

## Comparación clínica de dos protocolos anestésicos para la contención farmacológica de conejos destinados a estudios farmacocinéticos (estudio piloto).

Salinas, F.<sup>1</sup>; Bertona, J.<sup>1</sup>; Díaz, P.<sup>1</sup>; Matiller, V.<sup>1</sup>; Angeli, E.<sup>1</sup>; Stassi, A.<sup>1</sup>; Gareis, N.<sup>1</sup>; Belotti, M.<sup>1</sup>; Panzani, C.<sup>1</sup>; Rey, F.<sup>1</sup>; Salvetti, N.<sup>1</sup>; Ortega, H.<sup>1</sup>

1-Centro de Medicina Comparada, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL) / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Esperanza, Santa Fe, Argentina.  
facundo2495@hotmail.com

La contención química de animales de laboratorio es una actividad frecuente y forma parte esencial de distintos protocolos de estudios <sup>(1)</sup>. En este sentido, durante los trabajos destinados a conocer la farmacocinética de los medicamentos los animales son anestesiados en numerosas ocasiones en un corto período de tiempo, con la finalidad de obtener muestras de sangre. La utilización de protocolos de “anestesia total intravenosa” <sup>(2)</sup> es una práctica habitual para llevar a cabo estos trabajos, y para ello suele recurrirse a combinaciones de fármacos que no siempre logran un grado de analgesia, hipnosis, miorrelajación y control neurovegetativo que permita un correcto abordaje de los vasos auriculares. Sumado a esto, hay que considerar que la arteria central de la oreja del conejo (desde donde se obtienen las muestras de sangre) es un tejido muy sensible y dónde habitualmente es difícil lograr una buena analgesia. En base a lo anteriormente descripto nos planteamos como objetivo realizar un estudio piloto de dos protocolos anestésicos para la contención farmacológica de conejos destinados a estudios farmacocinéticos. Se utilizaron dos conejos de raza Neozelandesa, designados como animal 1 (An1) y animal 2 (An2) procedentes del Centro de Medicina Comparada (CMC) del ICiVet-Litoral (UNL-CONICET), machos, de 2,21 Kg de peso promedio, en buen estado de salud. Todas las actividades realizadas así como el mantenimiento de los animales se realizaron dentro del CMC siguiendo los criterios establecidos en la “Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching” (Federation of Animal Science Societies, 2010). El An1 recibió por vía endovenosa, un cocktail anestésico de 4,7 mg/kg ketamina 5%, 0,23 mg/kg de acepromacina 1% y 0,53 mg/kg de xilacina 2%. El An2 recibió acepromacina 1% vía subcutánea (20 min antes de la inducción), y un cocktail anestésico vía endovenosa de 15 mg/kg de ketamina 5%, 1 mg/kg de diazepam 0,5% y 1 mg/kg de propofol 2%. Además, al cabo de 30 min el An1 recibió vía endovenosa 0,2 ml de la mezcla anterior, y por su parte, el An2 recibió 7,5 mg/kg de ketamina 5% junto con 1 mg/kg de propofol 2% <sup>(3)</sup>. El refuerzo se realizó según los tiempos de toma de muestras de un estudio farmacocinético. Luego de la inducción anestésica se registró: frecuencia cardíaca (FC) a través de la técnica de ecografía doppler espectral, frecuencia respiratoria (FR), temperatura rectal (TR), dolor superficial (por punción del pabellón auricular), dolor profundo (por punción de periostio), reflejo palpebral, reflejo flexor, vasodilatación (se categorizó en 4 grados de manera subjetiva). Además, se registró el momento en el cuál los animales realizaron movimientos de cabeza y el momento en el cuál los animales lograron su postura normal. Los datos se tomaron cada 5 minutos durante 55 minutos totales. Como resultados pudimos observar que la TR como FC mostraron una caída en sus valores en el An1 en relación al An2 ( $p < 0,05$ ), figura 1(A y C). En cambio, la FR se evidenció más baja en el An2 ( $p < 0,05$ ), figura 1 (B). En la tabla 1 se resumen los resultados de la evaluación del dolor superficial y profundo, reflejos palpebral y flexor y vasodilatación. Pudimos observar una tendencia a favor del protocolo utilizado en el An1 para abolir el dolor superficial ( $p = 0,083$ ). Sumado a esto también hallamos una tendencia del protocolo utilizado en el An2 a mejorar la abolición del dolor profundo ( $p = 0,064$ ), así como también a generar una mejor vasodilatación ( $p = 0,078$ ). El An1 recuperó reflejos posturales al cabo de 25 min tanto en la primera como en la segunda dosis. Por su parte, el An2 lo hizo a los 25 min en la primera dosis y a los 45 min en la segunda dosis. En base a los resultados obtenidos podemos concluir que si bien ambos protocolos son útiles para su implementación en estudios farmacocinéticos en conejos, serán necesarios nuevos estudios sobre un mayor número de animales para poder realizar una correcta evaluación estadística de las ventajas y desventajas de cada uno de ellos. A pesar de esto, el protocolo

2 mostró mejores respuestas sobre FC y TR, así como tendencias a mejorar la vasodilatación y en abolir la respuesta a estímulos dolorosos profundos. Esto puede ser debido al mayor grado de hipnosis y miorelajación lograda por el protocolo 2, hecho que se reflejó en el mayor tiempo en lograr reflejos posturales. Teniendo en cuenta esto, cabe destacar que los movimientos de cabeza (muy importantes para una correcta extracción de sangre) fueron menos exagerados y bruscos en el An2 en relación al An1.

