mismo grupo fuera utilizado tanto para la evaluación de los efectos de Propofol, como de los efectos de Ketamina-Xilacina. Las condiciones de manejo y registro de los animales de experimentación también fueron motivo de especial atención; de esta manera los registros de control fueron precedidos de un periodo de entrenamiento y habituación de cada uno de los animales, que dio lugar a un perfil conductual de docilidad y tranquilidad durante cada una de las sesiones experimentales, a juzgar por los indicadores conductuales de los animales al momento del registro y captura de los ECG. Estas características del grupo de individuos en estudio fueron el punto de partida de un diseño experimental en que con una muestra de tamaño pequeño fue posible obtener resultados consistentes y significativos.

Es importante destacar asimismo la sensibilidad del equipo prototipo diseñado para la captura del ECG ya que permite la medición de intervalos hasta de 2 ms con toda exactitud tal como se requirió en el presente estudio para registrar 500 datos por segundo <sup>48</sup>. Asimismo, en el presente estudio el análisis de los parámetros de VFC tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de las frecuencias permite anticipar la consistencia de los resultados del mismo.

Se ha descrito que la VFC puede tener diferentes magnitudes dependiendo de la especie en la que se realice la medición de este indicador del funcionamiento cardíaco. Así los valores de la VFC registrados durante periodos de 24 h tienen rangos semejantes en los seres humanos, los perros y los becerros, a diferencia de los conejos cuyas características diferentes de VFC parecen estar asociadas a los mayores valores de frecuencia cardíaca que naturalmente presenta esta especie <sup>32</sup>. También se han descrito diferencias en la VFC en perros dependiendo de la conformación anatómica de la cabeza, correspondiendo la menor VFC a los animales braquicefálicos <sup>35</sup>. En particular, la gran magnitud del valor de las HF ha sido descrita como una característica del perro en cuanto a variabilidad de la frecuencia cardíaca <sup>51</sup>. Cabe mencionar

que los valores de diversos indicadores de la VFC descritos previamente en los estudios referidos, son semejantes a los valores obtenidos en el presente estudio en condiciones de control.

Los resultados mas importantes en el presente estudio muestran que la frecuencia cardiaca se incrementa y la VFC se reduce posteriormente a la administración de los anestésicos. En este sentido, se ha considerado que el analisis de los cambios la VFC es un indicador de las características funcionales del corazón y de la regulación del mismo por el sistema nervioso autónomo <sup>21</sup>; de tal manera que se ha propuesto que la reduccion de la VFC es una consecuencia de un modificación del control del SNA sobre el funcionamiento cardíaco y posiblemente un factor pronóstico de alteración cardiovascular <sup>21-22</sup>. De acuerdo con estas consideraciones, el control del SNA sobre funcionamiento cardíaco bajo anestesia con Propofol tendería a mantenerse con mayor semejanza al estado funcional que cabría esperar en condiciones fisiológicas, dada la poca magnitud de la reducción de la VFC; en cambio, bajo anestesia con Ketamina-Xilacina el control del SNA sobre el funcionamiento cardíaco se apartaría más de las condiciones fisiológicas en vista de la gran reducción de la VFC observada en el presente estudio. A este respecto, cabe mencionar que en diversos estudios clínicos o experimentales se ha propuesto que la disminución global de la VFC representa una alteración del control del SNA sobre el funcionamiento del corazón que puede incidir en mayor indice de mortalidad por mal funcionamiento cardíaco <sup>15, 16, 22, 31</sup>.

Los resultados de la VFC en el dominio de las frecuencias que muestran un incremento de los valores de LF y reducción de los valores de HF en condiciones de anestesia, sugieren que los anestésicos inducen modificaciones del balance simpático-parasimpatico de control sobre la actividad cardiaca, con incremento de la actividad simpática y reducción concomitante de la actividad parasimpática. Esta situacion ha sido considerada como indicador de riesgo de mal funcionamiento cardíaco en diversas condiciones clínicas y experimentales <sup>26-31, 36</sup>.

