

Artículo de investigación

## Efectos de la anestesia inducida por ketamina/agonistas $\alpha$ -2 sobre la respuesta cardiorrespiratoria en ratas de laboratorio

### Effects of ketamine/ $\alpha$ -2 agonists induced anesthesia on cardiorespiratory response in laboratory rats

Claudio O. Cervino\*, María del Rosario López, María Fernanda Rodríguez, Joaquín Cogo Pagella

Instituto de Ciencias Básicas y Experimentales (ICByE-SeCyT), 1<sup>er</sup> piso, Edificio de Laboratorios.  
Universidad de Morón. Machado 914, (1708) Morón. Provincia de Buenos Aires, Argentina

e-mail: ccervino@unimoron.edu.ar

(Recibido 18 de octubre 2023; aceptado 16 de enero 2024)

#### RESUMEN

Una combinación anestésica ampliamente utilizada en animales es la de ketamina con xilacina. En la última década, la dexmedetomidina, un agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico como la xilacina, ha suscitado un considerable interés tanto en la anestesiología animal como humana. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios para evaluar la combinación de ketamina con dexmedetomidina, con la finalidad de mejorar los resultados anestésicos. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la combinación de agonistas  $\alpha$ -2 con clorhidrato de ketamina sobre el sistema cardiovascular y respiratorio en ratas. A través de manifestaciones conductuales, medición de la duración y profundidad de la anestesia y registros de la actividad cardíaca y ventilatoria se cuantificaron los efectos anestésicos de distintas dosis: xilacina 3 mg/kg, dexmedetomidina 50 y 100  $\mu$ g/kg, en combinación con clorhidrato de ketamina 35 y 70 mg/kg, en ratas (*Rattus norvegicus*, cepa Wistar, edad 7-9 semanas, peso entre 200 y 220 g, provenientes del Bioterio de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina). En cuanto a los efectos cardiopulmonares, tanto la dexmedetomidina como la xilacina causaron bradicardia y depresión respiratoria. Los resultados muestran variabilidad dosis-dependiente en el grado de alteraciones cardiovasculares y respiratorias. Los efectos cardiorrespiratorios registrados con distintas combinaciones y dosis estarían en relación al grado de afinidad de la xilacina y de la dexmedetomidina con los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos y la modulación del sistema noradrenérgico y simpático. La combinación clorhidrato de ketamina 35 mg/kg + dexmedetomidina 100  $\mu$ g/kg asegura una anestesia quirúrgica de alrededor de 100 min, registrándose parámetros cardiorrespiratorios menos deprimidos en comparación con otras combinaciones ensayadas.

**Palabras clave:** agonista alfa-2 adrenérgico; ketamina; frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; ratas

#### ABSTRACT

A widely used anesthetic combination in animals is that of ketamine with xylazine. In the last decade, dexmedetomidine, an  $\alpha$ -2 adrenergic agonist similar to xylazine, has garnered significant interest in both animal and human anesthesiology. Currently, studies are being conducted to assess the combination of ketamine with dexmedetomidine, aiming to enhance anesthetic outcomes. In this study we aimed to evaluate the effects on the cardiovascular and respiratory systems in rats of dexmedetomidine combined with ketamine hydrochloride, in contrast with xylazine + ketamine hydrochloride. Through behavioral manifestations, measurement of the duration and depth of anesthesia, as well as recordings of cardiac and ventilatory activity, the anesthetic effects of different doses were quantified: xylazine 3 mg/kg, dexmedetomidine 50 and 100  $\mu$ g/kg, in combination with ketamine hydrochloride 35 and 70 mg/kg, in rats (*Rattus norvegicus*, Wistar strain, 7-9 weeks old, weight between 200 and 220 g, obtained from the Animal Facility of the National Atomic Energy Commission, Argentina.) Regarding cardiopulmonary effects, both dexmedetomidine and xylazine caused bradycardia and respiratory depression. The results demonstrate dose-dependent variability in the degree of cardiovascular and respiratory alterations. The cardiorespiratory effects recorded with different combinations and doses may be related to the degree of affinity of xylazine and dexmedetomidine with  $\alpha$ -2 adrenergic receptors and the modulation of the noradrenergic and sympathetic systems. The combination of ketamine hydrochloride 35 mg/kg + dexmedetomidine 100  $\mu$ g/kg, makes possible a surgical anesthesia of around 100 min, recording less depressed cardiorespiratory parameters compared to other tested combinations.

**Keywords:** alpha-2 adrenergic agonist; ketamine; heart rate; respiratory rate; rats

## INTRODUCCIÓN

El receptor adrenérgico subtipo  $\alpha$ -2 se caracteriza por producir efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes<sup>1</sup>. La farmacocinética y farmacodinamia de los agonistas  $\alpha$ -2, como la xilacina (XC) y la dexmedetomidina (DM), se vienen investigando desde hace varios años y han sido descritas convenientemente en la bibliografía<sup>2-6</sup>.

La DM ha causado un gran interés en la última década tanto en anestesiología animal<sup>7</sup> como humana<sup>5,6</sup>. La sedación y analgesia generada por este fármaco, y otros agonistas  $\alpha$ -2, es un efecto de la activación de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos del sistema nervioso, principalmente en el *locus coeruleus*<sup>8,9</sup>. Este núcleo es un importante modulador de la vigilia y el alerta, y bajo la acción de los agonistas  $\alpha$ -2, hace que esta área del encéfalo sea la responsable de la sedación e hipnosis<sup>10</sup>.

Los principales efectos que producen los agonistas  $\alpha$ -2, incluida la DM, son sedación y simpaticólisis<sup>3</sup>, aunque se han descrito alteraciones en la función ventilatoria pulmonar y del sistema cardiovascular, tales como hipertensión/hipotensión, bloqueos aurículo-ventriculares y bradicardia<sup>2-5</sup>, que deben considerarse antes de su administración. Además, la DM proporciona una excelente relajación muscular y analgesia para procedimientos quirúrgicos<sup>11</sup>. Otra característica que destaca a la DM es que presenta una acción altamente receptora selectiva  $\alpha_2/\alpha_1$ , con una relación de selectividad de 1.620:1, con el doble de eficacia anestésica que la medetomidina y 40 veces más potente que la XC, esta última, con una selectividad receptores  $\alpha_2/\alpha_1$  de 160:1<sup>3</sup>.

