

**Palabras clave:**

Agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , perro, isoflurano, MAC, propofol, tasipimidina.

**Keywords:**

$\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, dog, iso urane, MAC, propofol, tasipimidine.



# Efecto anestésico del fármaco ansiolítico tasipimidina en perros Beagle

<https://axoncomunicacion.net/?p=126208&preview=true>



Artículo publicado en: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2024, 51, 244e252

Autores: Sabine BR Kästner<sup>1</sup>, Thomas Amon<sup>1</sup>, Julia Tünsmeier<sup>1</sup>, Mike Noll<sup>2</sup>, Franz-Josef Söbbeler<sup>1</sup>, Sirpa Laakso<sup>3</sup>, Lasse Saloranta<sup>3</sup> y Mirja Huhtinen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Small Animal Clinic, University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany

<sup>2</sup>Evidensia Small Animal Clinic, Norderstedt, Germany

<sup>3</sup>Orion Corporation, R&D, Espoo, Finland



**Efecto anestésico del fármaco ansiolítico tasipimidina en perros Beagle**

*Resumen*

## Resumen

### Objetivo

Evaluar el efecto de la tasipimidina oral en el manejo de perros, la facilidad de colocación del catéter y los requerimientos de propofol e isoflurano para la anestesia.

**Diseño del estudio:** Ensayo experimental, aleatorizado, ciego y controlado con placebo.

**Animales:** Un grupo de siete perros Beagle adultos con un peso (media  $\pm$  desviación estándar) de  $13,1 \pm 2,7$  kg y una edad media de  $18,6 \pm 1$  meses.



## Métodos

Los perros se sometieron a cuatro tratamientos antes de la inducción de la anestesia con propofol. PP: placebo por vía oral (VO) 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, seguido de placebo (NaCl 0,9%) por vía intravenosa (IV). TP: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  (VO) 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, seguido de placebo (NaCl 0,9%) IV. TMP: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  VO 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguida de metadona 0,2  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  IV. TMPD: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  VO 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguida de metadona 0,2  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  y dexmedetomidina 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  IV, seguida de una infusión de dexmedetomidina a velocidad constante de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  hora.

Se determinaron la sedación, la respuesta a la colocación del catéter, la calidad de la intubación, el tiempo transcurrido hasta la pérdida de consciencia, el tiempo transcurrido hasta la intubación, la dosis requerida de propofol y la concentración alveolar mínima de isoflurano que impide el movimiento motor ( $\text{MAC}_{\text{NM}}$ ).

Se utilizó un análisis de modelos mixtos o la prueba de Friedman y Manne-Whitney; valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

La respuesta a la colocación del catéter no difirió entre los tratamientos. La tasipimidina sola redujo la dosis de propofol en un 30%. La adición de metadona o metadona y dexmedetomidina redujo la dosis de propofol en un 48% y un 50%, respectivamente. El  $\text{MAC}_{\text{NM}}$  del isoflurano se redujo en un 19% en perros medicados con tasipimidina, mientras que en combinación con metadona o metadona y dexmedetomidina, el  $\text{MAC}_{\text{NM}}$  del isoflurano se redujo en un 35%.

## Conclusiones y relevancia clínica

Una dosis ansiolítica de tasipimidina indujo signos leves de sedación en perros y redujo los requerimientos de propofol e isoflurano para inducir y mantener la anestesia, lo cual debe considerarse en un plan anestésico.

## Introducción

Los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  (agonistas  $\alpha_2$ ) tienen efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos (Murrell y Hellebrekers, 2005). En dosis bajas, se utilizan como ansiolíticos para reducir el ruido o la ansiedad y el miedo inducidos por las visitas al veterinario (Millan *et al.*, 2000; Ji *et al.*, 2014; Korpivaara *et al.*, 2017). La tasipimidina es un nuevo agonista  $\alpha_2$  con alta selectividad por los receptores  $\alpha_2\text{A}$  humanos. También presenta alta afinidad por los sitios de unión de la imidazolina y un agonismo débil por los receptores de serotonina (Lehtimäki *et al.*, 2022). La tasipimidina presenta un perfil farmacodinámico dependiente de la dosis asociado a agonistas  $\alpha_2$  y es eficaz por vía oral en perros gracias a su biodisponibilidad oral de moderada a buena (60-82%) [Informe Público Europeo de Evaluación de Tessie (Tessie-EPAR)]. La tasipimidina oral alivia la ansiedad por separación y los viajes en perros con dueños, y se tolera bien cuando se administra a los perros antes de las visitas al veterinario,



los viajes en coche y los fuegos artificiales (Tessie-EPAR). La tasipimidina ha obtenido recientemente la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos para el «alivio a corto plazo de la ansiedad situacional y el miedo en perros provocados por el ruido o la marcha del dueño» como producto Tessie.

Si se administra antes de una visita veterinaria, podría ser necesaria la sedación o anestesia general para el procedimiento, y se debe conocer y considerar la posible interacción de la tasipimidina con los anestésicos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la tasipimidina oral en: 1) la facilidad de manejo del perro y la colocación del catéter; y 2) los requisitos anestésicos para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, junto con los anestésicos estándar.

Nuestra hipótesis fue que la tasipimidina facilitaría el manejo del perro y reduciría la respuesta a la colocación del catéter, el número de intentos necesarios para la colocación exitosa del catéter venoso periférico, la dosis de propofol requerida para una intubación endotraqueal exitosa y la concentración mínima alveolar de isoflurano que impide el movimiento motor ( $MAC_{NM}$ ) durante el mantenimiento de la anestesia.

## Materiales y Métodos

### Animales

Un grupo de siete perros Beagle adultos (tres machos y cuatro hembras) con un peso corporal medio  $\pm$  desviación estándar (DE) de  $13,1 \pm 2,7$  kg y una edad media  $\pm$  de  $18,6 \pm 1$  meses. Los perros se alojaron en grupos de dos a cuatro animales. Los perros tenían acceso a un corral al aire libre enriquecido ambientalmente. Los perros se alimentaban dos veces al día con pienso analizado estándar y se les suministró agua ad libitum.

