

Uso de la cepa FVB de ratones para la evaluación clínico-experimental de Ketamina (IP) asociada a fenotiacínicos, benzodiacepinas y α_2 -agonistas (Using the FVB strain of mice for the evaluation of clinical and experimental ketamine (IP) associated with phenothiazines, benzodiazepines and α_2 -agonists)

Molina López, Ana M^a; Moyano Salvago, M^a Rosario; Moreno Barrientos, Sergio; Lora Benítez, Antonio J; Barasona García-Arévalo, Jose A; Serrano Caballero, Juan Manuel

Dpto. Farmacología, Toxicología, y Medicina legal y Forense.
Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

e-mail: ft1secaj@uco.es

Resumen

El objetivo de este trabajo ha consistido en evaluar el estado fisiológico de los animales mediante el control de las frecuencias respiratoria y cardiaca así como la tasa de saturación de oxígeno durante la anestesia con ketamina asociada a otros fármacos. Para ello hemos utilizado 40 ratones FVB consanguíneos (20 machos y 20 hembras) de 11 semanas de edad, a los que se les administró por vía intraperitoneal ketamina asociada a un depresor del sistema nervioso central: acepromazina, diazepam, medetomidina, midazolam o xilazina. Obtuvimos resultados que difirieron mucho entre sexos, concluyendo que en machos los mejores resultados obtenidos fueron con la asociación a los α_2 -agonistas, mientras que en las hembras, al menos a las dosis empleadas, no pudimos afirmar que ninguna de las asociaciones fuese óptima.

Palabras Clave: ratones | anestesia | ketamina | acepromazina | diazepam | medetomidina | midazolam | xilazina

Abstract

The aim of this work has been to evaluate the physiological status of animals by controlling the respiratory rate and heart rate and oxygen saturation during anesthesia with ketamine in combination with other drugs. We have used 40 consanguine FVB mice (20 males and 20 females) from 11 weeks of age, who were administered intraperitoneally with a ketamine-associated central nervous system depressant:

acepromazina, diazepam, medetomidine, midazolam or xylazine. We

obtained results that differed greatly between the sexes, in males, concluding that the best results were obtained with the association of α 2-agonists, while in females, at least at the doses employed, did not say that none of the associations were optimal.

Keywords: mice | anaesthesia | ketamine | acepromazine | diazepam | medetomidine | midazolam | xylazine

Introducción

Debido a razones éticas y humanitarias debe evitarse el dolor y sufrimiento de los animales de laboratorio. Por esta razón, se recomienda frecuentemente el uso de anestésicos (Molina y col., 2008). Durante la anestesia se producen, generalmente modificaciones fisiológicas a nivel cardiocirculatorio y respiratorio, entre otros. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo ha consistido en evaluar el estado fisiológico de los animales mediante el control de las frecuencias respiratoria y cardiaca así como la tasa de saturación de oxígeno durante la anestesia con ketamina asociada a otros fármacos.

Material y Método

Se utilizaron 40 ratones FVB consanguíneos (20 machos y 20 hembras) de 11 semanas de edad, a los que se les administró por vía intraperitoneal ketamina (100 mg/kg p.v.) asociada a uno de los depresores del sistema nervioso central: acepromazina (5 mg/kg p.v.), diazepam (5 mg/kg p.v.), medetomidina (1 mg/p.v.), midazolam (5 mg/kg p.v.) o xilazina (10 mg/kg p.v.) (Peña, 2007).

Se tomó el momento de la administración de la asociación anestésica como tiempo de inicio registrándose la aparición de hipnosis y despertar. Se controlaron la frecuencia respiratoria, por conteo de los movimientos respiratorios, y la frecuencia cardiaca y la oximetría, empleando un pulsioxímetro (Figura 1) a intervalos regulares de tiempo mientras los animales estaban en hipnosis.



Figura 1. Monitorización de los ratones durante la anestesia

Resultados y Discusión

Las asociaciones de ketamina con los restantes fármacos que hemos empleado en este estudio son muy frecuentes para inducir anestesia en animales de laboratorio (Arras y col., 2001; Flecknell, 2003).

Desde el punto de vista de la inducción anestésica, la hipnosis más temprana se produjo tanto en hembras como en machos con la asociación con diazepam, hecho que coincide con los resultados obtenidos en ratones Swiss y señalado por Peña, 2007.