Por otro lado, el clorhidrato de ketamina (CK) ha sido catalogado como un anestésico general disociativo, cuyo mecanismo de acción principal ocurre a nivel del sistema nervioso central (SNC)<sup>12,13</sup>; proporciona amnesia, inmovilidad y cierto grado de analgesia. El principal mecanismo de acción del CK es su antagonismo no competitivo sobre el receptor NMDA-glutamato, aunque interactúa con otros receptores<sup>14</sup>.

Entre los efectos adversos del CK se han descrito<sup>15</sup>: hipertensión, taquicardia, arritmia y depresión respiratoria o apnea (por dosis altas intravenosas administradas rápidamente). También efectos a nivel del SNC como alucinaciones, confusión, agitación, nistagmus, hipertonia, movimientos clónicos-tónicos, entre otros.

Debido a sus efectos colaterales, el CK no se emplea como agente único. Además de ofrecer una analgesia limitada, tiene una capacidad restringida para lograr una relajación adecuada del músculo esquelético y muestra respuestas persistentes a estímulos nociceptivos. Por lo general, se utiliza como anestésico adjunto o para inducir la anestesia producida por otras drogas<sup>16</sup>. Al no proveer suficiente analgesia y relajación muscular, su combinación con agentes sedativos (agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos y benzodiacepinas) es ampliamente utilizado en roedores<sup>17</sup>. Así, combinar dos o más fármacos de diferente clase permite potenciar los efectos farmacológicos deseados y reducir sus dosis y efectos secundarios.

Debido a los mecanismos de acción de los agonistas  $\alpha$ -2 y del CK, su uso hace factible la aparición de efectos no deseables sobre el sistema cardiocirculatorio, el sistema respiratorio, como así también, cambios metabólicos. Determinadas combinaciones de drogas permiten una disminución significativa en el requerimiento anestésico, durante la inducción y mantenimiento, además de minimizar los cambios cardiorrespiratorios que estos fármacos producen<sup>18</sup>.

En este trabajo nos propusimos como objetivo evaluar

el efecto de la combinación de DM con CK sobre el sistema cardiovascular y respiratorio en ratas. A su vez, comparar estos resultados contra la combinación XC+CK.

La XC fue el primer agonista  $\alpha$ -2 utilizado en veterinaria y combinada con CK se ha utilizado de forma clásica en anestesia animal<sup>17</sup>. Esta droga es un potente sedante, ansiolítico, analgésico no narcótico y relajante muscular<sup>19</sup>. La XC tiene efectos colaterales sobre la frecuencia cardíaca, generando bradicardia, además de una hipertensión transitoria, seguida por una hipotensión de mayor duración<sup>20</sup>. También, la XC puede causar bloqueo sinoauricular y auriculoventricular de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular y arritmia sinusal acentuada.

En una investigación anterior<sup>21</sup>, examinamos la duración y eficacia de la anestesia al emplear combinaciones de agonistas  $\alpha$ -2, XC y DM, junto con CK como agente anestésico en ratas. A través de las manifestaciones conductuales y registro de la duración y profundidad de la anestesia, determinamos que: a) los efectos del protocolo anestésico constituido por CK+DM cumplieron con la mayoría de las condiciones requeridas para lograr una anestesia general segura para su utilización en ratas; b) CK+DM es la mezcla más eficaz teniendo en cuenta que proporciona mayores intervalos de anestesia general y anestesia quirúrgica, y c) la combinación con DM disminuye la dosis necesaria de CK. En dicho trabajo, se evaluó la duración y la intensidad del estado anestésico mediante la observación de los reflejos de enderezamiento y de retirada. El periodo de anestesia general (inconsciencia) se definió como el intervalo entre la pérdida y recuperación del reflejo de enderezamiento, mientras que el periodo de anestesia quirúrgica (sin respuesta nociceptiva) se midió entre la pérdida y recuperación del reflejo de retirada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Consideraciones de los aspectos éticos y de seguridad

El protocolo experimental fue aprobado por el CICUAL de la Universidad de Morón (Acta N° 5-19/3/2018). Los animales de experimentación fueron tratados siguiendo el Código Ético desarrollado por el *Canadian Council on Animal Care* como así también de acuerdo a las normativas argentinas.

### Animales de experimentación

Se utilizaron 30 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), adultas hembras de la cepa Wistar, edad 7-9 semanas y peso entre 200 y 220 g. Los animales, clasificados como "convencionales" en términos microbiológicos, fueron adquiridos en el Bioterio de la Comisión Nacional de Energía Atómica (Centro Atómico Ezeiza, Buenos Aires, Argentina). Una vez que los animales fueron ingresados al Bioterio de la Universidad de Morón tuvieron un periodo de aclimatación durante dos semanas antes de comenzar el estudio, y fueron manipulados regularmente para habituarlos a los procedimientos futuros. Hasta cuatro ratas fueron hospedadas en jaulas de acero inoxidable (440 x 290 x 190 mm) con cama de viruta de madera (pino, blanca, sin polvo). Los animales se mantuvieron a una temperatura ambiente de 22±1 °C, con una humedad del 30 al 70 %, y bajo un ciclo de luz:oscuridad (L:O) de 12:12 (encendido de la luz a las 8:00 h), con acceso *ad libitum* al agua (corriente, sin cloro) y a un alimento balanceado para ratas (Cooperación®, extruido). La renovación del lecho de viruta se llevó a cabo tres veces por semana.

Seis grupos de cinco ratas cada uno fueron expuestos a diferentes combinaciones de XC, DM y CK, y con distintas dosis. Estos grupos fueron determinados a partir de un estudio realizado con anterioridad<sup>21</sup> y sus características se describen en la Tabla 1.

