

Descripción de tres protocolos anestésicos fijos en cerdas sometidas a transferencia embrionaria quirúrgica

Miguel, M.C.^{1,2}; Gorra Vega, M.C.¹; Nicolás, A.¹; Rossetto, L.²; Vélez, C.²; Quiróz, A.²; Meder, A.R.¹ y Ramos, S.²

¹Servicio de Anestesiología. Hospital Escuela de Animales Pequeños. FCV-UNLPam

²Instituto de Medicina Reproductiva Veterinaria. FCV-UNLPam.

RESUMEN

La utilización del cerdo como modelo en investigación biomédica ha dado lugar a múltiples descripciones de protocolos anestésicos. El presente trabajo tiene por objeto socializar las dosis y drogas utilizadas en tres protocolos. Las tres cerdas anestesiadas, una por protocolo, son parte de la puesta a punto de la técnica de transferencia embrionaria quirúrgica. Protocolo 1: Medicación preanestésica: ketamina 15 mg/kg vía intramuscular, xilacina 3 mg/kg intramuscular. Inducción: midazolam 0,15 mg/kg vía EV. Mantenimiento: xilacina 0,6 mg/kg EV, y ketamina 3 mg/kg EV + dos refuerzos de ketamina 2 mg/kg EV. Protocolo 2: Medicación preanestésica: ketamina 15 mg/kg vía intramuscular, xilacina 3 mg/kg intramuscular. Inducción: midazolam 0,14 mg/kg vía endovenosa. Mantenimiento por vía endovenosa: Ketamina 1,5 mg/kg, Xilacina 0,6 mg/kg, Ketamina 2 mg/kg. Protocolo 3: Medicación preanestésica: ketamina 15 mg/kg vía intramuscular, xilacina 3 mg/kg intramuscular. Inducción: ketamina 5 mg/kg vía endovenosa. Mantenimiento por vía endovenosa: Xilacina 0,6 mg/kg, Ketamina 3 mg/kg, Ketamina 2 mg/kg, Ketamina 2 mg/kg. El planteo farmacológico del protocolo 3 requirió mayor frecuencia y dosis de drogas utilizadas.

Palabras clave: cerdos, anestesia fija, protocolos, midazolam, ketamina, xilacina.

Description of three fixed anesthetic protocols in sows undergoing surgical embryo transfer

ABSTRACT

The use of pig as a model in biomedical research has given rise to multiple descriptions of anesthetic protocols. The purpose of this work is to socialize the doses and drugs used in three protocols. The three anesthetized sows, one per protocol, are part of the fine-tuning of the surgical embryo transfer technique. Protocol 1: Pre-anesthetic medication: ketamine 15 mg/kg intramuscularly, xylazine 3 mg/kg intramuscularly. Induction: midazolam 0.15 mg/kg IV. Maintenance: xylazine 0.6 mg/kg IV, and ketamine 3 mg/kg IV + two boosters of ketamine 2 mg/kg IV. Protocol 2: Pre-anesthetic medication: ketamine 15 mg/kg intramuscularly, xylazine 3 mg/kg intramuscularly. Induction: midazolam 0.14 mg/kg intravenously. Intravenous maintenance: Ketamine 1.5 mg/kg, Xylazine 0.6 mg/kg, Ketamine 2 mg/kg. Protocol 3: Pre-anesthetic medication: ketamine 15 mg/kg



intramuscularly, xylazine 3 mg/kg intramuscularly. Induction: ketamine 5 mg/kg intravenously. Intravenous maintenance: Xylazine 0.6 mg/kg, Ketamine 3 mg/kg, Ketamine 2 mg/kg, Ketamine 2 mg/kg. The pharmacological approach of protocol 3 required greater frequency and doses of drugs used.

Keywords: pigs, fixed anesthesia, protocols, midazolam, ketamine, xylazine.

INTRODUCCIÓN

La especie porcina (*Sus scrofa domestica*) es un animal de elección en muchos modelos experimentales. Los signos vitales del cerdo son similares a los del humano, y sus órganos tienen un tamaño relativamente parecido; características que lo convierten en un modelo idóneo aplicable en gran cantidad de cirugías (Guevara *et al.*, 2021).

Las propiedades de la especie porcina en cuanto a su prolificidad y comercialización, junto al avance científico en biomedicina, impulsó a generar numerosos trabajos utilizando al cerdo como modelo de investigación. Lo ha llevado, tanto a mejorar su performance reproductiva y productiva, como a profundizar los conocimientos acerca de su fisiología y extrapolarlo a patologías humanas (Kobayashi *et al.*; 2012; Ferenc *et al.*, 2014; Walters *et al.* 2017; Hoffe and Holahan, 2019; Hou *et al.* 2022).