El estudio fue revisado por el Comité de Ética para la Experimentación con Animales de Baja Sajonia, Alemania, y aprobado x8 de la Ley Alemana de Bienestar Animal (33.12- 42502-04-16/2151).

### Diseño del estudio

El estudio se diseñó como un ensayo prospectivo, controlado con placebo, aleatorizado, experimental con un cruce completo y observadores cegados. La aleatorización se realizó mediante una tabla de números aleatorios generada por ordenador (función RAND software SAS 9.2; SAS Institute Inc., NC, EE.UU.). Cada perro fue anestesiado cuatro veces para determinar el  $MAC_{NM}$  individual de isoflurano (Reilly *et al.* 2013) con un periodo de lavado de 7 días entre tratamientos. Antes de la inscripción en el estudio, se examinó físicamente a los perros y se realizó una bioquímica sérica.

Según el cálculo a priori del tamaño de la muestra (G\*Power 3.1.9.2; Universidad Heinrich Heine, Alemania) con alfa del 5%, beta del 20% y la suposición de que una reducción del  $MAC_{NM}$  del 30% sería una diferencia clínicamente relevante, con una muestra de siete perros. Los datos se tomaron de un estudio anterior (Kushiro *et al.* 2007) asumiendo una MAC de isoflurano de  $1,3 \pm 0,3$  vol% frente a  $1,0 \pm 0,1$  vol% resultante de la inducción con propofol, lo que dio como resultado un tamaño del efecto de 1,13.

**Efecto anestésico del fármaco ansiolítico tasipimidina en perros Beagle**

*Materiales y Métodos*

## Tratamientos

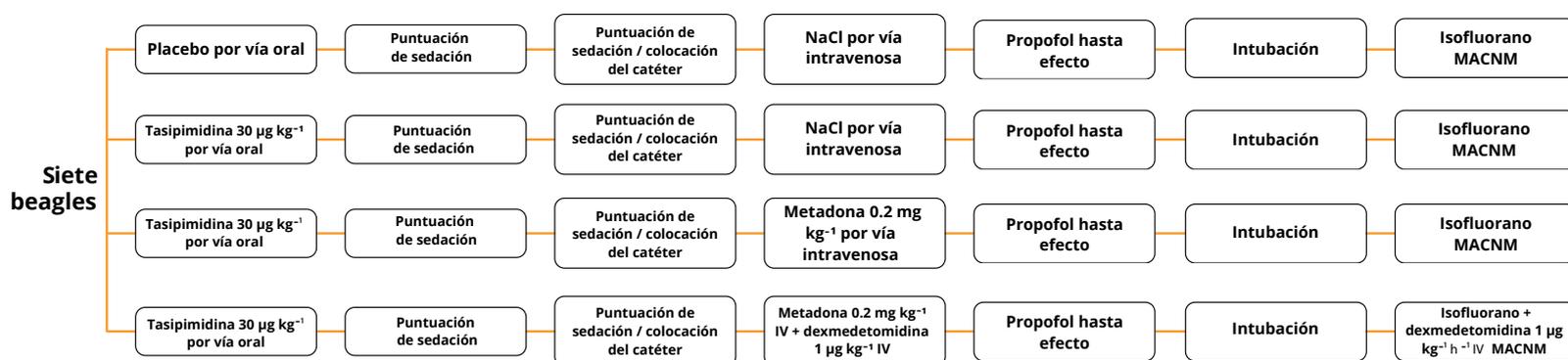
Los perros fueron sometidos a cuatro tratamientos diferentes antes de la inducción de la anestesia con Propofol (**Figura 1**):

- **PP:** Placebo administrado por vía oral (VO) 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, seguido de placebo (NaCl al 0,9%) por vía intravenosa (IV).
- **TP:** Tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  VO 60 minutos antes de la inducción, seguido de placebo IV.
- **TMP:** Tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  VO 60 minutos antes de la inducción, seguido de metadona 0,2 mg/kg IV.
- **TMPD:** Tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  VO 60 minutos antes de la inducción, seguido de metadona 0,2 mg/kg<sup>-1</sup> y dexmedetomidina 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  IV, seguido de una infusión continua de dexmedetomidina a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  /hora<sup>-1</sup>.

Los tratamientos fueron preparados por una persona que no participó en las observaciones. La tasipimidina o el placebo oral se extrajeron de frascos codificados que contenían el principio activo o sólo los excipientes (citrato trisódico deshidratado, ácido cítrico monohidratado, benzoato sódico, azul brillante FD&C Azul n° 1, tartrazina FD&C Amarillo n° 5, agua purificada).

## Toma de muestras de sangre

Antes de la inducción de la anestesia y 60 minutos después de la tasipimidina, 2 ml de sangre venosa [ácido dipotásico etilendiaminotetraacético (K2-EDTA) como anticoagulante] para confirmar la absorción de tasipimidina. Las muestras de sangre se mantuvieron en hielo hasta la centrifugación (10 minutos a 3220 g, 5 C) en 0,5 horas y el plasma se congelado y almacenado a -75°C hasta el bioanálisis.



**Figura 1** Diagrama de flujo de los cuatro tratamientos: placebo-propofol (PP), tasipimidina-propofol (TP), tasipimidina-metadona-propofol (TMP) y tasipimidina-metadona-dexmedetomidina-propofol (TMPD). Los siguientes fármacos se administraron antes del propofol intravenoso (IV): PP - placebo por vía oral 60 minutos antes de la inducción de la anestesia seguido de NaCl 0,9% IV; TP - tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de la inducción de la anestesia seguida de NaCl 0,9% IV; TMP: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de la inducción de la anestesia seguida de metadona 0,2 mg  $\text{kg}^{-1}$  IV; TMPD - tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  oral 60 minutos antes de la inducción de la anestesia seguida de metadona 0,2 mg  $\text{kg}^{-1}$  y dexmedetomidina 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ .



## Anestesia e instrumentación

Los perros se mantuvieron en ayuno durante la noche con libre acceso al agua. Antes de la colocación del catéter, el nivel de sedación se midió tres veces. Se colocó un catéter (VasoVet; B. Braun Melsungen AG) en una vena cefálica para la administración de fármacos y la infusión de una solución electrolítica equilibrada (Sterofundin; B. Braun Melsungen AG) a  $5\text{ mL kg}^{-1}\text{ hora}^{-1}$ . Todos los catéteres fueron colocados por la misma persona y se puntuó el comportamiento de los perros durante el procedimiento y la facilidad de colocación del catéter como se describe a continuación.

Propofol (Narcofol,  $10\text{ mg kg}^{-1}$ ; CP Pharma GmbH, Alemania) se inyectó por vía intravenosa hasta que fue posible la intubación. A dosis de  $6,5\text{ mg kg}^{-1}$  de peso corporal en una jeringa.

Un cuarto de esta dosis se inyectó en 20 segundos y se comprobó el tono mandibular, el reflejo palpebral y la tolerancia al tubo endotraqueal.

Si la profundidad anestésica era insuficiente, se inyectaba el siguiente cuarto durante 20 segundos y se volvía a comprobar la profundidad anestésica.

Esto se repitió hasta que fue posible la intubación endotraqueal. Se registró la dosis necesaria de Propofol y se midió el tiempo transcurrido hasta la pérdida de conciencia (pérdida del reflejo de giro a la derecha) y el tiempo hasta la intubación desde el inicio de la inyección de propofol.

Tras la intubación endotraqueal, se mantuvo la anestesia con isoflurano (Isofluran CP; CP Pharma GmbH) en oxígeno ( $100\text{ mL kg}^{-1}$ ) mediante un sistema de respiración circular con un vaporizador de circuito (Fabius Tiro & Vapor 19.3; Drägerwerk, Alemania). Ventilación obligatoria continua controlada por volumen [volumen corriente  $15\text{ mL kg}^{-1}$ , frecuencia respiratoria variable (fR)] se inició para mantener la normocapnia ( $4,66\text{--}5,99\text{ kPa}$ ;  $35\text{--}45\text{ mmHg}$ ). Tras la instrumentación, se cubrió a los perros con una manta de aire caliente (Bair Hugger Modell 505; Arizant Healthcare, AZ, EE.UU.) para mantener la temperatura corporal nasal entre  $37\text{ °C}$  y  $38,5\text{ °C}$ .

La temperatura nasal, la frecuencia cardíaca (FC), la FR, la saturación de hemoglobina arterial periférica con oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ), el dióxido de carbono espiratorio final ( $\text{PE}_2\text{CO}_2$ ) y las concentraciones de isoflurano ( $\text{FE}_2\text{Iso}$ ) se midieron continuamente mediante un monitor de anestesia multiparamétrico (Cardiicap s/5 Anaesthesia Monitor; Datex-Ohmeda, GE Healthcare, Finlandia). El gas se muestreó del extremo traqueal del tubo endotraqueal. El analizador de gases se calibró antes y después de cada experimento. Para la calibración, se utilizó aire ambiente y una mezcla de gases con un 5% de dióxido de carbono, un 55% de oxígeno, un 2% de óxido nitroso y un 2% de desflurano (gas de calibración Quick Cal; GE Healthcare). Los experimentos se realizaron a 55 m sobre el nivel del mar. Se colocó un catéter (BD Careflow; Becton Dickinson Critical Care Systems Pte, Singapur) en la arteria podal dorsal. La presión arterial se midió con transductores desechables precalibrados (PMSET Art. Safe-draw; Becton Dickinson Critical Care Systems Pte Ltd), colocados a nivel de la raíz aórtica y ajustados a presión atmosférica. Se reali-

zó un análisis de gases en sangre arterial dentro de los 5 minutos posteriores a la toma de muestra (ABL 80 Flex; Radiometer GmbH, Alemania) para confirmar la eucapnia y un pH normal.

### Determinación de la concentración alveolar mínima que impide el movimiento motor

La CAM se determinó por duplicado mediante la técnica de bracketing (Sonner, 2002) y estimulación eléctrica mediante dos electrodos (electrodo de aguja monopolar desechable TECA de 50 mm y 26 G; Viasys Healthcare, PA, EE. UU.) colocados subcutáneamente en la cara medial de la extremidad torácica izquierda. Se liberó un estímulo definido (50 voltios a 50 ciclos por segundo durante 10 ms) desde un generador de pulsos cuadrados (estimulador de pulsos cuadrados Grass S48; Natus Neurology Incorporated, Grass, WI, EE. UU.). El protocolo de estimulación consistió en dos estímulos simples y dos continuos (de 3 segundos de duración), separados por 5 segundos cada uno. La estimulación se interrumpió en cuanto el perro mostró una respuesta positiva o se alcanzó el final del ciclo (Valverde *et al.*, 2003). Cualquier movimiento motor (retirada de extremidades, elevación de la cabeza, movimiento de las extremidades pélvicas o la cola) se consideró una reacción positiva (Seddighi *et al.*, 2012). Antes de cada estimulación, se midió la resistencia entre los electrodos (multímetro digital VC260, Voltcraft; Conrad Electronic SE, Alemania). Si la resistencia superaba los 3 kU, los electrodos se reposicionaban para asegurar la descarga de una corriente de 40 mA.

Tras la instrumentación, la concentración de isoflurano al final de la espiración (FE0Iso) seleccionada se mantuvo constante durante al menos 20 minutos antes de la determinación de la CAM, lo que resultó en un tiempo de equilibrio de 60 minutos desde la inducción anestésica. La estimulación se inició con una FE0Iso de 1,1% vol. Según la respuesta a la estimulación, la FE0Iso se incrementó (reacción positiva/movimiento) o se redujo (reacción negativa/ausencia de movimiento) en un 0,1% vol. Tras 20 minutos con la nueva FE0Iso, se reaplicó el estímulo. Se registró el tiempo total de anestesia.

