

## Descripción anestesiológica del efecto de un protocolo en base a una asociación de tiletamina-zolazepam, incluyendo como preanestésico el butorfanol en el conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*)

ESTEFANÍA FLORES P., M.V., MATÍAS MELGOZA S., M.V., GINO CATTANEO U., M.V., ANDRÉS BASTÍAS P., M.V., DENISE GRIMAU C., M.V. y ANGÉLICA MORALES M., M.V., M.S.

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

### ABSTRACT

#### ANESTHETIC DESCRIPTION A PROTOCOL BASED IN A TILETAMINE-ZOLAZEPAM ASOCIATION, INCLUDING BUTORPHANOL AS PREANESTHETIC IN DOMESTIC RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*)

The effects of the anaesthetic protocol, based on a premedication with atropine and butorphanol (Torbugesic®) and the anesthetic induction with a Tiletamine-Zolazepam asociation, were studied in 27 healthy adults rabbits. Each animal was premedicated with 0.04 mg/kg b.w. atropine, to counteract the vagal effects derivated from general anesthesia and 0.5 mg/kg butorphanol to provide analgesia. After each drug administration, the physiologic parameter measure was registered. The induction was done with a Tiletamine-Zolazepam asociation, and was determined by the lost of both, the straight head and the righting reflex. The heart rate, respiratory rate and arterial blood pressure were determined and registered every 5 minutes, the body temperature was controlled every 15 minutes, every measurement was done until the moment of recovery of the both previously mentioned reflex. The average dose of Tiletamina-zolazepam injected to achieve the induction anesthetic state, the time it takes the administration of that asociattion dose, the resultant surgical anesthetic period in minutes, the post anesthetic motor depression time, and total anesthesia time, were also determined and recorded. The average i.v. dose induction of Tiletamine-Zolazepam asociation was 9,08 mg/kg of body weigh, injected in a average time of 18,5 seconds, providing a surgical anesthetic period of 17,4 minutes followed by a post anesthetic motor depression period of 20,6 minutes, resulting in a total anesthesia time of 37 minutes. The changes in the physiological parameters, under the effects of this protocol, remains in the normal physiological ranges described for the specie, demonstrating the safety of this pharmacological association.

**Key words:** Anesthesiology, Rabbit, Butorfanol, Tiletamina-Zolazepam.

## RESUMEN

Se estudiaron los efectos de un protocolo anestésico basado en una premedicación con atropina y butorfanol, e inducción con tiletamina-zolazepam en 27 conejos adultos y sanos. Los animales fueron premedicados con atropina en una dosis de 0,04 mg/kg para contrarrestar los efectos de predominio vagal derivados de la anestesia y butorfanol en dosis de 0,5 mg/kg, para proveer analgesia durante el procedimiento. Posterior a la aplicación de cada uno de los fármacos se midieron las variables fisiológicas. La inducción con tiletamina-zolazepam se realizó hasta observar la pérdida del reflejo de cabeza erguida y estación. Se midieron cada 5 minutos la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial, y cada 15 minutos la temperatura corporal, hasta la recuperación de los reflejos anteriormente descritos. Se registró además, la dosis de tiletamina-zolazepam necesaria para la inducción, el tiempo empleado en la administración del fármaco, el tiempo de anestesia quirúrgica, el tiempo de depresión motora pos anestésica y el tiempo de anestesia total. En el conejo doméstico la dosis promedio de inducción endovenosa de la asociación de tiletamina-zolazepam fue de 9,06 mg/kg, administrado en un tiempo promedio de 18,52 segundos, proporcionando un período de anestesia quirúrgica de 17,40 minutos, con un período de depresión pos anestésica de 20,59 minutos promedio y un tiempo de anestesia total de 37,0 minutos. Los cambios en las variables fisiológicas, bajo la acción del protocolo estudiado, se mantienen dentro de los rangos fisiológicos normales para la especie, lo que demuestra la seguridad anestésica de esta asociación farmacológica.

**Palabras clave:** Tiletamina - zolazepam, butorfanol, anestesia conejo.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de los objetivos de la preanestesia, se busca proveer analgesia, sobre todo en procedimientos dolorosos, ya que de esta manera, se disminuyen considerablemente las cantidades de anestésicos necesarios para proveer un plano anestésico adecuado, con lo que se conforman protocolos anestésicos más seguros.

