

PRIMATES

Anestesia en el Animal de Laboratorio. Parte 5

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital General de Valencia

La normalización de la anestesiología experimental es una condición inexcusable para el desarrollo científico en materias biomédicas y desarrollo de modelos quirúrgicos experimentales.

La legislación vigente sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, hace que cada vez se tome más en serio a esta rama de la Anestesiología; reflejo de ello es la Normativa Comunitaria (BOE de 14 de marzo de 1988), en que queda explícita la absoluta necesidad de evitar el dolor en los experimentos con animales. El objetivo que se persigue con estas normativas, es que el animal de experimentación sufra lo menos posible y las alteraciones fisiológicas que toda técnica anestésica implica, no dificulten el método quirúrgico experimental.

En el marco del VI Simposium Internacional de Anestesia-Reanimación celebrado en Valencia en Noviembre de 1987, tuvo lugar una mesa redonda sobre anestesiología experimental que dado su interés, causó un importante impacto. Sus claras conclusiones demostraron la concienciación y el interés de los anestesiólogos por la anestesia experimental.

La Sección de Investigación, dentro del marco de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, acoge a todos los anestesiólogos interesados en este tema.

La utilización de primates en cirugía experimental es cada vez mayor pese a su elevado precio y su prodigalidad; esto contrasta con la carencia de bibliografía en el campo de la anestesiología experimental, así pues, siguiendo la línea abierta en este campo, trataremos en este número, de la anestesia en primates.

Si el objetivo fundamental de la anestesia en cirugía experimental en cualquier animal de laboratorio, es el minimizar su sufrimiento, tal vez sea en los laboratorios en donde se trabaja con primates, donde las exigencias de trato hacia los animales deban ser más exiguas.

RECUERDO ANATOMO-FISIOLOGICO

Los simios son mamíferos placentarios: babuino (*Papio spp*), chimpancé (*Pan troglodytes*), gorila (*Gorilla*), orangután (*Pongo pygmaeus*), formando parte de este grupo todos los monos.

Sus características más importantes son: la dentadura completa, dedos oponibles, por lo que sus manos y a veces sus pies son prensiles, ojos situados en un plano frontal y dos mamas pectorales, existiendo una gran semejanza entre las caras de los monos, especialmente chimpancés, orangutanes, gorilas y gibones.

Es importante conocer la anatomía de las vías aéreas superiores, pues la anestesia con relajantes musculares exige la ventilación mecánica y la intubación endotraqueal del animal.

Anatomía de las Vías Aéreas Superiores

La configuración de la cavidad bucal, tiene algunas peculiaridades:

- oblicuidad y cortedad de la rama descendente del maxilar;
- con la cabeza en hiperextensión, la glotis es prácticamente prolongación del hocico;
- la glotis está situada a una gran distancia de la arcada dentaria.

El aparato laringotraqueal tiene las siguientes características anatómicas:

- la glotis es estrecha;
- el espacio entre las cuerdas vocales es de 2-4 mm;
- la distancia que separa la glotis del primer espacio traqueal es de 10 mm en el macaco y 18 en el babuino;
- la tráquea está formada por anillos cerrados de un modo incompleto. Su diámetro interior es de 9 mm en el macaco y 11 mm en el babuino;
- las dos ramas bronquiales, forman un ángulo de 75 °.

Fisiología

Es importante conocer que gran parte de los fármacos empleados en la anestesia experimental, se metabolizan en el hígado por mecanismos de inducción enzimática.

La respiración de los primates es esencialmente abdominal, por lo que no se puede contar con la expansión de la caja torácica para valorar la efectividad de la misma. La frecuencia respiratoria es de 15 respiraciones/min, siendo el volumen corriente del orden de 100 ml en el macaco y 200 ml en el babuino.

La compliancia pulmonar es alta, probablemente en razón de la facilidad de adaptación del animal a la ventilación manual.

La temperatura basal es superior a la de los hombres, así, oscila entre 38.5 °C y 39.6 °C, por lo que habrá que tomar medidas contra la hipotermia, (p. ej. colocando al animal sobre una superficie caliente o envolviendo las

zonas no quirúrgicas con algodón térmico durante la intervención quirúrgica).

PREPARACION PREVIA

Examen físico. Se debe realizar una exploración completa del animal antes del procedimiento anestésico, fijándonos en el aspecto general, color de las mucosas, ojos y oídos, etc; no obstante, puesto que el simio es una especie difícil de examinar correctamente, parte de este examen se tendrá que hacer por mera observación. El animal debe ser activo, espabilado y ruidoso.