#### Tipos y administración de las drogas

El CK (KETAMINA 50®, Lab. Holliday-Scott) se administró en dos dosis de 35 y de 70 mg/kg. La XC (Rompum®, Bayer) se inyectó con dosis de 3 mg/kg. La DM (Precedex®, Hospira Inc-EUA) se inyectó con

**Tabla 1.** Tratamientos anestésicos utilizados con ensayo de dosis combinadas.

Grupo	Tratamiento	N	Combinación y dosis de drogas
1	CK35+XC3	5	Clorhidrato de ketamina (35 mg/kg) + Xilacina (3 mg/kg)
2	CK70+XC3	5	Clorhidrato de ketamina (70 mg/kg) + Xilacina (3 mg/kg)
3	CK35+DM50	5	Clorhidrato de ketamina (35 mg/kg) + Dexmedetomidina (50 µg/kg)
4	CK70+DM50	5	Clorhidrato de ketamina (70 mg/kg) + Dexmedetomidina (50 µg/kg)
5	CK35+DM100	5	Clorhidrato de ketamina (35 mg/kg) + Dexmedetomidina (100 µg/kg)
6	CK70+DM100	5	Clorhidrato de ketamina (70 mg/kg) + Dexmedetomidina (100 µg/kg)

N: número de animales ensayados. Todos los tratamientos se administraron por vía intraperitoneal

dosis de 50 y de 100 µg/kg. El peso de los animales se determinó en gramos en forma individual para el cálculo de las dosis a inyectar. Todas las drogas se administraron por vía intraperitoneal (IP).

#### Protocolo experimental

En cada grupo de ratas se inyectó la mezcla de dos drogas en una sola administración para evitar inyecciones repetidas con el objetivo de disminuir el estrés a los animales. Todos los ensayos comenzaron a la misma hora (~15 h) del día para minimizar los efectos de los ritmos circadianos sobre el metabolismo de las drogas.

Para estudiar los efectos en el tiempo de las combinaciones anestésicas, la duración y la profundidad del estado anestésico se evaluaron mediante la comprobación de los reflejos de enderezamiento (RE) y de retirada (RR). La pérdida de RR se consideró como indicativo del ingreso al plano de anestesia quirúrgica. Dicho reflejo se valoró "pellizcando" la región plantar metatarsiana de las extremidades posteriores (con una pinza plástica atraumática). A partir de los registros de pérdida de reflejos y tiempos de recuperación, se definieron cinco intervalos: de inducción (II), de anestesia general (IAG), de anestesia quirúrgica (IAQ), de recuperación (IR) y de anestesia total (IAT) (Tabla 2). Los tiempos e intervalos mencionados fueron ya utilizados por nuestro grupo con anterioridad<sup>21,22</sup>. Además de la evaluación de los efectos de los anestésicos relacionados

con el tiempo, se registraron simultáneamente el ECG y los movimientos ventilatorios. Los parámetros cardiorrespiratorios registrados y evaluados fueron: ECG bipolar, frecuencia cardíaca (FC, latidos/min) y frecuencia respiratoria (FR, respiraciones/min). Dichos parámetros se registraron durante todo el IAQ. Luego, a partir de los registros, se evaluó el ECG y los movimientos ventilatorios y se calcularon la FC y la FR promedio en periodos de 10 min.

#### Registro de la Frecuencia Cardíaca

Al momento en que cada rata ingresó al IAQ, rápidamente los animales se posicionaron en decúbito dorsal y se colocaron electrodos de acero inoxidable fijados en ambos miembros anteriores y en un miembro posterior. Para el registro del ECG, y posterior cálculo de la FC, se realizaron derivaciones bipolares y los electrodos se conectaron a un amplificador. Se fijaron valores para acondicionar la señal (FPA= 6 Hz, FPB= 40 Hz, notch= 50 Hz) y se fijó una impedancia entre electrodos <5 KΩ. Posteriormente la señal fue muestreada (frecuencia de muestreo= 200 Hz) y digitalizada para su procesamiento. Para el registro y análisis se utilizó el programa RHYTHM 10.0d (STELLATE SYSTEMS, Canadá, 1995).

#### Registro de la Frecuencia Ventilatoria

Para calcular la FR se registraron los cambios de longitud (deformación) de una banda resistiva fabricada

**Tabla 2.** Protocolo y tiempos de anestesia en ratas. Se establecieron seis tiempos y cinco intervalos de anestesia.

Tiempo	Definición	Conducta	Intervalo
T0	Tiempo de inyección	---	II= de inducción (T0-T1)
T1	Tiempo de hipnosis	Pérdida RE	IAG= de anestesia general (T1-T4)
T2	Tiempo quirúrgico	Pérdida RR	
T3	Tiempo de recuperación	Recuperación RR	IR= de recuperación (T4-T5)
T4	Tiempo de enderezamiento	Recuperación RE	
T5	Tiempo exploratorio	Deambulaci3n espontánea	IAT= de anestesia total (T1-T5)

RE, reflejo de enderezamiento, RR, reflejo de retirada

*ad hoc* con cánula de silastic rellena de grafito, conectada a un puente de Wheastone. El potencial eléctrico de salida fue acondicionado y registrado para su posterior análisis. La banda se colocó a la altura del t3rax donde se observó el movimiento ventilatorio, siendo este el que genera el cambio de longitud del transductor. Los animales ventilaron aire ambiente durante todo el procedimiento.

#### Análisis estadístico

Los resultados del efecto de las distintas combinaciones anestésicas fueron analizados a través de estadística descriptiva e inferencial, utilizando el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (nivel de significaci3n  $P < 0,05$ ) (SigmaStat for Windows 3.5, Systat Software, 2006).

## RESULTADOS

Los efectos temporales de los ensayos anestésicos mostraron los siguientes resultados (Tabla 3): a) el tratamiento CK35+XC3 indujo solo anestesia general sin ingreso al plano quirúrgico, y b) los tratamientos CK70+XC3, CK35+DM50, CK70+DM50, CK35+DM100 y CK70+DM100 indujeron anestesia general e ingreso al plano quirúrgico.

En la Tabla 3 se observa que las combinaciones anestésicas CK35+DM100, CK70+DM50 y CK70+DM100 muestran un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) del IAG en comparaci3n con las otras combinaciones anestésicas, incluyendo las que contienen XC3. A su vez, las combinaciones CK70+DM100 y CK70+DM50 poseen

**Tabla 3.** Duración de los intervalos de anestesia en ratas bajo diferentes regímenes anestésicos, con ensayo de dosis combinadas. Tiempos en minutos; media  $\pm$  D.E. Intervalo de inducción (II); duración de la anestesia general (IAG); duración de la anestesia quirúrgica (IAQ), de recuperación (IR), y duración de la anestesia total (IAT).