La utilización del cerdo como modelo en investigación biomédica ha dado lugar a múltiples descripciones de protocolos anestésicos. La mayor parte de ellos incluyen medicación preanestésica administrada por vía intramuscular, lo que permite el manejo y colocación de un acceso venoso, seguido de las etapas de inducción y mantenimiento (Arias-Sanz *et al.*, 2020). En cirugía experimental la elección del protocolo anestésico depende de la complejidad de la intervención quirúrgica. Los procedimientos con narcóticos deben ser seguros, fáciles de manejar y no deben influir en los resultados experimentales (Kaiser *et al.*, 2006).

Según Muir (2008) la anestesia en cerdos constituye un "reto extraordinario". La dificultad para acceder a venas superficiales, la complejidad al momento de intubar debido al tamaño reducido de su cavidad oral, la depresión respiratoria y la elevación de la temperatura corporal, son algunos de los factores descriptos que justifican la citada afirmación.

Como droga perteneciente al grupo de los alfa-2, la xilacina ejerce su acción estimulando receptores α_2 -adrenérgicos pre-sinápticos, generando un potente efecto sedante y analgésico en el SNC, provocando hiperpolarización e inhibición de la liberación de noradrenalina y dopamina. El midazolam, benzodiazepina de acción sedante e hipnótica, de la cual se han descrito como mecanismo de acción: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) y disminución de la liberación o recaptación de la acetilcolina en el SNC (Plumb y Pharm, 2010). La ketamina se define como antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA; como anestésico disociativo que activa el sistema límbico y deprime el sistema tálamo-cortical provocando un estado cataléptico con poder analgésico somático, intraoperatorio y postoperatorio administrado como infusión a ritmo constante (Muir, 2008).

La presentación de los protocolos anestésicos descriptos en el presente trabajo, tienen por objetivo socializar con los médicos veterinarios, las dosis y drogas utilizadas

en cada protocolo. Asimismo, los autores comparten su percepción clínica según protocolo utilizado.

DESARROLLO

Animales

Los animales involucrados en este trabajo son parte de la puesta a punto de la técnica de transferencia embrionaria quirúrgica y no quirúrgica en porcinos en el Centro de Reproducción y Transferencia de Biotecnología de La Pampa (CERELAP) de la FCV-UNLPam. Los procedimientos terapéuticos, anestésicos y quirúrgicos, así como sus cuidados en dicho centro, fueron descriptos en Protocolo de Investigación, aprobado mediante Dictamen N° 301221, por la Comisión Asesora Interna para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CAICUAE) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam.

Se trabajó con hembras híbridas de razas maternas, Landrace x Yorkshire. Se utilizaron dos categorías de animales, 2 donantes, cachorras de primer servicio con 8 a 9 meses de edad y 140 kg de peso vivo y una hembra categoría receptora, adulta, de segunda parición, de 18 meses de edad y con un peso vivo aproximado de 200 kg.

Descripción de protocolos y etapas de los procedimientos anestésicos empleados

- **Protocolo 1:** Cerda Donante N° 287: hembra "cachorra" F1 Landrace x Yorkshire. 160 kg

Como medicación pre-anestésica (MPA), se le administra ketamina (concentración al 10%) 15 mg/kg por vía intramuscular (IM) y xilacina (concentración al 10%) 3 mg/kg IM, en músculos del cuello, a la hora cero del procedimiento anestésico. A los 10 minutos adopta el decúbito lateral, y es transportada en camilla desde el corral de MPA a la sala intermedia, donde se le coloca un abocath n°20 en vena auricular derecha. Se conecta a la vía endovenosa solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9%, como cristaloides de mantenimiento. En esta instancia se encuentra relajada, en plano de sedación profundo, con reflejos palpebrales presentes.

En la etapa de inducción, a los 25 minutos de iniciado el procedimiento anestésico, se administra midazolam (concentración al 0,5%), 0,15 mg/kg vía endovenosa (EV). Se procede a la intubación oro-traqueal con tubo n° 7 (7 mm ID). El tubo es colocado a través de la cavidad laríngea y en la cavidad traqueal con el soporte de un mandril romo de metal; una vez colocado el tubo, se retira el mandril y se lo conecta a un ambú (Imagen 1). Luego de la administración del midazolam, la paciente es posicionada en decúbito dorsal, en Trendelenburg y conectada a oxímetro de pulso en lengua.