Dentro del grupo de fármacos analgésicos utilizados en la preanestesia, los fármacos opioides ocupan un lugar fundamental. El tartrato de butorfanol, es un opioide sintético de potencia 3 a 5 veces mayor a la morfina, con efectos  $\mu$  ( $\mu$ ) y  $\kappa$  ( $\kappa$ ), caracterizándose por ser un depresor respiratorio dosis dependiente, con efectos depresores mínimos a nivel cardiovascular. En el hígado se degrada a metabolitos que son eliminados principalmente por vía renal (Flores y Cattaneo, 2000) y en menor medida a través de la bilis, siendo eliminada posteriormente con las heces (Plumb, 1999). La dosis recomendada en la literatura para el conejo varía desde 0,1 a 0,5 mg/kg, por vía endovenosa y 0,4 mg/kg, por vía intramuscular o subcutánea (Carpenter *et al.*, 2001).

La asociación Tiletamina-Zolazepam, esta compuesta por un anestésico disociativo unido a

una benzodiacepina. Debido a que la Tiletamina provoca clono muscular, rigidez y movimientos convulsivos, se asocia al Zolazepam, para antagonizar estos efectos. Además de prevenir estas complicaciones, el Zolazepam logra un efecto de relajación muscular, tranquilización y promueve una recuperación mas suave y libre de excitación (Sumano y Ocampo, 1998).

La Tiletamina se distribuye en todos los tejidos corporales, se metaboliza a nivel hepático a metabolitos activos e inactivos y parte se elimina por vía renal en forma de droga no metabolizada, lo que reduce su conveniencia en pacientes con alteraciones hepáticas y renales (Flores y Cattaneo 2001). Presenta un amplio margen de seguridad, la inducción anestésica es rápida y libre de excitación, al igual que la recuperación (Thurmon *et al.*, 1999). La inyección muscular produce un rápida inmovilización, manifestando su efecto dos a tres minutos posterior a su aplicación en todas las especies (Hall y Taylor, 1994). La frecuencia respiratoria disminuye y se produce un patrón apneustico. (Thurmon *et al.*, 1999). Esta contraindicado en animales que presentan enfermedad pancreática, cardíaca severa y pulmonar. Los pacientes con enfermedad renal pueden tener periodos prolongados de recuperación. Puede atravesar la barrera placentaria,

produciendo depresión respiratoria en fetos. El rango de dosis comunicada para el conejo es de 5 a 25 mg/kg (Hillyer y Quesemerry, 1997).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1.- Material Biológico

Se utilizaron 27 conejos machos y hembras jóvenes clínicamente sanos, de un peso corporal de entre 2 a 4 kilos.

### 2.- Material Anestesiológico

El protocolo en ensayo incluyó: Sulfato de atropina, ampollas 1 ml (1/ 1.000); Butorfanol (Torbugesic); Tiletamina-Zolazepam (Telazol, laboratorio Fort Dodge) frasco ampolla de solución al 5; ampollas de agua bidestilada y suero fisiológico. Para su administración se utilizó: equipo de infusión pediátrico, mariposas de 25 G; jeringas desechables de 1 y 10 ml. Los equipos de monitoreo usados fueron: Fonendoscopio Litmann; Termómetro Digital Philips; medidor de presión arterial ultrasónico doppler transcutáneo U.F. Model Bol-b Park Medica Electrónico D. Los datos obtenidos se registraron en una ficha de anestesia.

## MÉTODOS

### 1.- Procedimiento experimental y registro de las variables fisiológicas

Los conejos en ayuno de 12 horas fueron sometidos a un examen físico, determinando la ausencia de patologías evidentes. Se registró en la ficha de anestesia el peso, sexo, estado físico y las variables fisiológicas al T0: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura. Luego se administró sulfato de atropina en dosis de 0,04 mg/kg de peso corporal, vía intramuscular (IM), y a los 5 y 10 minutos posteriores a la aplicación de atropina se midieron las frecuencias cardíaca, respiratoria y la temperatura, registrándose los valores obtenidos. A continuación se canuló la vena marginal de la oreja, con una mariposa de 25 G y se conectó a un equipo de infusión pediátrico, administrándose suero fisiológico, a una velocidad de 10 ml/kg/hr. Luego se procedió a la administración de butorfanol en dosis de 0,5 mg/kg endovenoso, y se controlaron las variables fisiológicas a los 5 minutos pos inyec-

ción. Posteriormente se procedió a la inyección endovenosa de tiletamina-zolazepam al 0,5%, hasta alcanzar el nivel de inducción anestésica, anotando la dosis del anestésico administrada y el tiempo necesario para realizar la inducción. Se instaló el doppler transcutáneo, continuando el control de las variables fisiológicas antes mencionadas, incluyendo presión arterial sistólica, cada 5 minutos, hasta que el individuo alcanzó una completa recuperación motora. Se midió y anotó los tiempos correspondientes a las variables anestesiológicas. Además se registraron los efectos colaterales asociados a la aplicación del protocolo anestésico.