Grupo	Tratamiento	Intervalos de Anestesia				
		II	IAG	IAQ	IR	IAT
1	CK35+XC3	6 $\pm$ 1,7	50 $\pm$ 25,9 c	0 $\pm$ 0,0 d	9 $\pm$ 1,9 b	59 $\pm$ 25,4 b
2	CK70+XC3	4 $\pm$ 0,9	93 $\pm$ 24,3 c	34 $\pm$ 10,5 d	11 $\pm$ 2,2 b	104 $\pm$ 25,2 b
3	CK35+DM50	3 $\pm$ 1,0	82 $\pm$ 16,7 c	45 $\pm$ 30,6 d	21 $\pm$ 8,8 a	103 $\pm$ 10,8 b
4	CK70+DM50	3 $\pm$ 1,4	264 $\pm$ 24,9 a	158 $\pm$ 35,2 b	30 $\pm$ 14,2 a	294 $\pm$ 32,5 a
5	CK35+DM100	5 $\pm$ 2,3	157 $\pm$ 52,5 b	99 $\pm$ 32,0 c	23 $\pm$ 7,0 a	180 $\pm$ 60,9 a
6	CK70+DM100	4 $\pm$ 1,0	316 $\pm$ 58,8 a	269 $\pm$ 67,2 a	17 $\pm$ 6,1 a	333 $\pm$ 69,2 a

Diferentes letras en la misma columna indican diferencias significativas ( $P < 0,05$ ) entre los grupos (prueba de Kruskal-Wallis y comparación múltiple por pares -Método de Dunn-).

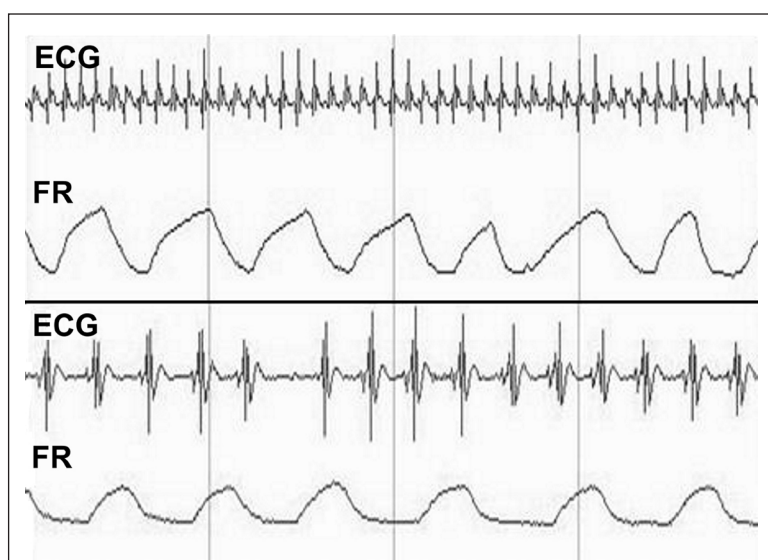
los máximos efectos anestésicos y la combinación CK35+DM100, la menor. Las combinaciones con dosis de CK70 y DM50 o DM100 ofrecieron una máxima duración de las anestesias general y quirúrgica. La relación IAQ/IAG fue mayor para el tratamiento CK70+DM100. Un análisis pormenorizado de los resultados y su respectiva discusión sobre la duración y profundidad de la anestesia en estos grupos, puede consultarse en Cogo y col.<sup>21</sup>.

En las combinaciones anestésicas que contenían DM se observó poliuria. Durante la inducción, no se observaron excitaciones ni efectos secundarios adversos. En ninguna

de las ratas se produjo la muerte durante o después de la anestesia.

#### Registros electrofisiológicos

En la Figura 1 se muestran registros de actividad cardíaca (ECG) y del patrón ventilatorio durante distintas combinaciones de anestesia. Los valores de FC y de FR de los animales al comienzo del IAQ bajo los efectos de distintas combinaciones anestésicas se muestran en la Tabla 4.



**Figura 1.** Registros representativos de ECG (registro superior) y movimientos ventilatorios (registro inferior) de ratas bajo el efecto de distintas combinaciones anestésicas. Se muestran ocho segundos de registro. Panel superior: rata bajo anestesia con clorhidrato de ketamina 70 mg/kg + xilacina 3 mg/kg (grupo CK70+XC3). Se observa en el ECG una marcada taquicardia (352 lat/min) después de 30 min desde el comienzo de la anestesia quirúrgica. También se observa un patrón irregular en la ventilación pulmonar (FR= 53 resp/min). Panel inferior: rata bajo anestesia con clorhidrato de ketamina 70 mg/kg + dexmedetomidina 50 µg/kg (grupo CK70+DM50). Se observa bradicardia (112 lat/min) y arritmias en el ECG después de 70 min desde el comienzo de la anestesia quirúrgica, con un patrón respiratorio bradipneico y regular (FR= 45 resp/min).



**Tabla 4.** Valores de frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR) de los animales al comienzo del intervalo de anestesia quirúrgica (IAQ) bajo los efectos de distintas combinaciones anestésicas, expresados como media  $\pm$  D.E. Tratamientos: ver Tabla 1.

	Tratamientos				
	CK70+XC3	CK35+DM50	CK35+DM100	CK70+DM50	CK70+DM100
N	5	5	5	5	5
FC (lat/min)	220,0 $\pm$ 12,25	210,0 $\pm$ 7,07	232,6 $\pm$ 38,97	255,0 $\pm$ 25,98	232,0 $\pm$ 19,56
FR (resp/min)	60,0 $\pm$ 3,54	80,0 $\pm$ 12,75	75,0 $\pm$ 15,00	82,6 $\pm$ 12,99	76,4 $\pm$ 9,81

### Frecuencia cardíaca

En la Figura 2 se muestra la variación de la FC en el tiempo, dentro del IAQ, relativizando los valores de lat/min considerando a la FC al inicio del intervalo como 100 %. Así, se comprueba que la actividad cardíaca disminuyó en los animales que recibieron los tratamientos CK35+DM100, CK70+DM50 y CK70+DM100, llegando a valores de FC hasta 60 % menores que los valores basales. Los valores de FC más bajos se observaron a partir de los 60 min desde el inicio de la anestesia quirúrgica en los tratamientos que contenían una dosis de 70 mg/kg de CK.