El hecho de que el incremento de los valores de LF y la disminucion de los valores de HF hayan sido significativamente mayores bajo anestesia con

Ketamina-Xilacina, en comparación con la anestesia con propofol puede interpretarse como indicador de la presencia de mayor riesgo cardiaco bajo anestesia con Ketamina-Xilacina en comparación con el riesgo de mal funcionamiento cardíaco bajo los efectos de Propofol. Asimismo, los parámetros de la VFC analizados indican que bajo los efectos de Ketamina-Xilacina no solo disminuye el control global del SNA sobre el funcionamiento cardiaco sino que también se altera el equilibrio de sus componentes mediante aumento del tono simpático y disminución del tono parasimpático. A este respecto diversos autores han relacionado el aumento del tono simpático con la mayor incidencia de factores de riesgo de mal funcionamiento cardiovascular <sup>15,22,28-31, 34, 36</sup>.

La diferente magnitud del cambio inducido en LF/HF, LFn y HFn por la anestesia con Propofol o con Ketamina-Xilacina, sugiere que el control del SNA sobre la VFC en perros se mantiene equilibrado con la administración de Propofol dado que los valores de estos parámetros no mostraron diferencia significativa en condiciones de control y durante la anestesia. En cambio, el incremento significativo del cociente LF/HF y del valor de LFn, junto con la disminución significativa del valor de HFn bajo anestesia con Ketamina-Xilacina en comparación con los valores de control, indican que bajo los efectos de este anestésico predomina la actividad simpática sobre la actividad parasimpática <sup>15,16,18</sup>. Modificaciones semejantes de la VFC han sido descritas en perros bajo los efectos de anestésicos inhalados como Halotano, Isoflurano, Enflurano Sevoflurano y Desflurano, las cuales han sido interpretadas como una reducción de la actividad parasimpática con las correspondientes consecuencias sobre el control del funcionamiento cardiaco <sup>34</sup>.

Al comparar los valores de los indicadores de VFC tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de las frecuencias en condiciones de control no se encontraron diferencias significativas entre las evaluaciones antes de Propofol y antes de Ketamina-Xilacina, lo que muestra que los animales estaban en las mismas condiciones de control autonómico sobre el funcionamiento cardíaco antes de someterse a uno u otro procedimiento anestésico; sin embargo, en el análisis de los indicadores en el dominio del tiempo durante anestesia los valores mayores de SDNN para Propofol indican una mayor VFC, asimismo,

los valores mayores de RMSSD y pNN50 indicarían una mayor actividad parasimpática bajo los efectos de este anestésico en comparación con los efectos de Ketamina-Xilacina<sup>15, 21</sup>.

## **IX.- CONCLUSIONES**

En el ejercicio de la Medicina Veterinaria cada vez es más frecuente la necesidad de implementar procedimientos anestésico-quirúrgicos para el tratamiento adecuado de diversas patologías. Ante esta situación parece de la mayor importancia conocer de manera precisa los efectos de los diferentes anestésicos sobre órganos vitales. Tal es el caso de los protocolos anestésicos, frecuentemente utilizados, a base de Propofol o de Ketamina-Xilacina, capaces de afectar el control del sistema nervioso autónomo sobre el funcionamiento cardíaco. En el presente estudio, se han identificado diferencias importantes entre estos anestésicos en cuanto a la VFC, evaluada al través de indicadores precisos. En efecto los resultados indican que luego de la administración de Ketamina-Xilacina cabría esperar una reducción importante de la VFC y alteración del balance simpático-parasimpático en el control del funcionamiento cardíaco, con incremento de la actividad simpática y reducción concomitante de la actividad parasimpática. En cambio, cabría esperar la presencia de estos mismos efectos, pero de menor magnitud, luego de la administración de Propofol. Por lo tanto bajo los efectos de este anestésico quedarían mejor preservados los mecanismos de control autónomo del funcionamiento cardíaco, con las consecuencias correspondientes en cuanto a la reducción del riesgo de malfuncionamiento cardíaco y mejores posibilidad de éxito en los procedimientos anestésico-quirúrgicos.

Estas consideraciones referentes al efecto de los anestésicos sobre la actividad rítmica del corazón podrían sustentar la toma de decisiones para utilizar preferentemente Propofol y no Ketamina-Xilacina como parte de los procedimientos anestésico-quirúrgicos en perros, particularmente si se hubieran identificado factores de riesgo de mal funcionamiento cardiovascular.

Por otra parte, la evaluación de la VFC parecería un estudio capaz de proporcionar información relevante para el perfil farmacológico de los anestésicos que sean introducidos en el futuro para uso en medicina veterinaria.

