

Efectos cardiorrespiratorios de la administración de xilazina-morfina en perros anestesiados con pentobarbital sódico

Cardiorespiratory effects of the administration of xylazine-morphine in dogs under general anaesthesia with sodium pentobarbital

H Bustamante^{a*}, R S Jones^b

^aInstituto de Ciencias Clínicas Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

^bDepartment of Anaesthesia, University Clinical Departments, Duncan Building, University of Liverpool, Daulby Street, Liverpool L69 3GA, U.K.

SUMMARY

Cardiorespiratory effects after the administration of morphine, xylazine and the combination of xylazine and morphine were evaluated. Six young and healthy dogs were used for this study. Each animal received four treatments after being anaesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg), a) 5 ml of saline; b) 0.4 mg/kg of xylazine; c) 0.4 mg/kg of morphine and d) 0.4 mg/kg of morphine plus 0.4 mg/kg of xylazine. The following variables were analyzed for one hour: heart rate, respiratory rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure. Also, samples for blood gas analysis during times -5, 1, 5, 10, 15 and 30 were taken. Results obtained show that heart rate diminished significantly ($P < 0.05$) in xylazine and xylazine/morphine groups. Respiratory rate increased in xylazine and xylazine/morphine groups. Blood pressure increased initially in xylazine and xylazine/morphine groups and later diminished until the end of the experiment. Blood gas analysis did not present significant differences among treatments. It can be concluded that the endovenous administration of xylazine, morphine and xylazine and morphine combination produced significant changes ($P < 0.05$) in heart rate, respiratory rate and blood pressure and did not produce significant changes ($P > 0.05$) in arterial pH, PaO₂, PaCO₂ and bicarbonate in dogs.

Palabras clave: cardiorrespiratorio, xilazina, morfina, perros.

Key words: cardiorespiratory, xylazine, morphine, dogs.

INTRODUCCION

En la práctica veterinaria se ha utilizado un importante número de compuestos químicos con el objeto de alcanzar diferentes grados de depresión del Sistema Nervioso Central (SNC). A comienzos de la década de los 80, Muir (1981) señalaba que fármacos o drogas que produzcan una completa cooperación por parte del paciente, excelente analgesia, relajación muscular y que sean predecibles y totalmente reversibles no habían sido desarrollados.

Dentro de los grupos de fármacos más utilizados, Flores y Cattaneo (2000) señalan a los derivados fenotiazínicos, a aquellos derivados de las butiferas, a las benzodiazepinas, al grupo de fármacos α_2 adrenérgicos y al grupo de los narcóticos.

FARMACOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA-2 ADRENERGICOS

Flores y Cattaneo (2001) los clasifican como compuestos con poderosos efectos sedantes y analgésicos,

pero con muchos efectos colaterales, que actúan estimulando los receptores α_2 adrenérgicos. Sumano y Ocampo (1997) indican que el efecto clínico de esta acción farmacológica es sedación, analgesia y relajación muscular. Dentro del grupo de fármacos clasificados por poseer acción α_2 adrenérgica se encuentran xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina entre otros (Thurmon y col 1996).

Diversas clasificaciones han sido descritas referentes a los diversos tipos de adrenoceptores, clasificándolos actualmente según sus bases farmacológicas (Maze y Tranquilli 1991) y, más específicamente, se logró una clasificación estableciendo los subtipos α_2A , α_2B , α_2C y α_2D (Paddleford 1999). Su mecanismo de acción se basa en producir una depresión del SNC mediante estimulación de los adrenoceptores α_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 (Muir y col 2001).

La xilazina fue reportada como el primer α_2 agonista en ser usado como sedante y analgésico en medicina veterinaria (Thurmon y col 1996). Su administración puede ser realizada por vía endovenosa, intramuscular e incluso subcutánea en algunas especies (Hall y Clarke

Aceptado: 19.12.2006.

* Casilla 567, Valdivia, Chile; hbustamante@uach.cl

1983). Además, Muir y col (2001) indican que puede ser administrada por vía epidural o subaracnoidea para producir analgesia regional o segmentaria. Los efectos sedativos pueden ser observados entre 3 a 5 minutos posterior a la administración endovenosa y entre 10 y 15 minutos posterior a la aplicación intramuscular (Sumano y Ocampo 1997).

Sus principales efectos fisiológicos, dejando de lado aquellos relacionados con el SNC, ocurren a nivel de los sistemas cardiovascular y respiratorio (Thurmon y col 1996); estos efectos producen, según Cullen (1999), una disminución en la actividad simpática y un aumento del tono parasimpático a nivel central. Maze y Tranquilli (1991) indican que posterior a la administración endovenosa se produce bradicardia y un corto período de hipertensión, seguido por una prolongada hipotensión.

A nivel respiratorio, England y Clarke (1989) y Haskins y col (1986) señalan que la administración de agonistas α_2 adrenérgicos produce una marcada disminución en la frecuencia respiratoria. De esta forma, xilazina induce una depresión de los centros respiratorios, lo que resulta en una reducción de la frecuencia (Hall y Clarke 1983), sin alterar el pH, PaO₂, PaCO₂ arteriales (Klide y col 1975).

OPIACEOS

Según Thurmon y col (1996), el término opioide es utilizado para referirse a todos los compuestos tanto exógenos como sintéticos que se unen a subpoblaciones específicas de receptores opiáceos, referidos también como agentes narcóticos, siendo los analgésicos más poderosos conocidos (Hall y Clarke 1983). En términos estrictos, los opiáceos son drogas que derivan del opio extraído de la amapola (*Papaverum somniferum*) y donde se incluye a la morfina, codeína y una amplia variedad de compuestos semisintéticos (Reisine y Pasternak 1996).