En la combinación anestésica CK35+DM50, se verificó una disminución inicial, pero luego se desarrolló una taquicardia, lo mismo con la combinación CK70+XC3, la cual fue aumentando a medida que transcurría el IAQ. Por ejemplo, en alguno de estos animales, cercano al tiempo de la recuperación del RR (final del IAQ), se registró una FC= 352 lat/min (Figura 1).

En los registros realizados con DM, en todas sus combinaciones con CK, se registraron períodos con arritmias cardíacas en el ECG (Figura 1).

### Frecuencia Respiratoria

Antes de las pruebas anestésicas, la FR registrada en reposo de las ratas (método visual) fue de 110  $\pm$  5 resp/min (N= 25), con movimientos ventilatorios regulares. En la Figura 3 se muestra la variación de la FR en el tiempo, dentro del IAQ, relativizando los valores de resp/min considerando la FR al inicio del intervalo como 100 %.

La FR se redujo notablemente después de la inducción de la anestesia quirúrgica en todos los grupos, con excepción del grupo CK70+XC3 (Figura 3), llegando la bradipnea a valores de FR hasta 50 % menores comparados con los valores basales. En la combinación anestésica CK35+DM50, se verificó una disminución inicial, pero volvió rápidamente a los valores basales. Los valores de FR más bajos se registraron a partir de los 80 min después de la anestesia quirúrgica en los grupos CK70+DM50 y CK70+DM100. Luego de 10 min de la anestesia quirúrgica, las ratas CK70+XC3 se observó una FR más alta en comparación con los otros grupos. En todas las combinaciones anestésicas se observa una clara tendencia de la FR a volver a los valores basales hacia el final del IAQ.

En los ensayos realizados con DM100 se registraron períodos de apnea en algunos animales, que se prolongaron por 3 a 4 segundos.

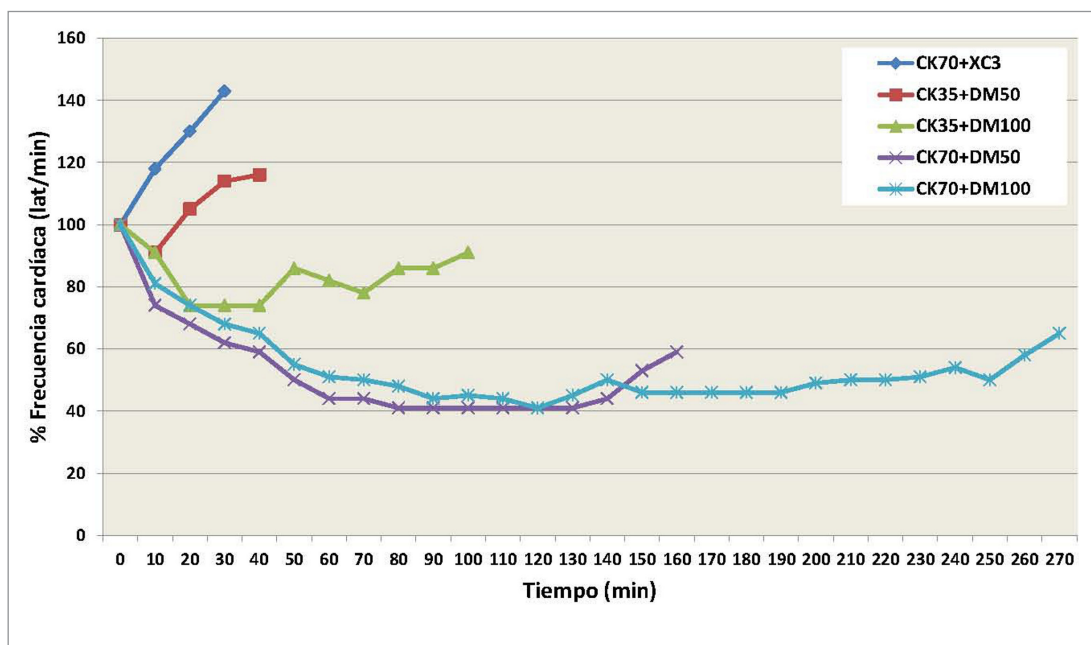
### DISCUSIÓN

El uso de agonistas  $\alpha$ -2 combinados con otras drogas anestésicas no es algo nuevo. La combinación CK+XC ha sido ampliamente utilizada para inducir anestesia en ratas. Cuando el CK se combina con XC, esta combinación anestésica se considera el agente de elección para la anestesia inyectable para roedores y otros animales. La popularidad de la mezcla CK+XC se debe principalmente a que produce un inicio rápido de la anestesia con aceptables propiedades analgésicas, relajación muscular y desconexión con el medio. Aunque esta combinación proporciona una anestesia relativamente segura, ha demostrado ciertas dificultades<sup>23</sup>.