### Puntuación de la sedación

El nivel de sedación se calificó antes, 30 y 60 minutos después de la premedicación oral, utilizando un sistema numérico de puntuación de sedación publicado (Girard *et al.*, 2010). Una puntuación de 0 indica ausencia de sedación y una puntuación máxima de 19 indica sedación muy profunda. La sedación siempre se determinó antes de cualquier otra intervención.

### Puntuación de la colocación del catéter

La respuesta de los perros a la colocación del catéter intravenoso se calificó de 1 (muy fácil) a 36 (imposible), adaptado de (Light *et al.*, 1993) (Apéndice SA).

### Puntuación de la intubación

La calidad y las condiciones para la colocación del tubo endotraqueal se calificaron de 0 a 4 (Apéndice SB).





## Análisis de tasipimidina

La tasipimidina en plasma canino con K2-EDTA se analizó mediante un método validado de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) (Apéndice SC).

## Cuidados postanestésicos

Tras la determinación de la CAM, se permitió que los perros se recuperaran y se les administró carprofeno 4 mg kg<sup>-1</sup> IV. Los perros se reintegraron a su grupo de origen a la mañana siguiente.

## Análisis estadístico

Los datos se importaron al programa informático SAS para Windows versión 9.2 (SAS Institute Inc.) para su análisis. Se utilizó la inspección visual de los residuos y la prueba de Kolmogorove-Smirnov para evaluar la distribución normal. Se utilizó un análisis de modelos mixtos (Proc. MIXED) para investigar los efectos temporales, las diferencias entre grupos y las interacciones, seguido de las comparaciones múltiples de Dunn.

Para los datos no paramétricos, se utilizó la prueba de Friedman y Manne-Whitney. Los datos paramétricos se presentan como media ± DE, los datos no paramétricos como diagramas de caja (diagramas qq). Se utilizó GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, CA, EE. UU.) para representar gráficamente los datos. Un valor  $p < 0,05$  se consideró significativo.

## Resultados

### Sedación

Tras la administración oral de tasipimidina, se desarrollaron signos leves de sedación con el tiempo, con una diferencia significativa a los 60 minutos de la medicación (**Figura 2**).

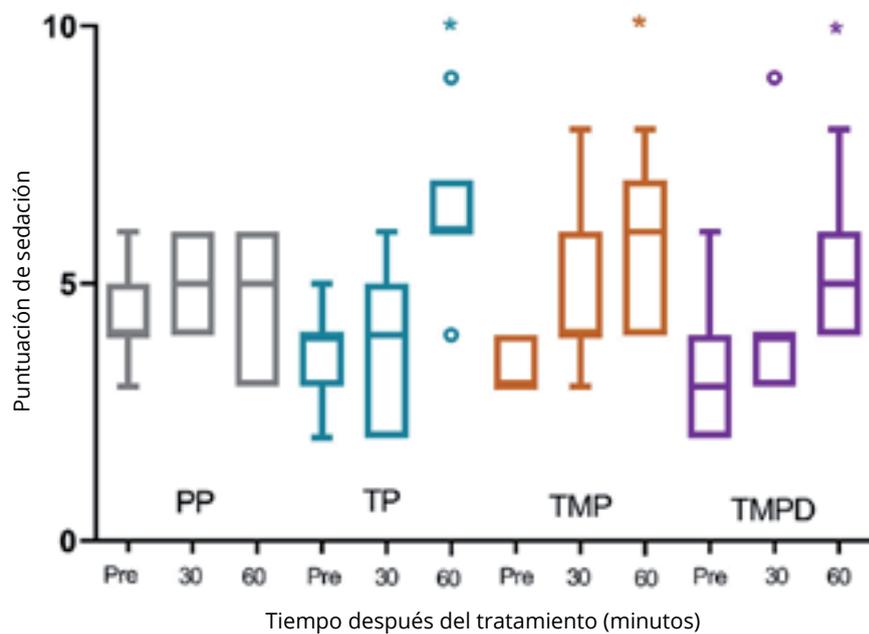
### Colocación del catéter

La facilidad de colocación del catéter, la respuesta de los perros a la misma y el número de intentos no difirieron entre los tratamientos (**Tabla 1**). La comparación del tratamiento PP con los datos agrupados de todos los tratamientos con tasipimidina en cuanto a la facilidad de colocación del catéter tampoco arrojó diferencias estadísticamente significativas (**Figura 3**).

En general, la calidad de las condiciones de colocación del catéter fue excelente y no difirió entre los tratamientos (**Tabla 1**).

### Dosis de inducción con propofol

La dosis de propofol necesaria para inducir la anestesia y lograr la intubación fue significativamente diferente entre los tratamientos ( $p = 0,009$ ). La premedicación con tasipimidina redujo la dosis en comparación con la PP en un 28% ( $p = 0,002$ ). La adición de metadona o metadona y dexmedetomidina resultó en una reducción adicional de la dosis de propofol al 45% en comparación con la PP ( $p = 0,013$ ;  $p = 0,024$ ; **Tabla 2**).



**Figura 2.** Diagrama de caja de Tukey de las puntuaciones de sedación (0-19) medidas en siete perros Beagle antes, 30 minutos y 60 minutos después del tratamiento oral con placebo (PP) o tasipimidina (TP, TMP, TMPD). \*Diferencia significativa con respecto al valor anterior (Pre) dentro de los tratamientos según el código de color del tratamiento ( $p < 0,05$ ). El recuadro indica el rango intercuartil, las líneas verticales muestran 1,5 veces dicho rango, la línea horizontal indica la mediana y los círculos abiertos son valores atípicos. Consulte la leyenda de la Figura 1 para obtener más detalles.

El tiempo hasta la pérdida de consciencia (rigidez) fue significativamente diferente entre los tratamientos ( $p = 0,003$ ). La premedicación con tasipimidina sola lo redujo en comparación con la PP ( $p = 0,020$ ). La adición de metadona y metadona y dexmedetomidina resultó en una reducción adicional del tiempo hasta la pérdida de la rigidez ( $p \frac{1}{4} 0,008$ ;  $p \frac{1}{4} 0,017$ ; **Tabla 2**).