Se han logrado identificar tres tipos de receptores (μ , δ , κ) (Hertz 2001). Reisine y Pasternak (1996) indican que la mayoría de los opioides utilizados en la práctica poseen selectividad por los receptores μ , con lo que reflejan su similitud con la morfina; estos receptores μ fueron definidos inicialmente por su afinidad a la morfina, y dentro de otros péptidos endógenos que interactúan con el receptor destacan β -endorfina y encefalina. De forma similar, el receptor δ pareciera jugar un mínimo rol en mediar el o los efectos de opioides exógenos debido a su selectiva afinidad por péptidos endógenos (encefalinas) (Thurmon y col 1996, Reisine y Pasternak 1996).

Los opiáceos son clasificados como agonistas, antagonistas o agonistas/antagonistas de acuerdo a su actividad sobre receptores específicos. Agonistas son aquellos que muestran su máxima actividad intrínseca sobre receptores μ ; de la misma forma, se entiende por agonistas/antagonistas a aquellos fármacos que pueden actuar sobre más de un tipo de receptor. Antagonistas son los que

poseen afinidad por receptores opiáceos pero carecen de actividad intrínseca (Flórez 1992, Reisine y Pasternak 1996, Thurmon y col 1996).

La morfina es el principal alcaloide proveniente del opio y es el analgésico natural más poderoso descubierto. Es usada principalmente en perros donde posee una acción muy confiable. Generalmente la analgesia obtenida se encuentra acompañada de sedación (Jones 2003).

Dentro de sus efectos adversos más importantes se incluye depresión respiratoria producto de acción a nivel de los centros respiratorios centrales, produciendo una disminución del volumen respiratorio minuto (Finck y col 1977). Bailey y Stanley (1998) sugieren que estas alteraciones respiratorias representan el principal inconveniente de la administración de opiáceos, siendo la depresión dosisdependiente, además de producir una estimulación del centro del vómito, provocando emesis, siendo las especies más sensibles caninos y felinos.

A nivel cardíaco, Bailey y Stanley (1998) señalan que, con excepción de la meperidina, todos los opiáceos estimulantes del receptor μ suelen producir reducciones de la frecuencia cardíaca. Además la administración de morfina puede producir en perros vasoconstricción coronaria y una disminución de la presión arterial (Plumb 1999) pudiendo esto deberse a una marcada liberación de histamina (Hall y Clarke 1983).

ASOCIACION ENTRE OPIACEOS Y α_2 AGONISTAS

Diversos factores hacen que la utilización de la asociación entre un opiáceo y un α_2 agonista sea considerada importante al momento de intentar obtener cierto grado de sedación en medicina veterinaria.

Thurmon y col (1996) señalan que tanto los receptores opiáceos como los α_2 adrenérgicos son encontrados en regiones similares del SNC e incluso en las mismas neuronas. De la misma forma, comparten similares mecanismos moleculares posterior a la unión fármaco-receptor, en el cual, una vez activada la proteína G, se abren canales de potasio en la membrana neuronal, lo que hace que la neurona se hiperpolarice, no respondiendo a los estímulos excitatorios (Paddleford 1999). De igual forma, diversos autores han investigado el grado de sedación obtenido en perros a partir de la combinación de un opiáceo y un α_2 agonista administrados principalmente por vía intramuscular (Bartram y col 1993, Bartram y col 1994, Ko y col 1996, Robinson y col 2001, Lamont y Tranquilli 2002), recomendando la administración por vía intramuscular, disminuyendo la dosis de alfa-2 adrenérgico en aproximadamente la mitad si son administrados por vía endovenosa.

El objetivo del presente estudio fue describir los cambios fisiológicos cardiorrespiratorios presentados posterior a la administración endovenosa de morfina, xilazina y la asociación xilazina-morfina en perros anestesiados con pentobarbital sódico.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se desarrolló en el período comprendido entre los meses de enero y febrero (verano) del año 2003. Se trabajó con 6 perros mestizos homogeneizando los siguientes parámetros: edad, sexo, tamaño, peso y carácter. Cada animal fue sometido a un ayuno previo de doce horas, para ser posteriormente pesado con el objeto de determinar el volumen exacto de los fármacos a administrar. Posteriormente fueron depilados y canulados mediante un catéter 21 G en la vena cefálica del miembro anterior izquierdo para ser anestesiados utilizando pentobarbital sódico por vía endovenosa en dosis de 30 mg/kg de peso vivo. Una vez anestesiado, el animal fue posicionado en decúbito lateral para proceder a canular la arteria femoral mediante denudación quirúrgica, con el objeto de obtener muestras para análisis de gases arteriales.

Cada animal fue sometido a cuatro tratamientos separados por un lapso de una semana entre ellos, siendo mantenidos en las dependencias de la Clínica de Pequeños Animales del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

Una vez establecido el método de registro se calibraron las mediciones obtenidas para posteriormente dar inicio al experimento. Cada animal recibió cuatro tratamientos consistentes en: a) 5 ml de suero fisiológico e.v; b) Xilazina 0,4 mg/kg e.v; c) Morfina 0,4 mg/kg e.v; d) Xilazina 0,4 mg/kg y Morfina 0,4 mg/kg e.v.