### 2.- Determinación de las variables anestesiológicas

**Dosis de inducción anestésica endovenosa (D.I.A.):** Miligramos de Tiletamina-Zolazepam por kilogramo de peso corporal del conejo, que administrados por la vía endovenosa, permiten alcanzar un nivel de anestesia general definido por el momento en que el individuo pierde el reflejo de cabeza erguida y estación.

**Tiempo de inducción anestésica (T.I.A.):** Periodo de tiempo en segundos, que se inicia con la administración endovenosa del fármaco y que termina cuando se alcanza el nivel anestésico antes indicado.

**Tiempo de anestesia quirúrgica (T.A.Q.):** Periodo de tiempo, en minutos, medido desde la inducción hasta la recuperación de la sensibilidad, que se determina por la presencia de respuesta motora, frente al estímulo producido al pinzar un pedazo de piel con una pinza hemostática en las orejas, en el cuello y la zona lumbar. Este tiempo es importante, ya que permite estimar que procedimientos es posible realizar con sólo administrar la dosis de inducción.

**Tiempo de depresión motora post-anestésica (T.D.M.P.A.):** Periodo de tiempo que va desde la recuperación de la sensibilidad, hasta la recuperación motora voluntaria, manifestada por la presencia del reflejo de cabeza erguida y de estación. La importancia de esta variable es que, la recuperación de la actividad motora, incluye los mecanismos protectores que contribuyen a la conservación de la vida del individuo.

**Tiempo de anestesia total (T.A.T.):** Corresponde a la sumatoria del tiempo de anestesia quirúrgica con el tiempo de depresión motora post-anestésica.

**3.- Método Estadístico**

Con los datos registrados se calculó el Promedio, la Desviación estándar y el Coeficiente de variación de las variables anestesiológicas, para dar cuenta de las características particulares de las muestras poblacionales obtenidas. Además se realizó un análisis de varianza entre las constantes fisiológicas registradas a fin de determinar la existencias de diferencias significativas en el tiempo y una prueba de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer, para identificar en que tiempos se produjeron estas diferencias.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**1. Determinación de las variables anestesiológicas (Tabla 1.)**

**Dosis de inducción anestésica:** La dosis de inducción anestésica de la asociación de tiletamina-zolazepam, fue de  $9,0 \pm 1,8$  mg/kg, con un valor máximo y mínimo de 12 y 5,7 mg/kg, respectivamente. El coeficiente de variación fue de 20,6%.

**Tiempo de inducción anestésica:** El tiempo de inducción anestésica fue de  $18,5 \pm 3,7$  segundos, con un valor máximo y mínimo de 25 y 10 segundos respectivamente. Esta variable presentó un coeficiente de variación de 20,4%.

**Tiempo de anestesia quirúrgica:** El tiempo de anestesia quirúrgica promedio fue de  $17,4 \pm 3,0$  minutos, con valor máximo y mínimo de 25 y 14 minutos respectivamente. El coeficiente variación para esta variable fue de 17,3%.

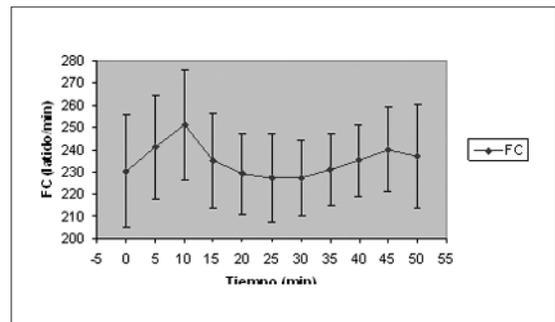
**Tiempo de depresión motora pos anestésica:** Se registró un tiempo de depresión motora promedio de  $20,6 \pm 6,4$  minutos, con un valor máximo y mínimo de 32 y 7 minutos respectivamente. Esta variable presentó un coeficiente de variación de 31,4%.