### Intubación

El tiempo de intubación no se redujo con tasipimidina en comparación con PP ( $p = 0,279$ ). La adición de metadona o metadona y dexmedetomidina resultó en una reducción significativa del tiempo de intubación, sin diferencias entre los tratamientos ( $p = 0,009$ ;  $p = 0,001$ , respectivamente; **Tabla 2**).

La calidad de la intubación fue significativamente diferente entre los tratamientos ( $p = 0,004$ ; **Figura 4**). La premedicación con TP no modificó la puntuación de intubación en comparación con la PP ( $p = 0,999$ ). Tras añadir metadona a la premedicación, no se observó tos en respuesta a la intubación.

### Concentración alveolar mínima que impide el movimiento motor ( $MAC_{NM}$ )

La duración media  $\pm$  DE de la anestesia fue de  $138 \pm 35$  minutos, sin diferencias significativas entre los tratamientos. La  $MAC_{NM}$  del isoflurano se redujo un 19% en TP en comparación con PP. En TMP y TMPD, la  $MAC_{NM}$  se redujo un 35% sin diferencias significativas entre los tratamientos (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Puntuación de la colocación del catéter y número de intentos en siete perros Beagle premedicados o no premedicados con tasipimidina. Tratamiento PP: placebo por vía oral 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguido de placebo (NaCl 0,9%) por vía intravenosa (IV); Tratamiento TP: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguido de placebo (NaCl 0,9%) IV; Tratamiento TMP: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguido de metadona 0,2  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  IV; Tratamiento TMPD: tasipimidina 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de la inducción anestésica, seguido de metadona 0,2  $\text{mg}/\text{kg}^{-1}$  y dexmedetomidina 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  IV, seguido de una infusión de dexmedetomidina a velocidad constante de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por hora. Los datos se muestran como mediana (rango).

	PP		TP		TMP		TMPD	
Respuesta al estar en la mesa	0	(0–0)	0	(0–0)	0	(0–0)	0	(0–0)
Respuesta al rasurado	2	(2–3)	2	(1–3)	2	(1–5)	2	(1–3)
Respuesta a la colocación del catéter	2	(0–4)	1	(0–3)	2	(0–7)	3	(1–5)
Facilidad de colocación del catéter	0	(0–1)	0	(0–2)	0	(0–3)	0	(0–2)
Suma (1, 2, 3 y 4)	3	(2–6)	3	(2–6)	5	(1–15)	5	(2–8)
Nº de intentos	1	(1–1)	1	(1–4)	1	(1–3)	1	(1–3)

**Tabla 2.** Dosis de inducción de propofol requerida, tiempo hasta la pérdida de la respuesta de enderezamiento, tiempo hasta la intubación y concentración mínima de isoflurano alveolar.

	PP	TP	TMP	TMPD
Dosis de propofol (mg/kg)	6.2 $\pm$ 0.8*	4.5 $\pm$ 0.6 <sup>†</sup>	3.2 $\pm$ 0.8 <sup>‡</sup>	3.2 $\pm$ 0.7 <sup>‡</sup>
Tiempo hasta pérdida del reflejo de enderezamiento (s)	118 $\pm$ 17*	84 $\pm$ 16 <sup>†</sup>	68 $\pm$ 21 <sup>‡</sup>	64 $\pm$ 32 <sup>‡</sup>
Tiempo hasta intubación (s)	161 $\pm$ 18*	138 $\pm$ 29*	95 $\pm$ 28 <sup>†</sup>	91 $\pm$ 34 <sup>†</sup>
MAC <sub>NM</sub> (vol%)	1.26 $\pm$ 0.12*	1.02 $\pm$ 0.09 <sup>†</sup>	0.83 $\pm$ 0.13 <sup>†‡</sup>	0.80 $\pm$ 0.07 <sup>‡</sup>

\*, †, ‡ indican diferencias significativas dentro de la misma fila ( $p < 0.05$ ).

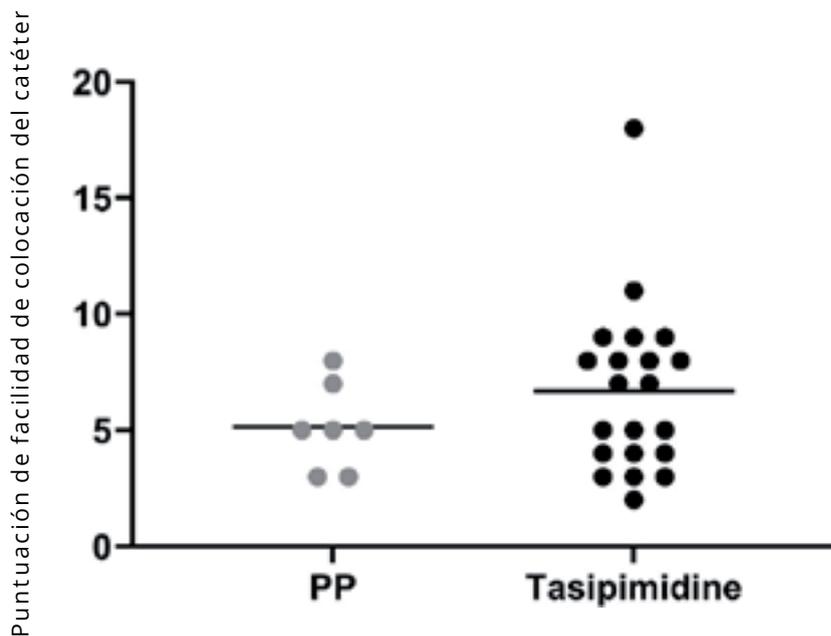
## Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca (FC) antes de la inducción anestésica y durante la anestesia con isoflurano no varió con el tiempo en PP, mientras que con todos los demás tratamientos, la FC disminuyó entre un 30% y un 40% tras la premedicación y se mantuvo en un nivel bajo sin diferencias significativas entre los tratamientos (**Figura S1**).