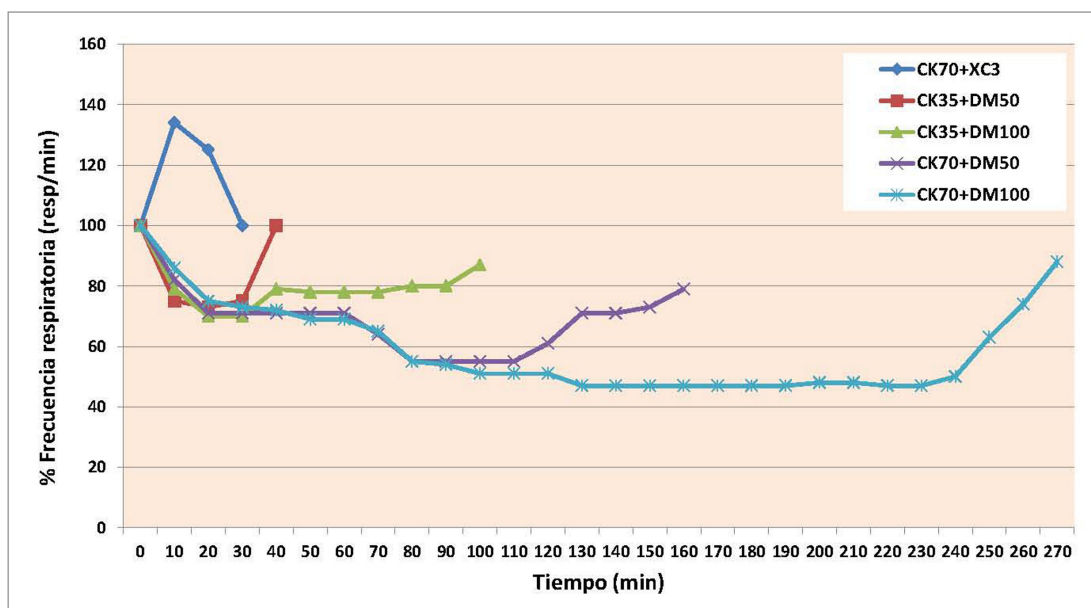
De tal forma, las investigaciones se encaminaron a desarrollar agonistas  $\alpha$ -2 de mejor calidad, que proporcionen, de forma dependiente de la dosis, sedación, analgesia y relajación muscular. En este sentido, la DM se está popularizando cada vez más.

Los fármacos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos no solo producen efectos clínicos deseables, sino también producen una serie de efectos asociados indeseables que se deben tener en cuenta a la hora de su administración. Entre los efectos fisiológicos, tanto la DM como la XC, dejando de lado aquellos relacionados con el SNC, ocurren a nivel de los sistemas cardiovascular y respiratorio<sup>24</sup>; estos efectos se asocian a una disminución en la actividad simpática y un aumento del tono parasimpático a nivel central<sup>25</sup>. Maze y Tranquilli<sup>26</sup> indican que posterior a la administración endovenosa de XC se produce bradicardia y un corto período de hipertensión, seguido por una prolongada hipotensión. A nivel respiratorio, la estimulación de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos localizados en el SNC induce depresión respiratoria<sup>27</sup>, con una marcada disminución en la FR. Dittmar y col.<sup>28</sup> reportaron depresión cardiovascular y respiratoria significativa en animales anestesiados con CK+XC.

El objetivo del presente estudio fue evaluar combinaciones anestésicas del CK con dos agonistas  $\alpha$ -2. En medicina veterinaria, el CK es uno de los agentes anestésicos más utilizados en todas las especies animales. También ejerce efectos adversos en roedores, como depresión respiratoria a dosis altas, aumento de las secreciones salivales, relajación muscular deficiente, tiempo de inducción prolongado y anestesia general muy corta<sup>23,28</sup>. Este fármaco es seleccionado como anestésico con dosis que oscilan



**Figura 2.** Frecuencia cardíaca (lat/min) vs tiempo (minutos) durante distintos tratamientos anestésicos en ratas. El registro basal ( $t=0$  min) de la FC fue obtenido al inicio del intervalo de anestesia quirúrgica (IAQ), el cual fue considerado como 100%. Tratamientos: ver Tabla 1.



**Figura 3.** Frecuencia respiratoria (resp/min) vs tiempo (minutos) durante distintos tratamientos anestésicos en ratas. El registro basal ( $t=0$  min) de la FR fue obtenido al inicio del intervalo de anestesia quirúrgica (IAQ), el cual fue considerado como 100%. Tratamientos: ver Tabla 1.

entre 35 y 70 mg/kg IP, ya que en ratas la dosis puede variar entre 30 y 200 mg/kg y puede administrarse por distintas vías<sup>17,23,29</sup>. El CK solo no es un buen anestésico, y generalmente se combina con otras drogas<sup>17,30,31</sup>.

Al ensayar diversas combinaciones, nuestros hallazgos respaldan que la combinación de DM con CK presenta cualidades anestésicas superiores en comparación con la combinación de XC y CK, lo que se traduce en una potenciación del efecto analgésico (mayor duración del

IAQ). Esto se explicaría a partir del valor de la relación de selectividad  $\alpha_2/\alpha_1$ , siendo la de la XC de 160/1, y en la DM de 1.620/1<sup>3,32</sup>. Esta mayor afinidad de la DM sobre los receptores hace que las combinaciones anestésicas con esta droga depriman con mayor intensidad al SNC y posean, proporcionalmente, un IAQ más prolongado<sup>21</sup>.

Estudios previos han demostrado variabilidad dosis-dependiente en el grado de alteraciones cardiovasculares y respiratorias durante la anestesia con combinaciones

de CK+XC o CK+DM<sup>33</sup>.

En particular, en cuanto a la actividad cardíaca, Redfors y col.<sup>29</sup> utilizando una combinación CK+XC (30/5 mg/kg), observaron una FC disminuida durante la anestesia, al igual que Molina y col.<sup>34</sup>, en ratas, utilizando una combinación de CK+XC (75/2,5 mg/kg). Sin embargo, en nuestro estudio registramos un aumento en la FC durante el IAQ con la combinación CK+XC (70/3 mg/kg), que muy probablemente se deba a los efectos cardioestimulantes del CK<sup>12,35</sup>. Wellington y col.<sup>31</sup> también registraron el mismo efecto, en ratas, utilizando CK+XC (100/10 mg/kg). Se ha informado que el efecto de las combinaciones de CK+XC depende de las dosis de cada uno de dichos fármacos<sup>30,36</sup>.

Las combinaciones anestésicas con DM conducen a una disminución de la FC. Wellington y col.<sup>31</sup> han reportado dicho efecto en ratas, utilizando CK+DM (75/1 mg/kg) y Molina y col.<sup>34</sup>, también en dicha especie, con la combinación CK+medetomidina (75/0,5 mg/kg). En nuestro caso, con las combinaciones CK+DM (70/0,05 mg/kg y 70/0,1 mg/kg) registramos una bradicardia manifiesta, disminuyendo hasta un 60 % la FC durante el IAQ. Con la combinación CK+DM (35/0,05 mg/kg) la FC al inicio del IAQ disminuyó, y luego aumentó.