**Tiempo de anestesia total:** El un tiempo total de anestesia de  $37,0 \pm 7,0$  minutos, con un valor máximo y mínimo de 22 y 7 minutos respectivamente. El coeficiente de variación para esta variable fue de 18,9%.

**2. Efecto del protocolo anestésico sobre las variables fisiológicas**

**Frecuencia Cardíaca (Figura 1)**

La frecuencia cardíaca basal promedio (T0) fue de 230 latidos/minuto, valor considerado normal para la especie (Hillyer y Quesenberry, 1997). Posterior a la administración de atropina, la frecuencia cardíaca comenzó a aumentar, para alcanzar el valor promedio más alto a los 10 minutos pos aplicación de atropina con 251 latidos/minuto. Esto concuerda con el efecto cronotrópico descrito en la literatura (Sumano y Ocampo, 1997) y con el periodo de latencia de entre 10 a 15 minutos (Ferran 1992). Luego de la administración del butorfanol, se produce una leve disminución de la frecuencia cardiaca a 236 latidos/minuto, que no fue significativa. Luego de la inducción con tiletamina-zolazepam, la



**Figura 1.** Variación de la frecuencia cardíaca en el tiempo (promedio  $\pm$  desviación estándar) en conejos bajo el protocolo anestésico

**Tabla 1.** Descripción estadística de las variables anestesiologicas en conejos bajo el protocolo butorfanol - tiletamina-zolazepam

	<b>D.I.A.K.</b> <b>(mg/kg)</b>	<b>T.I.A.</b> <b>(segundos)</b>	<b>T.A.Q.</b> <b>(minutos)</b>	<b>T.D.M.P.A.</b> <b>(minutos)</b>	<b>T.A.T.</b> <b>(minutos)</b>
Promedio	9,06	18,52	17,40	20,59	37,0
D.E.	1,87	3,77	3,01	6,46	6,99
C.V.	20,62	20,39	17,32	31,36	18,89
Mínimo	5,7	10,0	14,0	7,0	22,0
Máximo	12,0	25,0	25,0	32,0	52,0

frecuencia cardíaca permaneció estable, manteniéndose hasta el fin del ensayo dentro de los valores considerados normales para la especie, lo que confirma la escasa influencia en el sistema cardiovascular de los fármacos utilizados en el protocolo.

### Frecuencia Respiratoria (Figura 2)

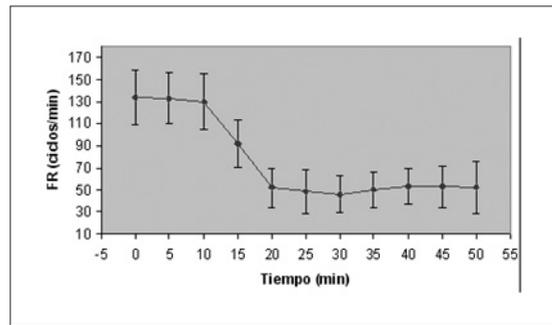
La frecuencia respiratoria basal promedio fue de 251 respiraciones/minuto, valor que se encuentra por sobre el rango considerado normal para la especie, que es de 30 a 70 respiraciones por minuto (Hillyer y Quesenberry, 1997). Esto se debió probablemente a la excitación producida por la manipulación a la que fueron sometidos al realizar el examen físico. Luego de la administración de atropina no se produjeron variaciones significativas en la frecuencia respiratoria. Si bien es cierto, luego de la aplicación del butorfanol, se produjo una disminución significativa de la frecuencia respiratoria a 93 respiraciones/minuto, este valor siguió estando por sobre el rango considerado normal para la especie (Hillyer y Quesenberry, 1997). A los 15 minutos de realizada la inducción con Tiletamina-Zolazepam (T30), se registró el valor promedio más bajo de la frecuencia respiratoria durante el ensayo, que alcanzó las 46 respiraciones/minuto, valor considerado normal para la especie.