Imagen 1: Intubación orotraqueal



En la etapa de mantenimiento anestésico, recibe xilacina (concentración al 10%) 0,6 mg/kg EV, 20 minutos post inducción, y ketamina (concentración al 10%) 3 mg/kg vía EV a los 30' post inducción. Luego recibe dos bolos de 2 mg/kg de ketamina EV, separados por un lapso de 10'. Se extuba a los 18 minutos post finalizado el procedimiento quirúrgico.

En proceso de despertar, el paciente es llevado al corral de recuperación, donde queda posicionada en decúbito lateral. A la hora de extubada, adopta el decúbito esternal. A las dos horas y media post extubación se incorpora, queda en estación, y deambula.

-
- **Protocolo 2:** Cerda Donante N° A 106: hembra "cachorra" F1 Landrace x Yorkshire. 140 kg de peso.

Como medicación preanestésica (MPA), se le administra ketamina (concentración al 10%) 15 mg/kg por vía intra muscular (IM) y xilacina (concentración al 10%) 3 mg/kg IM, en músculos del cuello, a la hora cero del procedimiento anestésico. A los 8 minutos adopta el de cubito lateral, y es transportada en camilla desde el corral de MPA a la sala intermedia, donde se le coloca un abocath n°20 en vena auricular izquierda. Se conecta a la vía endovenosa solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9 %, como cristaloides de mantenimiento. En esta instancia se encuentra relajada, con un grado de sedación profundo.

En la etapa de inducción, a los 35 minutos de recibida la MPA, se administra midazolam (0,5%) 0,14 mg/kg por vía endovenosa (EV). Se procede a la intubación orotraqueal con tubo n° 6,5 (6.5 mm ID). El tubo es colocado a través de la cavidad laríngea y en la cavidad traqueal con el soporte de un mandril de metal de punta roma; una vez colocado el tubo, se retira el mandril y se lo conecta a un extensor corrugado, de manera que queda el tubo acoplado a un corrugado y este a un ambú. Luego de la administración

del midazolam, el animal es posicionado en decúbito dorsal y en Trendelemburg, y conectado a oxímetro de pulso en la lengua (Imagen 2).

Imagen 2: Colocación en decúbito dorsal y Trendelemburg



En la etapa de mantenimiento anestésico, 20' post inducción y una hora post MPA, recibe ketamina (10%) 1,5 mg/kg vía EV y 10' después se le administra xilacina (10%) 0,6 mg/kg EV. Luego recibe 1 bolo de 2 mg/kg de ketamina (10%) EV y se extuba 20 minutos después del último bolo.

Es llevada al corral de recuperación. Queda en decúbito lateral. A la hora y media adopta decúbito esternal. A las dos horas post extubación se incorpora, queda en posición "sentada" y a los 20 min deambula.

- **Protocolo 3:** Cerda Receptora "Betty": hembra F1 Landrace x Yorkshire. 200 kg de peso.

La paciente recibe como MPA ketamina (10%) 15 mg/kg IM y xilacina 3 (10%) mg/kg IM, en músculos del cuello, a la hora cero del procedimiento anestésico. Pasados los 15 minutos adopta el decúbito lateral y es transportada en camilla desde el corral de MPA a la sala intermedia, donde se le coloca un abocath n°20 en vena auricular izquierda. Se conecta a la vía endovenosa sn. fisiológica de cloruro de sodio al 0,9 %, como cristaloides de mantenimiento. La relajación y sedación obtenidas con la MPA es profunda.

Veinte minutos post inyección intramuscular de la MPA, se administra ketamina (10%) 5 mg/kg por vía endovenosa (EV). Se procede a la intubación oro-traqueal con tubo n°7 (mm ID). El tubo es colocado a través de la cavidad laríngea y en la cavidad traqueal con el soporte de un mandril de metal de punta roma; una vez colocado el tubo, se retira el mandril y se lo conecta a un extensor corrugado, de manera que queda el tubo acoplado

a un corrugado y este a un ambú. Luego el paciente es posicionado en decúbito dorsal y en Trendelemburg, y conectado a oxímetro de pulso en pabellón auricular.

En la etapa de mantenimiento anestésico, recibe xilacina 0,6 mg/kg EV, 30 minutos post MPA y 10 minutos post inducción, y ketamina 3 mg/kg vía EV a los 30' de la inducción. A los 10 minutos se administran 2 mg/kg de ketamina EV. A los 10. minutos se reitera la misma dosis. Finaliza la intervención quirúrgica (Imagen 3).

Imagen 3: Colocación en decúbito lateral a la espera de la extubación.