## **X.- REFERENCIAS**

1. Cadeiras M. Aspectos cronobiológicos de las enfermedades cardiovasculares. En: Golombek D, compilador. Cronobiología humana: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. 2 ed. Argentina. 2007: 147-170.
2. Fuller PM, Lu J, Saper CB. Standards of evidence in chronobiology: A response. *J Circadian Rythms*. 2009; 7:9: 16.
3. Ohdo S. Circadian Rhythms in the CNS and Peripheral Clock Disorders: Chronopharmacological Findings on Antitumor Drugs. *J Pharmacol Sci*. 2007; 103: 155-158.
4. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM* 2007; 50:6: 238-241.
5. Ángeles-Castellanos M, Rojas-Granados A, Escobar C. De la frecuencia cardiaca al infarto. Cronobiología del sistema cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM*, 2009; 52:3: 117-121.
6. Sánchez J M, Guillen V G. Cronobiología, Cronoterapia y Riesgo Cardiovascular. España. *Rev Clin Esp* 2005. 205(6): 283-286.
7. Iversen S, Iversen L, Saper C. The Autonomic Nervous System and the Hypothalamus. En: Kandel ER, Scharz JH, Jessell TM (Eds.). *Principles of Neural Science*. McGraw Hill. 4 ed. New York. 2000; pp 961-970.
8. Guyton A C, Hall J E. *Compendio de Fisiología Médica*. 11 Ed. Elsevier España S.A. España 2007; pp 67-107.
9. Kandel ER, Scharz JH, Jessell TM. The Cytology of Neurons. En: Kandel ER, Scharz JH, Jessell TM (Eds.). *Principles of Neural Science*. McGraw Hill. 4 ed. New York. 2000; pp 157-165.
10. Cho, S.K., G.S. Hwang, Y.K. Kim, I.Y. Huh, K.D. Hahm, and S.M. Han, Low-dose atropine amplifies cardiac vagal modulation and increases dynamic baroreflex function in humans. *Auton Neurosci*, 2005. 118(1-2): 108-115.
11. Lerma C, Olivares D, Contreras C, Marco V, Sistema de captura y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. En: *Rev Inst Nac Cardiol* 2002; 447-450.

12. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ., Analysis of long-term heart rate variability: Methods, 1/f scaling and implications. En: Computers in Cardiology; Computer Society Prees; 1998; 419-422.
13. Ditollo B, Rotondaro M, Barrios J, Casalonga O, Bartolomeo M, Cattáneo M L, Lightowler C. Electrocardiografía dinámica (holter) Estudio retrospectivo. *Inv Vet.* 2006, 8(1): 31-40.
14. Herzog C, Abolmaali N, Balzer J O, Baunach S, Ackermann H, Dogan S, Britten M B, Vogl T J. Heart-rate-adapted image reconstruction in multidetector-row cardiac CT: influence of physiological and technical prerequisite on image quality. *Eur Radiol* 2002; 12:2670–2678.
15. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-522.
16. Stauss. H. Heart rate variability. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:927-931.
17. Perini R. Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 317–325.
18. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate Variability: Standards of Measurment, physiological, and clinical used. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
19. James TN. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: part I – Structure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45:235.
20. James TN. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: part I – Function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:327.
21. Riojas-Rodríguez H, Holguin F, González-Hermosillo A, Romieu I. Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire. *Salud Pública Mex* 2006; 48:348-357.

22. Malpas. S. C, Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. En: *J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:1: 6-20.
23. Widdicombe J, Lu-Yuan L. Airway Reflexes, Autonomic Function, and Cardiovascular Responses. *Environ Health Perspect* 2001; 109,4: 579-583.
24. Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 434-442.
25. Gallo J, Farbiarz J, Álvarez D. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *IATREIA*, 1999; 12:2: 61-71.
26. Tuncer M. Gunes Y. Guntekin U. Ali Gumrukcuoglu H. Eryonucu B. Guler N. Dilek I. Demir C. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en Pacientes con Anemia Ferropriva. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):385-388
27. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33: 340-344.
28. Huang C J, Kuok C H, Kuo T B J, Hsu Y W, Tsai P S. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Anesthesiol. Scandinavica Acta* 2006; 50: 542-548.
29. Baumert J H, Hein M, Hecker K E, Satlow S, Schnoor J, Rossaint R. Autonomic cardiac control with xenon anesthesia in patients at cardiovascular risk. *Br J Anaesth* 2007; 98: 722–727.
30. Zipes D P, Wilens H J J. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998;98: 2334-2351.
31. Hull S S, Evans A R, Vanoli E, Adamson P B, Stramba-Badiale M, Albert D E, Foreman R D, Schwartz P J. Heart Rate Variability Before and After Myocardial Infarction in Conscious Dogs at High and Low Risk of Sudden Death. *JACC* 1990; 16:4:978-985.
32. Manzo A, Ootaki C, Kamohara K, Fukamachi K. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. *Lab Anim* 2009;43:41-45.
33. Kuryanova E V. Heart Rate Variability in Outbred White Rats upon Periodical  $\alpha$ -Tocopherol Administration. *Bulletin Experimental Biol and Medicine* 2009; 147:2: 173-176.