## Concentraciones plasmáticas de tasipimidina

Los perros en PP no presentaron concentraciones plasmáticas detectables de tasipimidina.

Las concentraciones plasmáticas 60 minutos después de la administración oral de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  de tasipimidina variaron entre 0,51 y 2,79  $\text{ng}/\text{mL}^{-1}$  en perros individuales, con una media de 1,93  $\pm$  0,56  $\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ , y no se observaron diferencias entre TP, TMP y TMPD, con 1,95  $\pm$  0,63, 1,89  $\pm$  0,77 y 1,95  $\pm$  0,21  $\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ , respectivamente.



**Figura 3.** Puntuaciones individuales y medianas (línea horizontal) de colocación del catéter (0-36) en siete perros Beagle sin premedicación (PP) o premedicados con tasipimidina (datos agrupados de TP, TMP y TMPD). Consulte la leyenda de la Figura 1 para obtener más información.<sup>2</sup>

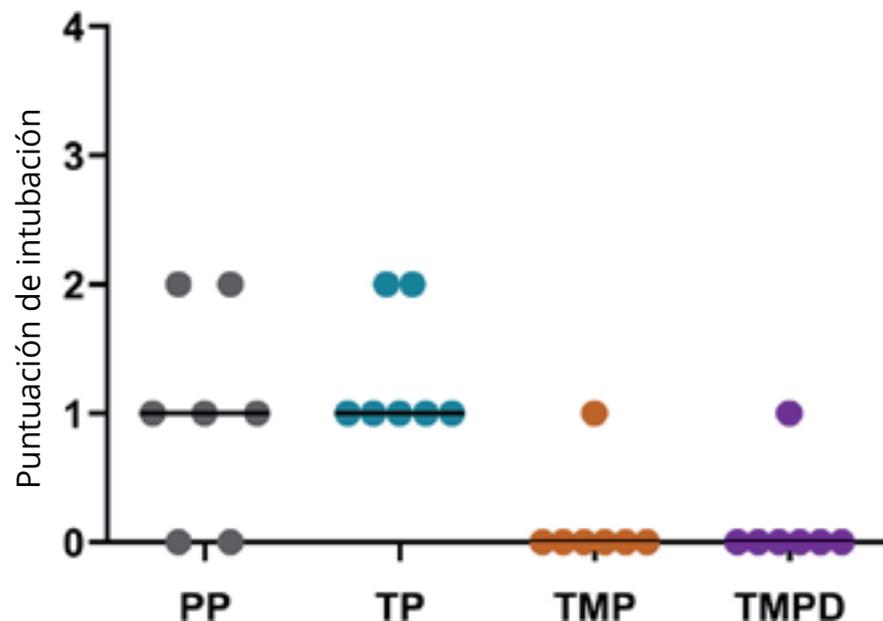
## Discusión

Nuestra hipótesis de que la tasipimidina oral facilita el manejo del perro y la colocación del catéter, y reduce la necesidad de anestesia, solo puede confirmarse parcialmente. No se detectaron diferencias en las respuestas al manejo ni a la colocación del catéter en perros Beagle, pero la dosis de propofol necesaria para la inducción de la anestesia y el  $MAC_{NM}$  de isoflurano se redujeron con tasipimidina sola en un 28% y un 19%, respectivamente, con reducciones adicionales inducidas por metadona y dexmedetomidina.

Previniendo el movimiento motor (isoflurano  $MAC_N$ ) medido en siete perros Beagle no premedicados (PP) o premedicados con tasipimidina por vía oral. PP: placebo por vía oral 60 minutos antes de la inducción de la anestesia con propofol por vía intravenosa (IV) seguido de placebo (NaCl 0,9%) IV; TP: tasipimidina  $30 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de propofol IV seguido de placebo (NaCl 0,9%) IV; TMP: tasipimidina  $30 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes de propofol IV seguido de metadona  $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  IV; TMPD: tasipimidina  $30 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por vía oral 60 minutos antes del propofol IV seguido de metadona  $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  y dexmedetomidina  $1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ . Los datos se muestran como media  $\pm$  desviación estándar.

La tasipimidina oral produjo concentraciones plasmáticas detectables en todos los perros, con variaciones individuales. No se encontró una razón obvia para la variación, como alimentación no planificada, derrames, falta de deglución o vómitos. En un estudio previo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 0,5 y 1,5 horas después de la administración oral de  $30 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ , con concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente  $5 \text{ ng mL}^{-1}$  (Tessie-EPAR). Dado que solo se tomó una muestra para confirmar la eficacia de la medicación, no está claro si se observaron concentraciones más altas posteriormente o si la biodisponibilidad fue menor.





**Figura 4.** Puntuaciones de intubación individuales y medianas (línea horizontal) (0-4) en siete perros Beagle no premedicados (PP) o premedicados con tasipimidina (TP), tasipimidina-metadona (TMP) y tasipimidina-metadona-dexmedetomidina (TMPD). Consulte la leyenda de la *Figura 1* para obtener más detalles.

En nuestros perros Beagle, la tasipimidina oral a  $30 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  produjo signos de sedación detectables, pero muy leves, a los 60 minutos. Esto concuerda con la autorización como ansiolítico, donde la sedación manifiesta no es el criterio de valoración deseado. En perros más temerosos y excitados, la ansiolisis podría hacerse más evidente. Con dosis más altas de tasipimidina, se produce una sedación más pronunciada (Tessie-EPAR), lo que refleja una depresión central dosis-dependiente relacionada con la reducción de la liberación de noradrenalina en el locus cerúleo, al igual que con otros agonistas  $\alpha_2$  (Docherty, 1998; Saunders y Limbird, 1999).

No observamos diferencias en la respuesta a la colocación del catéter en perros premedicados con tasipimidina y en perros no premedicados, y en la mayoría de los perros, el catéter se colocó al primer intento. Esto probablemente se debió al comportamiento amigable y tranquilo de nuestros Beagles de laboratorio, su aclimatación al entorno y las interacciones positivas entre humanos y perros (Döring *et al.*, 2014). Ningún perro se resistió a la colocación en la mesa y no se observó ningún comportamiento manifiesto de sumisión o miedo, como lamerse el hocico o orinar.