Se efectuaron registros de frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) mediante la utilización de un sistema de registro oscilométrico comercial por espacio de una hora y análisis de gases arteriales (pH, PaO₂, PaCO₂ y HCO₃). Se obtuvieron muestras de sangre arterial 5 minutos previos a la administración de los fármacos y en los siguientes tiempos postadministración (minutos): 1, 5, 10, 15, 30.

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos para las variables fisiológicas dentro de cada tratamiento fueron expresados como medias aritméticas \pm sus errores estándares de la media (SEM). Las variables se evaluaron para su normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Asimismo, se determinó la homocedasticidad de las varianzas mediante el test de Levene. Dependiendo de si estos requisitos se cumplieron o no, se llevaron a cabo procedimientos de estadística paramétrica o no paramétrica. Para el estudio se utilizó análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Cuando las diferencias encontradas fueron significativas se aplicó el método de comparación múltiple de Tukey o Dunn, según correspondió. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$. Con el objeto de llevar a cabo el análisis de las variables se utilizaron los programas computacionales Graph Pad Prism 3.0, StatGraphics 2.0 y SPSS 8.0.

RESULTADOS

Frecuencia cardíaca. Los valores iniciales se mantuvieron relativamente constantes hasta llegar al momento de la administración (0), posterior al cual se produce una marcada y significativa disminución ($P < 0,05$) en los grupos tratados con xilazina y la asociación xilazina-morfina, manteniéndose estas diferencias hasta el final del estudio. De la misma forma, a partir de los 5 minutos postadministración comienzan a manifestarse diferencias significativas ($P < 0,05$) entre los grupos tratados con morfina y la asociación entre xilazina-morfina, las cuales permanecen hasta el minuto 45 postadministración. El grupo tratado con morfina mantiene su FC relativamente constante a través del experimento, presentando diferencias significativas ($P < 0,05$) con el grupo tratado con xilazina hasta el término del período de monitoreo (figura 1).

Dentro de cada tratamiento, solo se producen diferencias significativas ($P < 0,05$) en los grupos tratados con xilazina y la asociación entre xilazina-morfina, principalmente entre los tiempos previos a la administración de los fármacos y aquellas mediciones realizadas posterior a ello (figura 1).

Frecuencia respiratoria. Durante el minuto posterior al tiempo 0 se produce un aumento en la frecuencia en los grupos tratados con morfina y la asociación entre xilazina-morfina, el cual fue no significativo ($P > 0,05$). Este au-

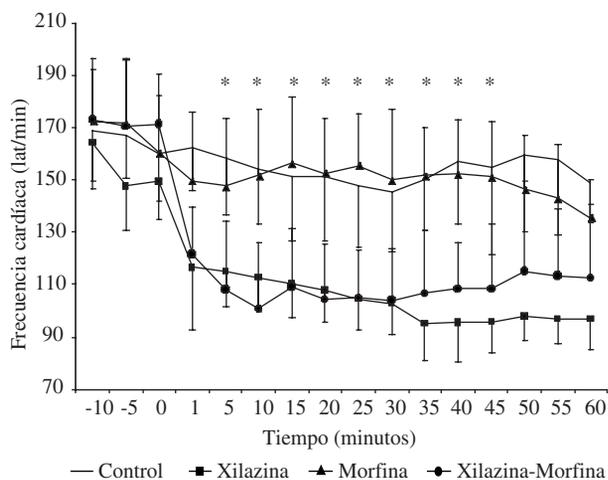


Figura 1. Variaciones de los valores promedio y D.E. de frecuencia cardíaca (lat/min) posterior a la administración de cuatro tratamientos farmacológicos en perros (n = 6) anestesiados con pentobarbital sódico.

Variations in mean heart rate registered after the administration of four pharmacological treatments in dogs (n = 6) anaesthetized with sodium pentobarbital.

- * Diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.
- * Statistically significant differences between treatments.

mento en la FR se mantiene por aproximadamente 5 minutos, para volver a los valores iniciales alrededor de los 10 minutos postadministración. Posterior a este tiempo los valores en todos los grupos se mantienen constantes y sin producirse diferencias significativas ($P > 0,05$). De la misma forma, en cada tratamiento no se producen diferencias significativas ($P > 0,05$) a lo largo de todo el experimento (figura 2).

Presión arterial media. Posterior al inicio del experimento (tiempos -5 y 0), los grupos presentan diferencias significativas ($P < 0,05$) en los valores de PAM. A partir de los 15 minutos postadministración y hasta el final del experimento (tiempo 60) se presentan diferencias significativas ($P < 0,05$) entre los diferentes tratamientos.

El grupo tratado con xilazina manifiesta un aumento en los valores de PAM al minuto postadministración, el cual no fue significativo ($P > 0,05$), para posteriormente disminuir significativamente ($P < 0,05$) entre este punto y los minutos 15 hasta el 60 postadministración. El grupo tratado con morfina no presenta diferencias significativas a lo largo del estudio ($P > 0,05$); sin embargo, se observa una disminución a partir del minuto postadministración, comenzando a aumentar continuamente a partir de los 5 minutos hasta el final del experimento (minuto 60). El grupo administrado con la combinación entre xilazina-morfina presenta un marcado y constante descenso en sus valores de PAM a partir del tiempo 0, disminuyendo desde 126,94 hasta 85,44 mmHg en el tiempo 60. Igualmente, se encuen-