34. Picker O, Scheeren T W L, Arndt J O, Inhalation anesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *Br J Anaesth* 2001; 87: 748-754.
35. Doxey S, Boswood A. Differences Between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Veterinary Record* 2004; 154:713-717.
36. Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, Kimura T, Fujiwara Y, Takahashi T, Shimada Y. Heart rate variability during massive hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Can J Anesth* 2000; 47:8: 807-814.
37. Bergamasco L, Osella M C, Savarino P, Larosa G, Ozella L, Manassero M, Badino P, Odore R, Barbero R, Re G. Heart rate variability and saliva cortisol assessment in shelter dog: Human-animal interaction effects *Appl Anim Behav* 2010; 125: 56-68.
38. Riznyk L, Fijalkowska M, Przesmycki K. Effects of thiopental and Propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. *Pharmacological Reports* 2005; 57:128-134.
39. Smith R. Introducción a la anestesia. En: Muir WW, Hubbel JA, Skarda RT, Bednarski RM (Eds.). *Manual de anestesia veterinaria*. Ediciones Harcourt, S. A. Madrid, España 2001;pp 1-18.
40. Sumano. López. H, Ocampo. Camperos. L. *Farmacología Veterinaria*. Ed. Mc Graw Hill. México. 1998
41. García A A. Sumano H. Núñez. E. Pharmacologic basic of short term intravenous general anesthesia in the equine. *Rev Vet Méx* 2002; 33: 3: 309-33.
42. Haskins S C, Patz J D, Farver T B. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 1986; 47:3:636-41.
43. Afshar F S, Baniadam A, Marushipour S P. Effect of Xylazine-Ketamine on arterial blood pressure, arterial blood pH, blood gases, rectal temperature, heart and respiratory rates in goats. *Bull Vet Inst Pulaway* 2005; 49: 481-484.
44. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on

- Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-2169.
45. Andrade Reis L, Ferreira dos Reis G F, Días Colombano R. Anestesia en Embarazada con Hipoplasia de Aorta Distal. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58: 1: 27-29
46. Rosas-Peralta M, Sandoval-Zárate J, Attie F, Pulido T, Santos E, Granados N Z, Escobara V. Implicaciones clínicas y pronósticas del estudio circadiano de la modulación simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. *Gac Méd Méx* 2006; 142(1): 19-28.
47. Evers AS, Crowder CM, Balser JR. General anesthetics. En Brunton LL, Lazo, JS, Parker KL (Eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh edition. McGraw Hill, New York, 2006. pp. 341- 368.
48. Fabian A A, Barrera C E, Ruiz V H Barerra C G. Design of an Equipment for Acquisition and Processing of the Electrocardiogram and Breathing Signals for the Analysis of Heart Rate Variability. *IFMBE Proceedings* 2007; 18: 464-467.
49. Ilkiw J. Anestesia inyectable en perros - Parte 1: Soluciones, dosis y administración. 2007 [texto en línea] <<http://www.ivis.org>> [consulta: 12 de Junio del 2009].
50. Yi-Chin T, Liang-Yi W, Lih-Seng Y. A Clinical Comparative Study of Propofol Total Intravenous Anesthesia in Dogs. *JVCS* 2008; 1:2: 52-60.
51. Matsunaga T, Harada T, Mitsui T, Inokuma M, Hashimoto M, Miyauchi M, Murano H, Shibutani Y. Spectral analysis of circadian rhythms in heart rate variability of dogs. *Am J Vet Res*. 2001;62:1: 37-42.