Los primates son especialmente susceptibles a determinadas enfermedades contagiosas e infecciosas, sobre todo de los aparatos digestivo y respiratorio. Esta predisposición infecciosa, debe tenerse en cuenta a la hora de programar un experimento.

Ejercicio. Como ya venimos comentando en números anteriores, el animal debe tener total libertad dentro de la jaula para eliminar normalmente las heces y la orina.

Suministro de alimento y agua. El animal debe permanecer en ayunas al menos 12 horas antes de la inducción anestésica, para así evitar la emesis. Puede beber agua *ad libitum*.

Manejo preliminar y sujeción. Es muy variable, dependiendo de la edad, sexo, tamaño y carácter del animal, así como del equipo de sujeción disponible. El manipulador debe llevar guantes protectores de cuero y máscara facial.

Respecto al trato del animal, deberemos recordar que éste, en muchas ocasiones, presenta actitudes semejantes al hombre.

El peso del animal suele oscilar entre 5 y 8 kg en los macacos, 11-15 kg en los babuínos y 40 kg en los chimpancés.

Como se ha dicho, el procedimiento de sujeción variará según el equipo disponible; no obstante, una red y una jaula de sujeción facilitarán mucho el manejo. Después de echarle la red al primate, ésta se extiende por el suelo. Si es posible, se coge el animal por el sacro con una mano a través de la red apretando el cuerpo contra el suelo y con ayuda se intenta coger los dos codos a la espalda del animal. En esta postura de brazos tras la espalda con la cabeza mirando hacia delante, puede posicionarse el animal para anestesiarlo.

Asepsia. Las reglas de asepsia generales, aunque no tan severas, son válidas en todas las especies animales al igual que en el hombre, en particular la asepsia del material quirúrgico, equipo quirúrgico y zonas quirúrgicas, y de punción venosa.

TECNICAS ANESTESICAS

En lo referente a procedimientos, hay que recordar que algunos principios anestésicos aplicados en el hombre pueden ser extrapolables a los primates.

Anestesia Local

Los anestésicos locales (procaína, lidocaína, hexilcaína) interfieren en la conducción de los impulsos a lo largo de un tronco nervioso, por lo que si se depositan en o cer-

ca del nervio, anulan la sensibilidad en la región que éste inerva.

La anestesia local no es recomendable, pues el animal puede moverse durante la intervención; sólo deberemos emplearla si el animal ha sido sedado profundamente.

Anestesia General

La anestesia general en los primates al igual que en el hombre, se asocia a una depresión del sistema activador reticular, y no hay duda de que la pérdida de conciencia y el sueño que producen las drogas correspondientes se deben a dicha depresión.

El inconveniente de esta técnica radica, por un lado en que la recuperación depende de la capacidad del animal para redistribuir, metabolizar o excretar el agente anestésico, lo que adquiere importancia especial en animales enfermos o debilitados.

VIAS DE ADMINISTRACION

Oral. No es recomendable por su dificultad de control, pero sí puede servir para la premedicación del animal.

Intramuscular. Tiene el mismo inconveniente que la anterior. Se puede aplicar en la parte lateral del muslo o en los músculos de la espalda (deltoides).

Endovenosa. Es una técnica fácil pero puede ser de difícil abordaje si el animal no está previamente sedado. Requiere fármacos de rápida solubilidad.

Las técnicas endovenosas se pueden administrar en perfusión continua o en bolo.

Los accesos más cómodos son :

- vena radial, lejos de la flexura,
- vena femoral,
- vena safena,
- vena tarsal en la zona posterior de la pata,
- vena mamaria externa en el animal no obeso.

Intraperitoneal. En animales de peso reducido.

Rectal. Las respuestas del fármaco no son fácilmente predecibles.

Se puede emplear pentobarbital sódico (25-30 mg/kg), obteniendo a los 15 minutos un efecto de 6-9 h de duración.

Inhalatoria. Las técnicas inhalatorias, posibilitan un mejor control sobre la profundidad de la anestesia, pero por el contrario, tienen el inconveniente de que para su aplicación se necesita un equipo más complejo.

Requieren máscara o intubación endotraqueal mediante laringoscopia o visión directa.

En esta maniobra tienen gran importancia la glotis, la cavidad bucal y la prominencia de los incisivos, así como el diámetro de la tráquea.