La frecuencia respiratoria (Figura 2) mostró una tendencia al descenso en los machos a lo largo del tiempo con todos los protocolos excepto con la asociación con diazepam, que mostró un aumento en el último control. En el caso de las hembras las respuestas fueron más heterogéneas. Así, sólo se pudieron realizar los dos primeros controles para las asociaciones de ketamina con acepromazina, diazepam y midazolam, mientras que en la asociación con xilazina se produjo un aumento en el segundo control para descender en los siguientes y con un descenso más o menos generalizado para la asociación con medetomidina. Esta última asociación muestra una tendencia similar en ambos sexos, pero en el caso de las hembras los valores son significativamente más bajos.

Los resultados observados en los machos se asemejan a lo señalado en un estudio previo llevado a cabo en nuestro departamento (Serrano y col., 2007), en el que se utilizaron las mismas asociaciones y dosis pero en una cepa de ratones no consanguíneas (Swiss). Por el contrario, en el caso de las hembras las diferencias entre ambos estudios son manifiestas, ya que en el caso de las hembras no consanguíneas se mantuvieron, de forma similar a los machos.

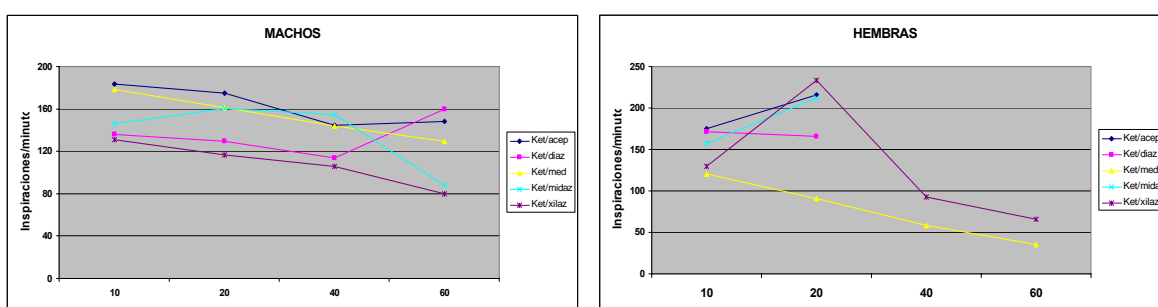


Figura 2. Frecuencia respiratoria durante la anestesia

Es destacable señalar que en el caso del estudio que nos ocupa, los ratones FVB presentan una variación importante en lo que a respiración se refiere entre sexos, pero si bien los α_2 -agonistas (xilazina y medetomidina) son diferentes entre ellos y entre sexos, la tendencia final es al descenso y producen valores menores de 100 respiraciones minuto

en el último control, algo que en ningún caso se había observado en el anterior estudio.

En ambos sexos la frecuencia cardíaca medida por el pulso (Figura 3) fue bastante irregular salvo con la asociación con xilazina con la que se mantuvo más regular y cuyos valores medios oscilaron entre $376,56 \pm 123,76$ y $278,30 \pm 27,11$ ppm en machos y entre $294,75 \pm 19,13$ y $266,33 \pm 62,26$ en hembras. Esta mayor regularidad es coincidente con lo observado en un estudio previo con ratones no consanguíneos (Serrano y col., 2007), hecho que también se amplía al otro α_2 -agonista. Por el contrario, la irregularidad con las restantes asociaciones es muy manifiesta en todos los casos.

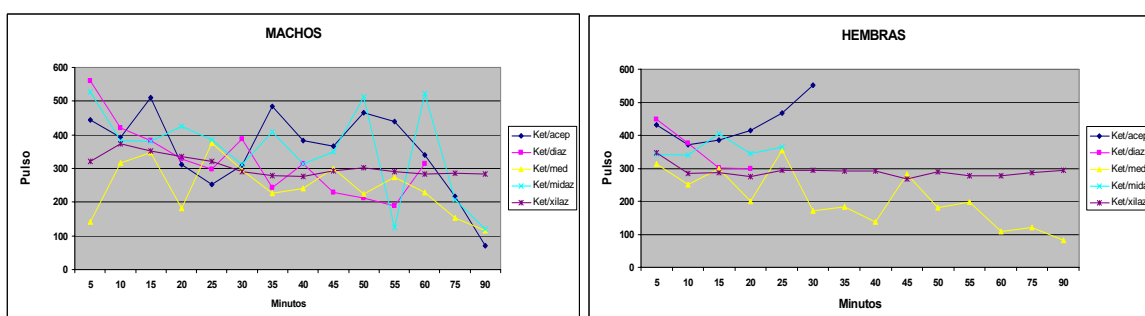


Figura 3. Frecuencia cardíaca durante la anestesia

La saturación de oxígeno (Figura 4) en los machos osciló del 60-100% siendo los valores más bajos los marcados en los primeros tiempos valorados por la medetomidina mientras que en las hembras osciló del 80-100% siendo de la misma forma los valores más bajos los presentados por la medetomidina a los 10 minutos, coincidiendo esto con lo observado por otras investigaciones (Peña, 2007; Serrano y col., 2007)