Se ha demostrado que la administración de combinaciones anestésicas que contienen DM conduce a reducciones en el flujo adrenérgico central, eliminando así los efectos cardioestimuladores del CK y dando lugar a una bradicardia inducida por DM<sup>35,37</sup>. En cambio, la XC no produciría una neutralización completa de los efectos cardioestimulantes provocados por el CK. Pero esta explicación sobre el efecto de la DM como generadora de bradicardia no explicaría nuestros resultados, ya que la mayor bradicardia llega con las dosis mayores de CK, independientemente de la dosis de DM con la que se combina. Nuestros resultados se ajustan más a la explicación de que la bradicardia registrada puede ser una respuesta compensatoria como consecuencia de la acción de los barorreceptores sensando el aumento en la presión arterial provocada por el CK y, probablemente, por la DM<sup>7</sup>. Esta es una cuestión aún por dilucidarse.

Por otro lado, el análisis electrocardiográfico resultante tras la aplicación de un agonista  $\alpha$ -2, en especial la DM, reveló en nuestro estudio la presencia de arritmia sinusal como la alteración más conspicua del ritmo cardíaco. Esto coincide con otros autores, quienes además registraron prolongación del segmento Q-T y bloqueos A-V<sup>7,38</sup>.

Con respecto a la FR, en nuestro caso también se observó un aumento de los movimientos ventilatorios en la combinación CK+XC (70/3 mg/kg), coincidiendo con Molina y col.<sup>34</sup>, quienes registran un aumento de la FR en ratas con CK+XC (75/2,5 mg/kg). En cambio, Wellington y col.<sup>31</sup> registran una disminución con relación a los valores basales en la combinación CK+XC, aunque, estos autores utilizan dosis anestésicas mayores a las nuestras (100/10 mg/kg).

Por otro lado, Molina y col.<sup>34</sup> registran una disminución de la FR con la combinación CK+medetomidina (75/0,5 mg/kg). En nuestro caso, con las combinaciones de CK+DM (35/0,1; 70/0,05 o 70/0,1 mg/kg) la bradipnea registrada llegó a un 50 % del valor basal, durante el IAQ. Granholm y col.<sup>8</sup>, en perros, observó una marcada reducción de la FR respecto a los valores basales tras la administración de DM y medetomidina, manteniendo dicha depresión respiratoria durante 180 min. La DM conduce a una FR disminuida que puede explicarse como consecuencia de su conocida depresión de la actividad neuronal, a nivel presináptico, en los circuitos

neurales de la formación reticular.

Al momento de comparar los efectos más profundos que producen las combinaciones con DM sobre la función cardíaca y respiratoria, hay que tener en cuenta el mecanismo de acción de la DM y la XC. Este se basa en producir una depresión del SNC mediante estimulación de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos tanto a nivel central como periférico, reduciendo la liberación de noradrenalina, lo que resulta en una disminución de las salidas simpáticas del SNC y una disminución de las catecolaminas circulantes<sup>39</sup>. Como ya se mencionó, la DM es altamente receptor selectivo  $\alpha_2/\alpha_1$ , con una relación de selectividad 10 veces mayor que la XC<sup>3,32</sup>.

Además de una FR más deprimida, los agonistas- $\alpha_2$  conducen a una disminución de la saturación de la hemoglobina por el O<sub>2</sub> en ratas<sup>31,34</sup>. Kästner y col.<sup>40</sup> evidenciaron que los agonistas  $\alpha$ -2 en caballos, perros y gatos producían depresión respiratoria, seguida de la reducción de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y un incremento en la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>). En consecuencia, podría ser apropiado incorporar oxígeno como suplemento al aire ambiente que los animales respiran durante el IAG. Una limitación de nuestra investigación fue la omisión de oximetría, una herramienta necesaria para evaluar las modificaciones en la oxigenación de los animales.

La poliuria observada en las ratas que reciben XC o DM, no cuantificada en nuestro estudio, se puede explicar por un efecto diurético debido a la inhibición de la secreción de la hormona antidiurética<sup>3</sup> y al efecto diurético osmótico de la hiperglucemia inducida por agentes agonistas  $\alpha$ -2<sup>9</sup>. La estimulación de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos localizados en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provoca al disminuir la secreción de insulina. Los agentes agonistas  $\alpha$ -2 no se recomiendan en animales deshidratados o hipovolémicos.

## CONCLUSIONES

En clínica veterinaria y en investigación se ha utilizado a la XC durante mucho tiempo para inducir la analgesia y la sedación en animales, y gran parte del conocimiento que se tiene hoy, se obtuvo a partir de esa aplicación. En estos años, fue notorio que la anestesia completa es posible usando agonistas  $\alpha$ -2 nuevos y más potentes, como la DM.

Al evaluar los cambios cardiorrespiratorios bajo diferentes combinaciones de agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos con CK, se puede concluir que:

- La combinación CK35+DM100, aplicando una baja dosis de CK, asegura una anestesia quirúrgica de alrededor de 100 min, con una depresión de parámetros cardiorrespiratorios leve.
- En todas las combinaciones anestésicas se observa una clara tendencia a una disminución de la FR para luego volver a valores basales al final del IAQ, hecho que no se observó con la FC, en donde seguían predominando valores bradycárdicos comparados con el valor basal.

Todos estos resultados indican que las combinaciones anestésicas con DM causan reducciones importantes en parámetros fisiológicos, como FC y FR, por lo que justifican una monitorización anestésica cuidadosa durante los procedimientos.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer las colaboraciones del Dr. Omar Iodice por su asesoramiento y al alumno de



grado Fabricio Frisina por su participación en el desarrollo de los experimentos. Parte de esta investigación fue financiada con fondos de la Fundación Universidad de Morón a través del subsidio Código PICT/18-00-CC-001.