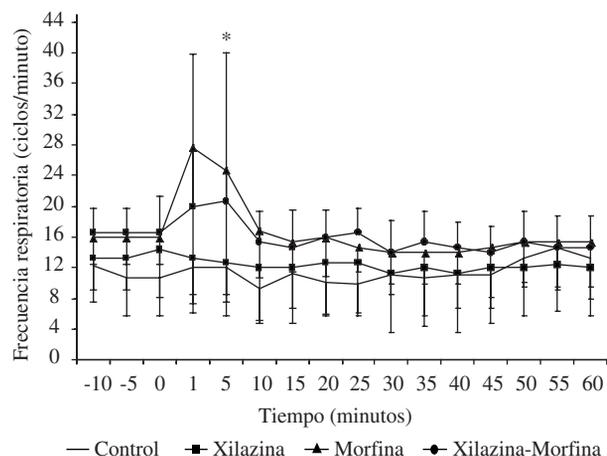


Figura 2. Variaciones de los valores promedio y D.E. de frecuencia respiratoria (ciclos/minuto) posterior a la administración de cuatro tratamientos farmacológicos en perros ($n = 6$) anestesiados con pentobarbital sódico.

Mean respiratory rate registered after the administration of four pharmacological treatments in dogs ($n = 6$) anaesthetized with sodium pentobarbital.

* Diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.
* Statistically significant differences between treatments.

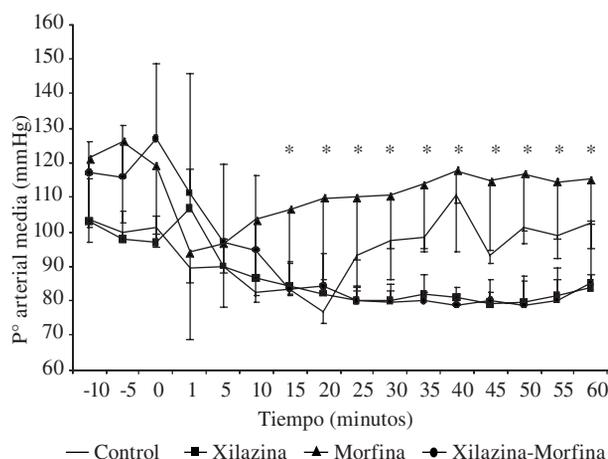


Figura 3. Variaciones de los valores promedio y D.E. de presión arterial media (mmHg) posterior a la administración de cuatro tratamientos farmacológicos en perros ($n = 6$) anestesiados con pentobarbital sódico.

Mean arterial blood pressure (MAP) registered after the administration of four pharmacological treatments in dogs ($n = 6$) anaesthetized with sodium pentobarbital.

* Diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.
* Statistically significant differences between treatments.

tran diferencias significativas ($P < 0,05$) entre el minuto 1 postadministración y los minutos 25 hasta el 55 (figura 3).

pH arterial. Cinco minutos previo a la administración del fármaco se presentan diferencias significativas ($P < 0,05$) entre el grupo control y el grupo tratado con la asociación entre xilazina-morfina. Los animales de los grupos control y xilazina presentan los valores iniciales más bajos en comparación con los otros grupos de animales tratados, tendiendo a disminuir a partir del minuto 10 postadministración hasta el final del experimento, siendo esta disminución en sus valores de pH no significativa ($P > 0,05$). Aquellos animales pertenecientes a los grupos tratados con morfina disminuyen en forma no significativa ($P > 0,05$) sus valores de pH a partir del minuto 5 postadministración, para posteriormente mantenerse constantes hasta el final del experimento (minuto 30). El grupo tratado con la combinación entre xilazina-morfina inicia la fase experimental presentando los valores de pH más altos, en comparación con los otros grupos de animales tratados. Dichos valores tienden a disminuir en forma constante y no significativa ($P > 0,05$) a partir del minuto postadministración, para estabilizarse entre los 15 y 30 minutos postadministración.

Presión parcial de oxígeno arterial. Las diferencias encontradas entre los diferentes grupos a lo largo del experimento fueron no significativas ($P > 0,05$). El grupo de los animales tratados con xilazina disminuye sus valores

hasta el minuto 10 postadministración, momento en el cual comienza a aumentar hasta el final del experimento, siendo estas variaciones no significativas ($P > 0,05$). Aquellos animales tratados con morfina manifiestan una disminución no significativa ($P > 0,05$) en la PaO_2 , a partir del minuto 5 postadministración. Posterior a eso, los valores aumentan en forma constante hasta el final del experimento. El grupo de los animales tratados con la asociación entre xilazina-morfina presenta una disminución no significativa ($P > 0,05$) en sus valores al minuto postadministración para posteriormente comenzar a aumentar desde el minuto 10 postadministración hasta el final del experimento.

Presión parcial de dióxido de carbono arterial. Al inicio del experimento se presentan diferencias significativas ($P < 0,05$) entre los diferentes tratamientos, especialmente entre los grupos tratados con xilazina y xilazina-morfina, las cuales se mantienen hasta los 10 minutos posteriores al comienzo de la experiencia. Dentro de cada caso en particular, todos los tratamientos tienden a aumentar sus valores, no encontrándose diferencias significativas ($P > 0,05$) en cada uno de los casos.

Concentración arterial de bicarbonato. Los diferentes tratamientos no presentan diferencias significativas ($P > 0,05$). El grupo control se mantiene estable a lo largo del tiempo, aumentando no significativamente ($P > 0,05$) al minuto postadministración. El grupo tratado con xilazina presenta la mayor concentración de bicarbonato al comienzo del experimento, aumentando no significativamente ($P > 0,05$) hacia el final del experimento. El grupo morfina disminuye sus concentraciones de bicarbonato en forma no significativa ($P > 0,05$) hasta el minuto 10 postadministración, momento en el cual aumenta en forma no significativa ($P > 0,05$). El grupo administrado con la asociación entre xilazina-morfina no presenta diferencias significativas ($P > 0,05$).