La dosis media de propofol ( $6,2 \text{ mg kg}^{-1}$  que utilizamos es consistente con las dosis de inducción autorizadas de  $6,5 \text{ mg kg}^{-1}$  de propofol en perros no premedicados (Morgan y Legge, 1989). Además de la premedicación, las dosis de inducción de propofol dependen de la frecuencia de inyección (Bigby *et al.*, 2017; Walters *et al.*, 2022).

La dilución de propofol al 0,5% reduce la dosis de inducción, lo que también refleja una reducción en la tasa de dosis (Rögels y Martínez-Taboada, 2021). Asimismo, la incidencia de efectos secundarios, como apnea e hipotensión, se ve influenciada por la velocidad de inyección (Walters *et al.*, 2022). En el presente estudio, se inyectó propofol según una dosis incremental predefinida para permitir que el fármaco surtiera efecto y evaluar el estado anestésico.

**Efecto anestésico del fármaco ansiolítico tasipimidina en perros Beagle**

*Discusión*



Se logró una intubación exitosa después de 2,7 minutos en el grupo sin premedicación. Estudios en ovejas demostraron que una dosis de inducción de propofol administrada durante 2 minutos logró un gradiente de concentración suficientemente alto entre la sangre arterial y el cerebro, lo que permitió el equilibrio con el sitio de efecto (Ludbrook *et al.*, 1998). Una inyección demasiado rápida provoca un exceso de dosis, con una sobredosis relativa. Un estudio reciente que investigó las tasas de inyección de propofol tras la administración intramuscular (IM) de 0,5 mg kg<sup>-1</sup> de metadona y 5 µg/kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina determinó que la dosis preferida de propofol era de 1 mg kg<sup>-1</sup> por minuto (Walters *et al.*, 2022). Con una dosis media de inducción de 2 mg kg<sup>-1</sup>, esto también se traduce en un tiempo de inyección de aproximadamente 2 minutos. La tasipimidina redujo la dosis de propofol en un 28%, mientras que la adición de metadona o metadona y dexmedetomidina la redujo entre un 48% y un 50%. En perros Beagle experimentales, la premedicación con dexmedetomidina 5 µg/kg<sup>-1</sup> o combinada con metadona 0,3 mg kg<sup>-1</sup> o midazolam 0,3 mg kg<sup>-1</sup> o metadona y midazolam IM resultó en dosis de inducción de propofol de 2,9 ± 0,9, 1,5 ± 0,5, 1,15 ± 0,5 o 0,9 ± 0,3 mg kg<sup>-1</sup>, respectivamente (Canfrán *et al.* 2016). En este último estudio, no se incluyó un grupo control sin premedicación; por lo tanto, no se puede realizar una comparación estandarizada con nuestro estudio. Sin embargo, las dosis más altas de metadona y dexmedetomidina y el mayor tiempo de efecto de los fármacos podrían explicar la reducción más pronunciada en las dosis de propofol en comparación con el estudio actual. La administración intravenosa de dexmedetomidina a 1 µg/kg<sup>-1</sup> resultó en una reducción del 27% en la dosis de propofol en perros Beagle, utilizando el método de aumento-descenso para determinar la dosis de inducción anestésica (Li *et al.*, 2022). Esta reducción se encuentra en el mismo rango que la inducida por tasipimidina oral en nuestros perros. A pesar del bajo grado de sedación, se observó un efecto clínicamente relevante de ahorro de propofol, lo que subraya la importancia de la ansiólisis en el contexto de la anestesia. La calidad de la intubación no difirió entre los tratamientos una vez alcanzado el estado anestésico adecuado, pero la adición de metadona redujo la tos durante la intubación, como se describió previamente (Canfrán *et al.*, 2016). Este hallazgo es consistente con los efectos antitusivos de los opioides (Chau *et al.*, 1983).

La media de la MAC<sub>NM</sub> de isoflurano tras la inducción con propofol fue de 1,26% vol., lo cual se encuentra dentro del rango de los valores de MAC de isoflurano reportados para perros (Hellyer *et al.*, 2001; Kulka *et al.*, 2012). Sin embargo, la determinación de la MAC no suele ir precedida de la inducción con un agente inyectable. Esto podría influir en la MAC al estimular la liberación de catecolaminas y hormonas del estrés, ya que la inducción con mascarilla de isoflurano resulta aversiva debido a su acritud y el tiempo hasta la pérdida de consciencia es de varios minutos. Este estrés podría reducirse mediante la administración de propofol, y la presencia de propofol también podría reducir los valores de la MAC por sus propios efectos anestésicos y depresores centrales (Dzikiti *et al.*, 2011). No obstante, el propofol tiene una acción corta y se redistribuye rápidamente tras una sola inyección (Zoran *et al.*, 1993; Cattai *et al.*, 2019).

**Efecto anestésico del  
fármaco ansiolítico  
tasipimidina  
en perros Beagle**

*Discusión*



En un modelo poblacional tricompartmental de disposición de propofol, las semividas típicas de distribución en las fases tempranas de las fases a y b fueron de 0,6 y 6,9 minutos, respectivamente, con una eliminación del compartimento central de 1,8 minutos (Cattai *et al.*, 2019). Esto hace improbable un efecto significativo del propofol durante la determinación de la CAM.

Decidimos utilizar la derivada de la CAM,  $MAC_{NM}$ , ya que los criterios para definir la  $MAC_{NM}$  son más claros que para la CAM. La definición de CAM requiere la presencia o ausencia de movimientos intencionados brutos (Eger *et al.*, 1965). Sin embargo, para la  $MAC_{NM}$ , la ausencia o presencia de cualquier movimiento motor resulta en valores más altos para la  $MAC_{NM}$  en comparación con la CAM (Seddihi *et al.*, 2012). Durante la estimulación nociceptiva bajo la influencia de un agente hipnótico, puede resultar difícil diferenciar entre movimientos intencionados y movimientos reflejos inconscientes. Por estas razones, la comparación de nuestra  $MAC_{NM}$  con estudios previos que utilizan MAC resulta compleja. Sin embargo, nuestro objetivo fue simular el curso de un procedimiento anestésico clínico y evaluar principalmente los cambios relativos entre los diferentes tratamientos.