El animal es llevado al corral de recuperación. Queda en decúbito lateral. A la hora adopta decúbito esternal. A las dos horas post extubación se incorpora y deambula.

Las dosis utilizadas en las etapas de medicación preanestésica, inducción y mantenimiento, se exponen a continuación en Tabla 1, de manera que resulte práctico y concreto visualizar los protocolos diseñados para cada animal.

Tabla 1.

| | Protocolo 1 | Protocolo 2 | Protocolo 3 |
|-----|---|---|---|
| MPA | Ketamina (15 mg/kg) Xilacina (3 mg/kg) | Ketamina (15 mg/kg) Xilacina (3 mg/kg) | Ketamina (15 mg/kg) Xilacina (3 mg/kg) |
| IND | Midazolam (0,15 mg/kg) | Midazolam (0,14 mg/kg) | Ketamina (5 mg/kg) |

| | | | |
|---|--|--|--|
| MANT* | Xilacina (0,6 mg/kg) Ketamina (3 mg/kg) Ketamina (2 mg/kg) | Ketamina (1,5 mg/kg) Xilacina (0,6 mg/kg) Ketamina (2 mg/kg) | Xilacina (0,6 mg/kg) Ketamina (3 mg/kg) Ketamina (2 mg/kg) Ketamina (2 mg/kg) |
| MPA: Medicación preanestésica administrada vía intramuscular; IND: Inducción administrada vía endovenosa; MANT: Mantenimiento, drogas administradas vía endovenosa. *Bolos a efecto. | | | |

CONCLUSIÓN

El protocolo n° 3 requirió mayores refuerzos (en frecuencia y dosis), de drogas de mantenimiento utilizadas en los tres casos (ketamina y xilacina). Esta cerda fue inducida con ketamina a diferencia de protocolos 1 y 2 que fueron inducidas con midazolam. La relajación muscular y profundidad del plano anestésico no fueron óptimos. Esta afirmación surge en base a parámetros clínicos y monitoreo observacional de los efectos anestésicos generados por tres protocolos anestésicos a los que se expusieron tres cerdas de diferentes pesos y en diferentes etapas reproductivas.

Referencias Bibliográficas

- Arias-Sanz P, Fernández-Domínguez P, Del-Pozo-Carabias A, Parra-Martínez JG, Ayuso-Sacido A. (2020). Implementación de un protocolo de anestesia intravenosa durante la validación de un prototipo de respirador en modelo porcino. *Sanid. Mil.* [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Dic. 26] ; 76(4): 213-220. Disp.en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712020000400213&lng=es. Epub 12-Abr-2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712020000400002>.
- Ferenc, K., Pietrzak, P., Godlewski, M. M., Piwowarski, J., Kiliarczyk, R., Guilloteau, P., & Zabielski, R. (2014). Intrauterine growth retarded piglet as a model for humans—studies on the perinatal development of the gut structure and function. *Reproductive biology*, 14(1), 51-60.
- Guevara M, Antequera M, Jiménez Baigorria L, González A, Cassone E, Gial M, Gargiulo P. (2021). Comparación de dos protocolos anestésicos en Cerdos con Ketamina 10% + Xilazina 10% vs. Ketamina 5% + Xilazina 2%. *Porcicultura*. Copyright © 1999-2021 Engormix - All Rights Reserved <https://www.engormix.com/porcicultura/foros/comparacion-dos-protocolos-anestésicos-t18010/>
- Hoffe, B., & Holahan, M. R. (2019). The use of pigs as a translational model for studying neurodegenerative diseases. *Frontiers in physiology*, 10, 838.
- Hou, N., Du, X., & Wu, S. (2022). Advances in pig models of human diseases. *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(2), 141-152.
- Kaiser, G. M., Heuer, M. M., Frühauf, N. R., Kühne, C. A., & Broelsch, C. E. (2006). General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. *The Journal of surgical research*, 130(1), 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.07.012>
- Kobayashi, E., Hishikawa, S., Teratani, T., & Lefor, A. T. (2012). The pig as a model for translational research: overview of porcine animal models at Jichi Medical University. *Transplantation research*, 1, 1-9.
- Muir W. (2008) *Manual de Anestesia Veterinaria*. Cuarta Edición. Madrid-España: Elsevier Mosby. (23) 412-420.
- Plumb, DC; Pharm, D. (2010). *Manual de Farmacología Veterinaria*. 6° edición. 1:1077-1080. Intermédica.
- Walters, E. M., Wells, K. D., Bryda, E. C., Schommer, S., & Prather, R. S. (2017). Swine models, genomic tools and services to enhance our understanding of human health and diseases. *Lab Animal*, 46(4), 167-172.