Tabla 1: Resultados de la evaluación del dolor superficial y profundo, reflejos palpebral y flexor y la vasodilatación, a través de los tiempos de muestreo.

Muestras minutos	Dolor Superficial		Dolor profundo		Reflejo Palpebral		Reflejo Flexor		Vasodilatación	
	Animal 1	Animal 2	Animal 1	Animal 2	Animal 1	Animal 2	Animal 1	Animal 2	Animal 1	Animal 2
0	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+++
5	-	-	+	-	-	-	+	+	+++	++++
10	-	+	+	-	+	+	+	+	+++	++++
15	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+++
20	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
0	-	-	+	-	-	+	+	-	+++	++++
5	-	+	+	+	-	-	+	+	+++	++++
10	-	+	+	+	+	+	+	+	++	+++
15	-	+	+	+	+	+	+	+	++	++
20	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++

+: estímulo positivo. -: estímulo negativo. Cruces (+): indican la valoración subjetiva de la vasodilatación en 4 grados.

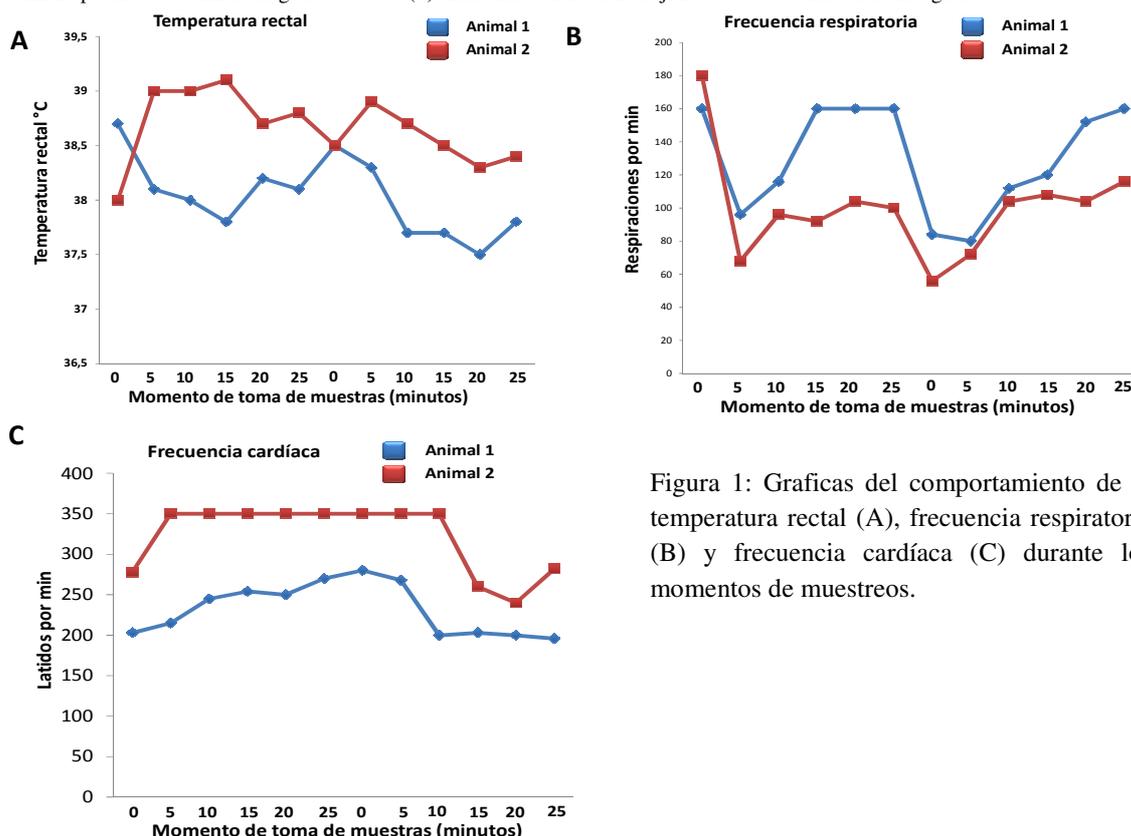


Figura 1: Graficas del comportamiento de la temperatura rectal (A), frecuencia respiratoria (B) y frecuencia cardíaca (C) durante los momentos de muestreo.

## Bibliografía

- 1- Libro de resúmenes y conferencias. (2014). Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria. Santa Fe, Argentina. 126p.
- 2- Muir, W.W. (2008). Manual de anestesia veterinaria (4ª Ed.). Elsevier, España. 656p.
- 3- Carpenter, J.W. (2006). Formulario de animales exóticos (3ra Ed). Inter-Médica, Bs As. 560p.