DISCUSION

Frecuencia cardíaca. Al inicio del experimento, todos los animales presentaron altas mediciones de FC en un rango de entre 164,3-173,2 lat/min (figura 1), las cuales se encuentran por sobre el rango normal descrito para la especie, el que va de 70 a 120 lat/min (Cunningham 1994). Este aumento en la FC en los animales puede ser atribuido a la utilización de pentobarbital sódico, el cual según Hall y col (2001) sigue siendo el más utilizado agente anestésico en la práctica experimental, especialmente en caninos y felinos independiente de sus marcadas desventajas. Dentro de sus principales efectos orgánicos se pueden describir una disminución en la presión arterial, gasto cardíaco y presión venosa central y un aumento en la FC, PaCO_2 , los cuales retornan a los niveles normales del animal entre 20 y 30 minutos posterior a la administración del fármaco

(Thurmon y col 1996). Referente al grupo tratado con xilazina, este presenta una marcada disminución en los valores de FC al minuto postadministración (figura 1). Esta disminución significativa ($P < 0,05$) concuerda con lo reportado por Tyner y col (1997), Haskins y col (1986) y Klide y col (1975), quienes describen disminuciones de la FC de hasta un 64% 5 minutos posteriores a la administración endovenosa e intramuscular de diferentes dosis de xilazina. Maze y Tranquilli (1991) señalan que si bien es cierto que el efecto bradicárdico de la xilazina ha sido conocido por mucho tiempo, el mecanismo por el cual se produce aún permanece en duda. Cullen (1999) indica que centralmente se produciría una reducción de la actividad simpática aumentando el tono parasimpático, causando bradicardia, disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial.

La disminución en los valores presentada por el grupo morfina concuerda con lo señalado por Hall y col (2001), quienes indican que morfina en altas dosis produciría bradicardia en perros, la cual estaría mediada principalmente por mecanismos vagales. Martin (1984) indica que se debería a un efecto estimulante del sistema cardiovascular, consecuencia de la activación de quimiorreceptores en el área subfornical, lo que lleva a un incremento del tono vagal, produciendo bradicardia. De esto se puede inferir que los resultados obtenidos en este estudio son similares a lo señalado por Bailey y col (1987), quienes evaluando los efectos del fentanilo describen una bradicardia de aproximadamente un 50% menor a los niveles previos a la administración. De igual forma, Trim (1983) reporta que posterior a la administración de butorfanol en perros conscientes se producen disminuciones de aproximadamente 26% en la FC.

El grupo tratado con la asociación xilazina-morfina disminuye significativamente ($P < 0,05$) a partir del minuto postadministración y durante todo el estudio (figura 1). Esto concuerda con lo señalado por diversos autores que administrando asociaciones entre alfa-2 adrenérgicos y opiáceos describen importantes disminuciones en la FC (Clarke y England 1988, England y Clarke 1989, Bartram y col 1994, England y Watts 1997, Robinson y col 2001). De igual forma, el hecho de que se produzcan diferencias significativas ($P < 0,05$) entre el grupo tratado con morfina y el tratado con morfina-xilazina lleva a pensar que mayoritariamente la bradicardia producida es producto de la administración del alfa-2 adrenérgico, en este caso xilazina.

Frecuencia respiratoria. Los valores obtenidos al comienzo de la experiencia varían dentro de un rango entre 12 y 17 ciclos/min, lo cual es similar al rango normal descrito para la especie, de 15 a 30 ciclos/min (Cunningham 1994), no presentándose diferencias significativas ($P > 0,05$) (figura 2).

El grupo tratado con xilazina presenta una leve disminución de la FR posterior a la administración de

xilazina, lo cual concuerda con lo encontrado por Cullen y Reynoldson (1993) y Ramos (1999), quienes reportan una leve disminución en la FR posterior a la administración de xilazina en perros. Según Muir (2002), xilazina produce una disminución de la FR dosisdependiente y que se relaciona con el grado de depresión del SNC producido, lo que resulta en un aumento del umbral de respuesta y una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio.

El grupo de animales tratados con morfina presenta un aumento no significativo ($P > 0,05$) en la FR durante el minuto posterior a la administración, manteniéndose constante a lo largo del estudio (figura 2). Este aumento se encuentra caracterizado por jadeos, lo que concuerda con lo reportado por Cullen y col (1999), encontrándose este efecto relacionado a la dosis de morfina administrada. Flórez y col (1968) y Martin (1984) han sugerido que la morfina produciría un desbalance en los mecanismos termorreguladores hipotalámicos, lo que desencadenaría la presentación de jadeos. Copland y col (1987) y Bailey y col (1987) reportan que posterior a la administración de oxymorfona y fentanilo, respectivamente, se producen aumentos en la FR de hasta un 125% por sobre los valores controles, los cuales permanecen altos por espacio de 60 minutos.

El grupo tratado con la asociación xilazina-morfina presenta un menor y no significativo ($P > 0,05$) aumento en la FR posterior a la administración de los fármacos, para mantenerse estable hasta el final del experimento (figura 2). Esto indicaría que posiblemente la adición de xilazina en la combinación produce un mayor grado de depresión del SNC, el cual hace que el sistema termorregulador de los animales no responda de igual forma a la administración del opiáceo, disminuyendo la presentación de jadeos. Ko y col (2000) describen, posterior a la administración intramuscular de medetomidina y butorfanol, una disminución en los valores de FR en perros no anestesiados, lo cual no concuerda con lo encontrado en este estudio, probablemente debido a que el butorfanol no deprime ya que posee actividad agonista-antagonista, al igual que morfina al centro respiratorio, lo que según Trim (1983) produciría mínimos cambios en los parámetros evaluados.