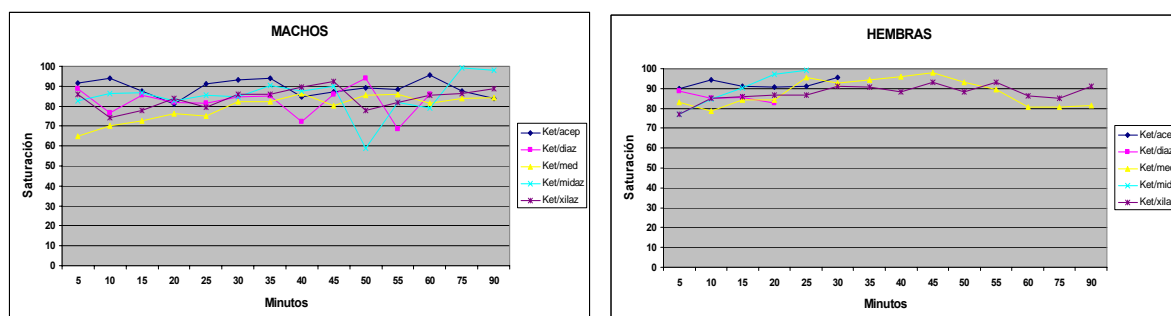


Figura 4. Saturación de oxígeno durante la anestesia

Los animales se despertaron antes con las asociaciones con las benzodiazepinas y más tardíamente con los α_2 -agonistas coincidiendo esto con lo observado por Peña en 2007, que administró las mismas asociaciones anestésicas a las mismas concentraciones aunque a otra cepa de ratones (Swiss OF-1, no consanguíneos) y los animales despertaron antes con midazolam, aunque en el caso de las hembras FVB

anestesiadas con benzodiazepinas la anestesia fue mucho menor, permaneciendo sólo 20 minutos bajo hipnosis .

Conclusión

Tras la valoración global de nuestros resultados concluimos que la asociación con la que se obtienen unos mejores resultados, en relación a los parámetros de frecuencia respiratoria, cardíaca y tasa de oxígeno, ha sido la de la ketamina con xilazina y en menor grado con la medetomidina. Las restantes asociaciones no son evaluables ya que, sobre todo en hembras, no producen ni siquiera una hipnosis adecuada.

Bibliografía

- Arras, M., Autenried, P., Rettich, A., Spaeni, D., Rulicke, T. Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects, and anesthesia depth. *Comp Med*, 2001, vol. 51, nº5, p. 443-456.
- Flecknell, P. Anesthesia in rodents and rabbits. En: McKelvey D and Hollingshead K. (dir.) *Veterinary anesthesia and analgesia*. 3rd ed. Missouri (USA): Mosby, 2003, pp. 350-384. ISBN 0-323-01988-9
- Molina, A.M., Moyano, M.R., Peña, F.J., Lora, A.J., Moreno, S., Serrano, J.M. Depresores del Sistema Nervioso Central y anestesia en roedores de experimentación. *Recvet*, 2008, vol. 3, nº 9, p. 1-17
- Peña, F.J. Anestesia con ciclohexilaminas en animales de laboratorio. Estudio comparado de varias asociaciones anestésicas. Tesina de Licenciatura, Facultad de Veterinaria: Universidad de Córdoba. 2007: 1-87
- Serrano JM, Molina AM, Peña FJ, Fernández R, Lora AJ, Rubio MD, Moyano MR. Respiratory rate, heart rate and oximetry alteration due to the use of ketamine in association with different depressors. *Acta Physiologica*, 2007, vol.190, nº 655, p. 93-94

REDVET: 2009 Vol. 10, Nº 3

Trabajo Ref. 0300922_RED VET presentado en el XIII Congreso Internacional de la Sociedad Española de Medicina Interna Veterinaria, celebrado en Cáceres (España) los días 21 y 22 de noviembre de 2008 y adaptado para su publicación en REDVET el 15.03.09 según lo establecido en el Convenio de Colaboración Científica firmado en noviembre de 2008 entre SEMIV y Veterinaria.org

Este trabajo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030309.html>
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030309/030922.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con [Veterinaria.org®](http://www.veterinaria.org)
<http://www.veterinaria.org> y con REDVET® - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> -
<http://revista.veterinaria.org>