Recordemos algunos aspectos que guardan relación con la anatomía del animal:

- la longitud del hocico en algunos primates, excluye la posibilidad de empleo de mascarilla;
- la movilidad de la lengua hace dificultosa la introducción de un laringoscopio, siendo necesario traccionar de ella con cuidado mediante una pinza;
- la longitud de los tubos endotraqueales debe ser grande sobre todo en el macaco, en el cual se debe colocar lateralmente a las arcadas dentarias; las sondas endotra-

queales deben tener una longitud de 20 cm aproximadamente (distancia incisivos superiores - carina bronquial).

Técnica de Intubación Endotraqueal

Es recomendable en intervenciones de larga duración que requieran ventilación mecánica. Procedimiento:

- se coloca la cabeza del animal en hiperextensión y se tracciona de la lengua.
- se visualizan las cuerdas vocales con la ayuda de un laringoscopio de pala larga.
- se introduce a través de las cuerdas vocales el tubo endotraqueal.

La sonda endotraqueal se conecta al aparato de anestesia.

VALORACION DE LA PROFUNDIDAD DE LA ANESTESIA

Si se usa una sedación previa a la inducción anestésica, el animal puede anesthesiarse más fácilmente. Lo más sencillo es valorar la pérdida de los reflejos posturales y la caída de la cabeza del animal, como índice de anestesia basal; y la abolición del reflejo de la tos y una relajación de la orofaringe suficiente para permitir la introducción de un tubo endotraqueal, como índice de anestesia quirúrgica.

Además hay que tener en cuenta en el control de la anestesia general, las características de la respiración del animal, que disminuye de frecuencia y amplitud con la profundidad anestésica, la coloración de mucosas, el tamaño de la pupila, tono muscular, las características del pulso y la presión arterial. La desaparición de los reflejos corneal, palpebral, conjuntival, faríngeo, laríngeo y cutáneo es signo de anestesia profunda.

ELECCION DE LA TECNICA ANESTESICA

Es importante señalar, que no hay técnica o agente anestésico idóneo y que la elección depende de distintos factores, debiendo considerar primero el que el animal deba sobrevivir tras la técnica anestésica o no.

La elección de la técnica anestésica depende de:

- los medios y el equipo disponible;
- el tipo de intervención quirúrgica y su duración;
- condición física y patologías;
- la edad y el sexo;
- estado nutricional;
- tolerancia a los fármacos;

PREANESTESIA

Con el objeto de obtener una sedación ligera que disminuya el estrés y la irritación del animal se emplean fármacos depresores del SNC.

De este modo se facilitarán las primeras maniobras de la técnica anestésica (p.ej. canalización de una vena periférica). Al mismo tiempo estas drogas facilitan la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Los tranquilizantes usados más comunmente son:

- Maleato de acepromazina (Calmoneosán®), a dosis de 0.044-0.088 mg/kg im o iv.

- Hidroclorato de clorpromacina (Clorpromacina®), a dosis de 2.0 mg/kg, 30 min antes de la inducción anestésica.

- Promacina (Promazine®) a dosis de 1 mg/kg im.

- Xilacina (Rompún®). Sedante con propiedades analgésicas. Dosis: 1.1 mg/kg iv o 2.2 mg/kg im. Puede producir bradicardias y arritmias cardíacas transitorias que se pueden prevenir con la administración previa de atropina.

Los efectos sedantes se aprecian a los 10-15 min de la inyección im y 3-5 min después de la inyección iv. La sedación dura 1-2 h y la analgesia 15-30 min.

- Fenciclidina (Sernyl®). Fue el primer agente empleado para producir anestesia disociativa.

Produce ataxia, narcosis cataleptoide y analgesia profunda. La relajación muscular obtenida es pobre.

Se administra por vía sc diluido al 1/5 a razón de 0.5-0.8 mg/kg. Los efectos del fármaco aparecen a los 5 min, con una duración de una hora.

La asociación de xilacina 0.5 mg/kg y fenciclidina 1-5 mg/kg produce una profunda sedación y una buena relajación muscular.

FARMACOS ANESTESICOS Y COADYUVANTES DE LA ANESTESIA

Hipnóticos y Sedantes

Se busca con su empleo la depresión del SNC y la inducción al sueño de forma reversible. Los hipnóticos son depresores centrales no selectivos.

Así como un anestésico general administrado a pequeñas dosis tiene un efecto hipnótico, todo hipnótico a grandes dosis puede producir anestesia general.

Fármacos

A) Vía parenteral

Enumeramos en este apartado algunos fármacos que pueden inducir al animal al sueño, aunque no son los únicos, ya que los fármacos citados en el apartado de preanestesia también pueden emplearse en la fase anestésica.