### Presión arterial sistólica (Figura 3)

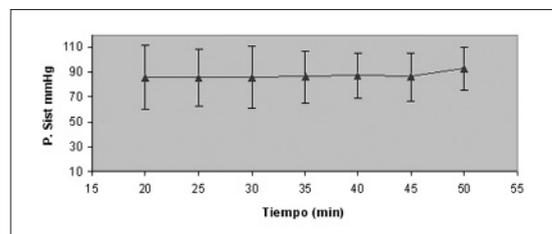
Debido a la dificultad para obtener valores de presión arterial en los animales despiertos, las mediciones de este parámetro comenzaron a medirse luego de la inducción anestésica. El valor más bajo registrado fue a los 5 minutos de realizada la inducción (T20), registrándose valores promedio de 86 mm Hg. Luego las mediciones comenzaron a tener un alza no significativa hasta transcurridos 35 minutos pos inducción (T50), donde se registra un alza significativa, alcanzando los 93 mm Hg. Estos valores son considerados normales para la especie (Haskins, 1995; Hillyer y Quesenberry, 1997), lo que confirma la estabilidad cardiovascular que proporcionó el protocolo en estudio.

### Temperatura (Figura 4)

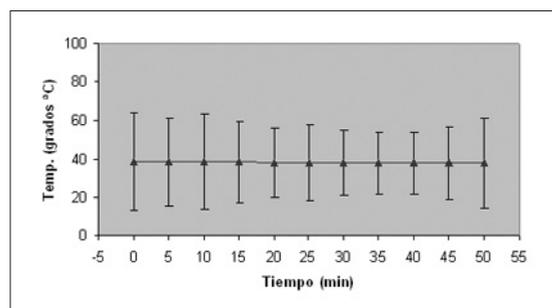
El promedio de la temperatura basal fue de 38,6 °C, siendo los valores normales entre 38 y 40°C (Hillyer y Quesenberry, 1997). Luego de la aplicación de la atropina y del butorfanol, no



**Figura 2.** Variación de la frecuencia respiratoria en el tiempo (promedio  $\pm$  desviación estándar) en conejos bajo el protocolo anestésico.



**Figura 3.** Variación de la presión arterial sistólica en el tiempo (promedio  $\pm$  desviación estándar) en conejos bajo el protocolo anestésico.



**Figura 4.** Variación de la temperatura en el tiempo (promedio  $\pm$  desviación estándar) en conejos bajo el protocolo anestésico.

se observaron variaciones significativas en esta variable. Después de la inducción comenzó a registrarse una disminución leve de la temperatura, hasta alcanzar el valor mínimo de 37,9 °C, pasados 35 minutos de la inducción (T50), sin embargo esta cifra es muy cercana al rango mínimo considerado normal para la especie.

**Efectos colaterales del protocolo anestésico (Tabla 2)**

De los 27 individuos incluidos en el ensayo, se observó nistagmo en 17 conejos (62,9%). Solamente 3 conejos (11,1%) presentaron apnea pos inducción. Todos los individuos presentaron una vez despiertos, rigidez de los miembros posteriores, que tuvo una duración de alrededor de 30 minutos. En 7 conejos (25,9%) se observó hipersalivación.

**Tabla 2. Efectos colaterales del protocolo anestésico**

Efecto colateral	Nº de animales afectados	%
Nistagmo	17	62,9
Rigidez M. posteriores	27	100
Apnea	3	11,1
Hipersalivación	7	25,9

**REFERENCIAS**

1.- CARPENTER J, MASHINA T, RUPPERT D. 2001. Exotic Animal Formulary. Table 50, pág. 310. 2ª

edición, W.B. Saunders Company. Estados Unidos. 421 páginas.

2.- FLORES E, CATTANEO G. 2000. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. Premedicación y sedación. Monografías de Medicina Veterinaria 20 (2): 34-48.

3.- FLORES E, CATTANEO G. 2001. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual II: Anestésicos inyectables. Monografías de Medicina Veterinaria 21 (1): 40-54.

4.- FERRAN O. 1992. Descripción anestesiológica de los efectos del tiopental sódico en conejos. Memoria para optar al título profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad de Chile, facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Departamento de Ciencias Clínicas. 70 páginas.

5.- HASKINS SC. 1995. Anesthetic Management of patients with cardiopulmonary disorders. Congress of the World Veterinary Association 25; Yocohama, Japan. P. 190-197.

6.- HILLYER EV, QUESENBERRY KL. 1997. Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery. W.B. Saunders Company. U.S.A. 432 páginas.

7.- PLUMB D. 1999. Veterinary Drug Handbook. Tercera Edición. Estados Unidos, Pharma Vet. Publishing. 852 páginas.

8.- SUMANO HS, OCAMPO L. 1988. Farmacología Veterinaria. Segunda edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 680 páginas.

9.- THURMON JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GI. 1999. Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia. Estados Unidos, Philadelphia Lippincott Williams e Wilkins. 580 p.