### Difusión previa

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en: Cogo Pagella J, MF Rodríguez, MR

López and CO Cervino. Anesthetic effects in rats: interaction alpha-2 agonists with ketamine hydrochloride. Reunión Anual organizada por la Sociedad Argentina de Fisiología –SAFIS–. 10 al 11 de Noviembre de 2019. Rosario, Argentina.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Flores E, Cattaneo G. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. II.- Anestésicos inyectables. Monografías Med Vet 2001;21:40-54.
- Belda E, Laredo FG, Escobar M, y col. Agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. AN VET (MURCIA) 2005;21:23-33.
- Fernández Moreno L, Luque Gómez M, San Andrés MI. Dexmedetomidina y otros agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos en veterinaria. Panorama Actual del Medicamento 2007;31(306):918-925.
- Cabrejo Saavedra CA. Dexmedetomidina. REDVET 2011;12(6):1-11.
- Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: rol actual en anestesia y cuidados intensivos. Rev Bras Anesthesiol 2012;62(1):118-133.
- Carrillo-Torres O, Pliego-Sánchez MG, Gallegos-Allier MM y col. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. Rev Mexican Anestesiología 2014;37(1):27-34.
- Lin GY, Rohhen JH, Murrel JC y col. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. Vet Anaesth Analg 2008;35:141-153.
- Granhölm M, McKusick BC, Westerholm F y col. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. Vet Anaesth Analg 2006;33:214-223.
- Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. AANA J 2008;76:335-339.
- Scheinin M, Schwinn D. The locus coeruleus: site of hypnotic actions of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists? Anesthesiology 1992;76:873-875.
- Alvaides RK, Neto FJ, Aguiar AJ y col. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. Vet Rec 2008;162:852-856.
- Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook. Hoboken (NJ), USA: Wiley and Sons; 2011.
- Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. Pharmacol. Rep 2021;73:323-345. doi. org/10.1007/s43440-021-00232-4
- Sleigh J, Harvey M, Voss L y col. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. Trends Anaesth Crit Care 2014;4(2):76-81.
- Short B, Fong J, Galvez V y col. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. Lancet Psychiatry 2018;5(1):65-78. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9
- Buitrago S, Martin TE, Tetens-Woodring J y col. Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/c mice. J Am Assoc Lab Anim Sci 2008; 47:11-17.
- Flecknell P (ed.). Laboratory Animal Anaesthesia. 4th ed. Oxford, Reino Unido: Academic Press; 2015.
- Dyson, DH. Perioperative pain management in veterinary patients. Vet Clin Small Anim 2008;38:1309-1327.
- Paddleford RR. Preanesthetic Agents. En: Paddleford RR, editor. Manual of small Animal Anesthesia. Filadelfia: WB Saunders; 1999, p 12-31.
- Laforé Antón E. Evaluación de la anestesia inducida usando como preanestésico Clorhidrato de xilacina (Dormi-xyl 2) más Clorhidrato de ketamina (Ket-A-100) en caninos. Agrovetmarket (En línea), 2004; 2-6:1-8. (consultado 5 de junio 2021). Disponible en: <https://www.agrovetmarket.com/public/pdf/anestésicos/Dormi-xyl.pdf>
- Cogo Pagella, J, Rodríguez, MF, López, MR, Cervino, CO. Estudio comparativo de la anestesia inducida por agonistas- $\alpha_2$  combinados con ketamina en ratas. Rev Arg Anest 2022;79:11-19.
- Bello N, Cogo Pagella J, Iodice O, Cervino CO. Efectos de la combinación melatonina con clorhidrato de ketamina sobre regímenes estándar de anestesia en ratas. Rev Arg Anest 2018;76:75-84.
- Struck MB, Andrutis KA, Ramirez HE, Battles A. Effect of a short-term fast on ketamine–xylazine anesthesia in rats. J Am Assoc Lab Anim Sci 2011;50:344-348.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1996.
- Cullen LK, Raffae MR, Randall DA y col. Assessment of the respiratory actions of intramuscular morphine in conscious dogs. Res Vet Sci 1999;67:141-148.
- Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 1991;74:581-605.
- Gomez-Villamandos RJ, Palacios C, Benítez A y col. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. J Vet Pharmacol Therap 2006;29:157-163.
- Dittmar MS, Fehm N, Vatankhah B y col. Ketamine–xylazine anesthesia for radiologic imaging of neurologically impaired rats: dose response, respiratory depression, and management complications. Comp Med 2004;54:652-655.
- Redfors B, Shao Y, Omerovic E. Influence of anesthetic agent, depth of anesthesia and body temperature on cardiovascular functional parameters in the rat. Lab Anim. 2014;48:6-14.
- Arras M, Autenrie, P, Rettich A y col. Optimization of intraperitoneal injection anaesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anaesthesia depth. Comp Med 2001;51:443-456.
- Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of ketamine–xylazine and ketamine-dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. J Am Assoc Lab Anim Sci 2013;52:481-487.
- Ko JC, Raffae MR, Tomohito I y col. Making the switch from medetomidine to dexmedetomidine. Compend Contin Educ

- Vet Pract 2009;31:1-16.
33. Saha DC, Saha AC, Malik G y col. Comparison of cardiovascular effects of tiletamine—zolazepam, pentobarbital, and ketamine—xylazine in male rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007;46:74-80.
  34. Molina AM, Moyano MR, Serrano-Rodriguez JM y col. Analyses of anaesthesia with ketamine combined with different sedatives in rats. *Veterinarni Medicina* 2015;60(7):368-375 doi: 10.17221/8384-VETMED
  35. Levänen J, Mäkelä ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995;82:1117-1125.
  36. Kawai S, Takagi Y, Kaneko S y col. Effect of three types of mixed anesthetic agents alternate to ketamine in mice. *Exp Anim* 2011;60:481-487.
  37. Gunduz M, Sakalli S, Gunes Y y col. Comparison of effects of ketamine, ketamine–dexmedetomidine, and ketamine–midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:220-224.
  38. Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC y col. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 2008;35(1):1-12.
  39. Muir WW, Hubell JA, Skarda RT, Bednarski RM. *Manual de Anestesia Veterinaria*. 2° ed. Madrid: Mosby; 2001.
  40. Kästner SBR, Von Rechenberg B, Keller K, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic in domestic sheep. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2001;48(4):231-241. doi: 10.1046/j.1439-0442.2001.00354.x.



Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons. Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>