Presión arterial media. La PAM presentó diferencias significativas ($P < 0,05$) a partir del minuto 15 postadministración y hasta el final del experimento (figura 3), presentando valores basales de $103,0 \pm 5,1 - 121,2 \pm 9,8$ mmHg, los cuales se encuentran dentro del rango normal para la especie (Muir y col 2001).

El grupo de animales tratados con xilazina manifestó un aumento significativo ($P < 0,05$) al minuto postadministración, para posteriormente disminuir sostenidamente hasta el final del experimento. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Klide y col (1975), quienes describen marcados aumentos iniciales y posteriores dismi-

nuciones por debajo de los valores controles. Esta respuesta de elevación inicial, generalmente asociada con la administración endovenosa, es de corta duración (Hall y col 2001). El efecto hipertensor inicial puede ser atribuido a los efectos temporales de xilazina a nivel periférico (Haskins y col 1986) donde, según Muir (2002), se produce una marcada vasoconstricción mediada por la estimulación inicial de receptores vasculares periféricos α_1 y α_2 . Estudios clásicos referentes al manejo de los agonistas de los receptores alfa-2 como el de Maze y Tranquilli (1991) indican que los agonistas alfa-2 estimulan receptores en el músculo liso arterial y venoso causando vasoconstricción periférica. La marcada y prolongada hipotensión producida a partir del minuto 5 postadministración y que se mantuvo a lo largo del estudio (figura 3) ha sido atribuida a diversos factores. Merin (1986) indica que se produciría por depresión del SNC, la cual se reflejaría en una disminución del flujo simpático. Klide y col (1975) indicaban como causa de la marcada hipotensión a una disminución del flujo aórtico, el cual estaría directamente asociado a la bradicardia producida posterior a la administración, coincidiendo con Merin (1986) referente a la depresión del flujo simpático. De similar forma, se produce una disminución del gasto cardíaco, el cual se encuentra relacionado con la disminución de la FC (Haskins y col 1986); este efecto prolongado en el tiempo llevaría a una disminución de la fuerza de contracción y del volumen minuto (Muir 2002).

El grupo de animales tratados con morfina presentó un descenso en la PAM al minuto postadministración, para posteriormente aumentar a partir del minuto 5, llegando en el minuto 20 postadministración a valores cercanos a los registrados previo al inicio del experimento (figura 3). Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con lo señalado por Eriksen y col (1981), quienes administrando en perros anestesiados con pentobarbital dosis de morfina de 4 mg/kg de peso vivo, es decir, 10 veces mayores a las utilizadas en el presente estudio, muestran disminuciones significativas ($P < 0,05$) en la PAM para posteriormente, alrededor de los 30 minutos postadministración, aumentar llegando a los valores basales previos. Martin (1984) indica que tanto en el canino como en el felino altas dosis de morfina administradas por vía intramuscular causan una marcada disminución en la presión arterial, siendo este efecto mayoritariamente observado en animales anestesiados, siendo atribuido principalmente a una vasodilatación, jugando un rol importante la liberación de histamina. Lo anterior concuerda con lo descrito por Freye (1974), quien administrando fentanilo en perros demostró la liberación de histamina con la subsecuente hipotensión y broncoconstricción. De igual forma, los resultados obtenidos concuerdan con los informados por Trim (1983), quien indica una disminución en la presión arterial diastólica en perros administrados con butorfanol, lo cual indicaría una disminución en el tono

vascular periférico. En el grupo de animales tratados con la asociación entre xilazina-morfina se produce una marcada y prolongada disminución en los valores de presión arterial (figura 3). Doham y col (2001), posterior a la administración de 0,4 mg/kg de xilazina, asociada con 0,4 mg/kg de morfina y 0,02 mg/kg de atropina en perros, reportaron disminución de la presión arterial, la cual permaneció bajo los niveles basales por hasta 60 minutos, concordando con lo encontrado en el presente estudio.

Análisis de gases arteriales. Los resultados obtenidos en el grupo tratado con xilazina concuerdan parcialmente con los reportados por Cullen y Reynoldson (1993), quienes describen un aumento en los valores de pH posterior a la administración de xilazina en perros; sin embargo, coincide en el hecho de que los valores de PaO₂ disminuyen y los valores de PaCO₂ y bicarbonato aumentan posterior a la administración de xilazina. En cambio, son más similares a los reportados por Haskins y col (1986), quienes señalan que los cambios en el valor de pH posterior a la administración de xilazina fueron leves, aunque significativos ($P < 0,05$), y que podrían ser reflejo de una leve acidosis respiratoria. Klide y col (1975) no encuentran cambios significativos en el valor de pH, PaO₂, PaCO₂ ni bicarbonato, lo cual indicaría que no existen cambios en la ventilación alveolar posterior a la administración de xilazina. Ko y col (2000) señalan que posterior a la administración de medetomidina en perros se producen diferencias en pH, el cual disminuye al igual que PaO₂ en forma no significativa ($P > 0,05$), en cambio, PaCO₂ y bicarbonato aumentan en forma no significativa ($P > 0,05$), concordando esto con lo encontrado en el presente estudio. Los resultados del análisis de gases arteriales concuerdan además con lo descrito por Muir (2002), quien indica que dosis clínicas generalmente pueden producir leve acidosis respiratoria la cual generalmente es de poca relevancia clínica.