Los agonistas  $\alpha_2$  y los opioides son conocidos por sus efectos ahorradores de MAC dependientes de la dosis (Pascoe *et al.*, 2006; Kulka *et al.*, 2012).

La tasipimidina redujo la  $MAC_{NM}$  del isoflurano en un 19%, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo sin premedicación. Los requerimientos de isoflurano y los valores de MAC pueden variar entre animales por diversas razones, como la edad, la temperatura corporal y el tipo de estimulación nociceptiva (Valverde *et al.*, 2003). Diferencias de hasta un 20% podrían pasar desapercibidas en la práctica clínica, ya que se encuentran dentro de la dispersión esperada y tolerada de las mediciones clínicas. Los fármacos que reducen la CAM lo hacen mediante sus efectos sedantes/hipnóticos o analgésicos a nivel supraespinal, mediante la reducción de la respuesta motora a la estimulación nociva, mediante la relajación muscular o mediante la analgesia a nivel espinal (Aranake *et al.*, 2013).

La dexmedetomidina reduce la CAM probablemente a través de los receptores  $\alpha_2$  en el asta dorsal de la médula espinal y el locus cerúleo, que son los principales sitios de su acción analgésica y sedante/hipnótica (Docherty, 1998; Saunders y Limbird, 1999). En perros, la administración intravenosa de dexmedetomidina a dosis de 0,1, 0,5 y 3  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  seguida de 0,1, 0,5 y 3  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por hora, resultó en una reducción dosis-dependiente de la CAM de isoflurano del 6%, 18% y 59%, respectivamente (Pascoe *et al.*, 2006). En otro estudio canino, la administración intravenosa de dexmedetomidina a dosis de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  por hora redujo la CAM de isoflurano en un 41% (Kulka *et al.*, 2012). El sinergismo entre los agonistas del receptor  $\alpha_2$  y los opioides es bien conocido, ya que utilizan el mismo sistema de transducción de señales (proteínas G) y presentan una localización parcialmente superpuesta en los receptores centrales (locus cerúleo, sustancia gelatinosa), aunque actúan a través de receptores diferentes (Stone *et al.*, 1997; Chabot-Dor *et al.*, 2015). Sin embargo,

el sinergismo entre opioides y agonistas  $\alpha 2$  no se ha demostrado clínicamente en perros. En nuestro estudio, la adición de una dosis baja de dexmedetomidina no redujo aún más la CAM, pero sí pareció estabilizar el efecto ahorrador de anestésico. El efecto ahorrador de CAM detectable de la tasipimidina a dosis baja refuerza la importancia de la simpaticolisis para la reducción de la necesidad de anestesia, mejorando así la calidad y posiblemente la seguridad anestésica. Las variables cardiovasculares no fueron el principal interés de este estudio. Sin embargo, la reducción evidente de la frecuencia cardíaca tras la tasipimidina es notable y, de nuevo, consistente con una simpaticolisis eficaz.

Una limitación del estudio fue el uso de perros, que no se estresaron por la manipulación ni la colocación del catéter. Por lo tanto, las diferencias en el comportamiento y las respuestas al corte y la colocación del catéter con y sin ansiolíticos podrían haber sido indetectables con los sistemas de puntuación utilizados. En cambio, las escalas se centraron principalmente en la tolerancia a los procedimientos anestésicos, como la posición en la mesa. Las escalas utilizadas para evaluar la sedación y la respuesta a la colocación del catéter se han utilizado previamente, pero no se han validado para la variabilidad interevaluador ni intraevaluador. La calibración del analizador de gases con desflurano como gas sustituto podría haber influido en la precisión de las mediciones de isoflurano. A pesar de estas limitaciones, las diferencias en los requerimientos anestésicos relativos entre los tratamientos son válidas.

En conclusión, la tasipimidina oral, a la dosis ansiolítica autorizada, indujo signos leves de sedación, sin diferencias mensurables en la tolerancia ni en la facilidad de colocación del catéter en perros beagle. La tasipimidina redujo los requerimientos de propofol e isoflurano, lo cual debe considerarse en un protocolo anestésico. La adición de metadona o metadona y dexmedetomidina a la tasipimidina redujo aún más las dosis de anestésico.

## Más información

### Fuente de financiación

Este estudio fue financiado por Orion Corporation.

### Investigación ética en animales

El estudio, incluyendo todos los protocolos experimentales, fue revisado por el Comité de Ética para Experimentos con Animales de Baja Sajonia, Alemania, y aprobado de acuerdo con el artículo 8 de la Ley Alemana de Bienestar Animal (33.12-42502-04-16/2151). Todos los métodos se realizaron de acuerdo con la Directiva 2010/63/UE de la UE para experimentos con animales. El estudio se realizó y se informa de conformidad con las directrices ARRIVE.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Adam Rosalski, Sabrina Techel, Norbert Schulze e Yvonne Stickroth por el cuidado de los perros.





## Contribuciones de los autores

SBRK: diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, preparación del manuscrito. TA: organización y ejecución del estudio, gestión de datos, revisión del manuscrito. JT, MN, F-JS: ejecución del estudio, revisión del manuscrito. SL: análisis de fármacos. LS: conceptualización del estudio, revisión del manuscrito. MH: conceptualización del estudio, gestión del proyecto, revisión del manuscrito.

## Declaración de conflicto de intereses

Mirja Huhtinen, Sirpa Laakso y Lasse Saloranta son empleados de Orion Corporation. No tuvieron influencia en la interpretación de los datos.

## Referencias

Debido a limitaciones de espacio, la lista completa de referencias está disponible en línea en:

<https://axoncomunicacion.net/?p=126208&preview=true>

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of Association of Veterinary Anaesthetists and American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), 51, 244e252