El grupo de animales tratados con morfina presentó una disminución no significativa ($P > 0,05$) en los valores de pH y en los valores de PaO₂ y un aumento en los valores de PaCO₂ y bicarbonato, lo cual es similar a lo descrito por Eriksen (1981), quien posterior a la administración de morfina en perros anestesiados encuentra disminuciones en los valores de pH hasta 30 minutos posterior a la administración. De manera similar, Copland y col (1987) reportan disminuciones de la PaO₂ y aumentos en la PaCO₂ en perros posterior a la administración de oximorfona, no produciendo hipercapnea ni hipoxemia severa (< 60 mm/Hg PaO₂), lo que es similar a lo encontrado en el presente estudio. Esta depresión respiratoria estaría relacionada al aumento en el tono broncomotor, lo cual produciría una disminuida función pulmonar y ventilación alveolar que, según Martín (1984), es probablemente una consecuencia de sus propiedades para liberar histamina.

El grupo tratado con la asociación entre xilazina-morfina presenta los valores basales más altos en comparación con los otros tratamientos, disminuyendo constantemente a lo largo del estudio; estos resultados concuerdan con (Doham y col 2001), quienes describen disminuciones en los valores de pH y aumento en la PaCO₂ 15 minutos postadministración. Los resultados obtenidos no concuerdan con Ko y col (2000) quienes señalan que los valores de pH disminuyeron en mayor medida cuando se administró una asociación entre medetomidina y butorfanol que en el grupo tratado sólo con medetomidina, lo cual es esperable debido a la mayor depresión respiratoria producida por los opiáceos. Carlson (1997) caracteriza a la acidosis respiratoria por una disminución en el pH y un aumento en la PaCO₂, produciéndose por una disminución en la ventilación alveolar efectiva. Considerando estos factores, asociados al aumento encontrado en los valores de bicarbonato, podríamos asumir que en el presente experimento los animales presentaron cierto grado de acidosis respiratoria, aunque el hecho de no presentarse diferencias significativas no puede ser atribuido a los tratamientos.

Se concluye que la administración endovenosa de xilazina, morfina y la asociación entre xilazina y morfina produjo cambios significativos en frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial en perros y que no produjo cambios significativos en pH arterial, presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) y concentración de bicarbonato arterial en perros, siendo estas alteraciones de relevancia clínica al momento de utilizar dichos fármacos en diferentes procedimientos anestésicos.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar los cambios fisiológicos cardiorrespiratorios presentados posterior a la administración endovenosa de morfina, xilazina y la asociación xilazina-morfina en perros. Se utilizaron 6 perros, los cuales fueron sometidos a 4 tratamientos, recibiendo posterior a ser anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg) a) 5 ml de suero fisiológico; b) 0,4 mg/kg de xilazina; c) 0,4 mg/kg de morfina y d) 0,4 mg/kg de morfina y 0,4 mg/kg de xilazina. Las variables analizadas fueron frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, diastólica y media por espacio de una hora y análisis de gases arteriales. Los resultados señalan que la frecuencia cardíaca disminuyó significativamente ($P < 0,05$) en los grupos tratados con xilazina y la asociación entre xilazina y morfina. La frecuencia respiratoria aumentó en los grupos morfina y xilazina/morfina. La presión arterial aumentó inicialmente en los grupos xilazina y xilazina/morfina, para posteriormente disminuir hasta el final del experimento. El análisis de gases arteriales no presentó diferencias significativas en los diferentes tratamientos. Se concluye que la administración endovenosa de xilazina, morfina y la asociación entre xilazina y morfina produjo cambios significativos en frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial en perros y que no produjo cambios significativos en pH arterial, presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) y concentración de bicarbonato arterial en perros.

REFERENCIAS

- Bailey P L, J D Port, S McJames, L Reinersman, T H Stanley. 1987. Is fentanyl an anesthetic in the dog? *Anesth Analg* 66, 542-548.
- Bailey P L, T H Stanley. 1998. Anestésicos opiáceos intravenosos. En: Miller R D (ed). *Anestesia*. 4ª ed. Harcourt Brace, Madrid, España.
- Bartram D H, L E Young, M J Diamond, A S Gregg, R S Jones. 1993. Effects of combinations of medetomidine/pethidine when used for sedation and pre-anaesthetic medication in dogs. *J Small Anim Pract* 34, 554-558.
- Bartram D H, M J Diamond, A S Tute, A W Trafford, R S Jones. 1994. Use of medetomidine and butorphanol for sedation in dogs. *J Small Anim Pract* 35, 495-498.
- Carlson G P. 1997. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. In: Kaneko J J, Harvey J W, Bruss M L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ª ed. Academic Press. San Diego, USA.
- Clarke K W, G C England. 1988. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal by atipamezole. *J Small Anim Pract* 30, 343-348.
- Copland V S, S C Haskins, J D Patz. 1987. Oxymorphone: Cardiovascular, pulmonary, and behavioral effects in dogs. *Am J Vet Res* 48, 1626-1630.
- Cullen L K. 1999. Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully. *Aust Vet J* 77, 722-723.
- Cullen L K, J A Reynoldson. 1993. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec* 132, 378-383.
- Cullen L K, M R Raffé, D A Randall, D R Bing. 1999. Assessment of the respiratory actions of intramuscular morphine in conscious dogs. *Res Vet Science* 67, 141-148.
- Cunningham J G. 1994. *Fisiología Veterinaria*. 2ª ed. McGraw-Hill, México.
- Doham J R, L A Cohn, H E Durham, B Szladovits. 2001. Cardio-respiratory effects of intravenous morphine, xilazine and atropine in dogs. *Proc Ann Mtg Am Coll Vet Anes* New Orleans, LA, USA.
- England G C W, K W Clarke. 1989. The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs. *Acta Vet Scand* 85, 179-186.
- England G C W, K W Clarke. 1996. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse-A review. *British Vet Journal* 152, 641-659.
- England G C W, N Watts. 1997. Effect of romifidine and romifidine-butorphanol for sedation in dogs. *J Small Anim Pract* 38, 561-564.
- Eriksen J, P Berthelsen, N C Ahn, J P Rasmussen. 1981. Early response in central hemodynamics to high doses of sufentanil or morphine in dogs. *Acta Anaesth Scand* 25, 33-38.
- Finck A D, B A Berkowitz, B S Hempstead, S H Hgai. 1977. Pharmacokinetics of morphine: effects of hypercarbia on serum and brain morphine concentrations in the dog. *Anesthesiology* 47, 407-412.
- Flores E, G Cattaneo. 2000. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. I.- Premedicación y Sedación. *Monografías Med Vet* 20, 34-48.
- Flores E, G Cattaneo. 2001. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. II.- Anestésicos inyectables. *Monografías Med Vet* 21, 40-54.
- Flórez J, L E McCarthy, H L Borison. 1968. A comparative study in the cat of the respiratory effects of morphine injected intravenously and into the cerebrospinal fluid. *J Pharmacol Exp Ther* 21, 55-62.
- Flórez J. 1992. Fármacos analgésicos opiáceos. En: *Farmacología Humana*. 2ª ed. Flórez Dir J (ed). Masson-Salvat, Barcelona, España.
- Freye E. 1974. Cardiovascular effects of high doses of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesth Analg* 53, 40-46.
- Hall L W, K W Clarke. 1983. *Veterinary Anesthesia*. 8ª ed. Bailliere Tindall, East Sussex, England.
- Hall L W, K W Clarke, C M Trim. 2001. *Veterinary Anesthesia*. 10ª ed. WB Saunders. London, England.
- Haskins S C, J D Patz, T B Farber. 1986. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 47, 636-641.
- Hertz A. 2001. Prólogo. En: *Opioides en el control del dolor. Aspectos básicos y clínicos*. Stein C (ed). Masson, Barcelona, España.
- Hug C C, M R Murphy, E P Rigel, W A Olson. 1981. Pharmacokinetics of morphine injected intravenously into the anesthetized dog. *Anesthesiology* 54, 38-47.
- Jones R S. 2003. Pharmacology of Pain Drugs. *1ª Curso de Anestesia y Manejo del Dolor en Pequeños Animales*. Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.
- Klode A M, H W Calderwood, L R Soma. 1975. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 36, 931-935.
- Ko J C, J E Bailey, L S Pablo, T G Heaton-Jones. 1996. Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs. *Am J Vet Res* 57, 535-540.
- Ko J C, S M Fox, R E Mandsager. 2000. Sedative and cardio-respiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 216, 1578-1583.
- Lamont L, W Tranquilli. 2002. Alpha-2 Agonists. In: *Handbook of Veterinary Pain Management*. Gaynor J S, Muir III W W (eds). Mosby, St. Louis, Missouri, USA.
- Martin W R. 1984. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35, 283-323.
- Maze M, W Tranquilli. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74, 581-605.
- Merin R G. 1986. Pharmacology of the autonomic nervous system. In: Miller R D (ed). *Anestesia*. 2ª ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, USA.
- Muir W W. 1981. Drugs used to produced standing chemical restraint in horses. *Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice. Symposium of Equine Anesthesia* 3, 17-44.
- Muir W W, J A Hubell, R T Skarda, R M Bednarski. 2001. *Manual de Anestesia Veterinaria*. 2ª ed. Mosby, Madrid, España.
- Muir W W. 2002. Drugs used to treat pain. In: *Handbook of Veterinary Pain Management*. Gaynor J S, Muir W W (eds). Mosby, St. Louis, USA.
- Paddleford R R. 1999. Preanesthetic Agents. In: *Manual of Small Animal Anesthesia*. 2ª ed. WB Saunders, Philadelphia, USA.
- Plumb D C. 1999. *Veterinary Drug Handbook*. 3ª ed. Iowa State University Press, USA.
- Ramos D A. 1999. Valoración anestesiológica de la asociación tiletamina-zolazepam en perros premedicados con atropina y xilazina. *Memoria de Titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Reisine T, G Pasternak. 1996. Opioid analgesis and antagonists. In: Gilman AG (ed). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of the Therapeutics*. 9ª ed. McGraw-Hill, New York, USA.
- Robinson K J, R S Jones, P J Cripps. 2001. Effects of medetomidine and buprenorphine administered for sedation in dogs. *J Small Anim Pract* 42, 444-447.
- Sumano H S, L Ocampo. 1997. *Farmacología Veterinaria*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana, México.
- Thurmon J C, W J Tranquilli, G J Benson. 1996. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. 3ª ed. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, Pp 928.
- Trim C M. 1983. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am J Vet Res* 44, 329-331.
- Tyner C L, B J Woody, J S Reid, E P Chafetz, H A Lederer, J F Norton, T J Keefe, W Jöchle. 1997. Multicenter clinical comparison of sedative and analgesic effects of medetomidine and xylazine in dogs. *J Am Vet Assoc* 211, 1413-1417.