- Tiobarbitúricos: Tiopental sódico, tiamilal sódico (Nembutal®, Brevane®).

Han sido los fármacos más utilizados por su manejabilidad y seguridad. Producen una parálisis descendente del SNC, que según la dosis puede ir desde la hipnosis hasta la anestesia general, coma o muerte del animal. Producen hipoventilación y depresión cardiovascular. Son biotransformados en el hígado y los metabolitos excretados por la orina. Son de acción ultracorta y la duración de la anestesia quirúrgica viene a ser de 20 min, se pueden usar o bien en dosis repetidas que producirán a su vez efectos más prolongados que la primera, o perfusión continua del fármaco.

Algunos autores han utilizado dosis de 35-40 mg/kg ip consiguiendo 4-5 h de anestesia quirúrgica.

La respuesta varía con las especies, así el macaco es ligeramente más sensible que el babuino.

-Ketamina (Ketaset®, Ketolar®): Sustituyó a la fenciclidina como agente disociativo en la anestesia de primates. Bloquea el sistema talamocortical no específico con derivación al córtex cerebral excepto los lóbulos. Tras la administración del fármaco, permanece intacto el reflejo laríngeo. No produce relajación muscular. Su biotransformación se realiza en el hígado y una pequeña parte se elimina sin modificar, a través de los riñones. Altas dosis, deprimen la respiración y aumenta la presión arterial. Puede ser empleado como agente inductor o como anestésico propiamente dicho, dada su potencia analgésica tanto por vía im 10-25 mg/kg, como iv.

El efecto anestésico comienza a los 5 ó 15 min y dura de 30 a 60 min. La recuperación total se produce en 1-5 h, dependiendo de especies y dosis.

Su índice terapéutico es alto y pueden repetirse las dosis de administración.

B) Inhalatorios

- Gases:

- Oxido nitroso (N_2O): es un gas inorgánico, no irritante, inductor fácil al sueño que se puede utilizar para la inmovilización del animal antes del abordaje. Se debe de administrar junto con O_2 para evitar la anoxia, no debiéndose utilizar concentraciones superiores al 70% de N_2O .

Es de acción débil y la relajación muscular que produce es pobre si se usa solo. El restablecimiento es rápido (2-3 min)

- Líquidos volátiles:

Pueden utilizarse junto con óxido nitroso para aprovechar el efecto del gas y acelerar así la inducción y la recuperación postanestésica.

- Eteres halogenados: Metoxiflurano (Metofane®, Penthrane®): Es buen analgésico y relajante muscular. Produce una vasodilatación periférica y reduce el gasto cardíaco.

- Halotano (Fluotano®): Produce buena analgesia pero menor relajación muscular que la del metoxiflurano. En igualdad de condiciones la recuperación es más rápida que la del metoxiflurano.

Dosis: La concentración con oxígeno a la inducción debe ser de 2.0-3.5 %, manteniéndose así durante 2-5 minutos tras los cuales se disminuye el flujo del fármaco a 0.08%-2%.

La concentración de mantenimiento variará.

Relajantes Musculares

Los bloqueadores neuromusculares, producen una parálisis de todos los músculos estriados voluntarios al interferir la actividad o la fijación de la acetilcolina en la placa motora terminal.

La paralización de la musculatura es progresiva, afectando al cuello, extremidades, músculos respiratorios in-

tercostales y diafragma. La instauración de la parálisis muscular provoca apnea, que exigirá la ventilación mecánica.

Por su mecanismo de acción se subdividen en bloqueadores despolarizantes (producen despolarización de la membrana celular muscular) y no despolarizantes o competitivos (compiten con la acetilcolina natural liberada en la sinapsis por el mismo receptor nicotínico a la altura de la placa motora terminal).

Fármacos

- Despolarizantes

Por ejemplo el Suxametonio: (Sucostrin®, Quelicin®) a dosis de 0.15 mg/kg, iv, tiene un efecto potente pero breve (5 min). La administración repetida puede originar un bloqueo mioneural no despolarizante.

Tras 30-60 s de su administración se puede proceder a la intubación endotraqueal del animal.

- No despolarizantes

Por ejemplo Triyoduro de gallamina (Flaxedil®) a dosis de 0.4-1.1 mg/kg iv produce taquicardia y relajación muscular.

A dosis de 0.3 mg/kg iv provoca un bloqueo neuromuscular cuya máxima intensidad se alcanzará al cabo de 120 s y persistirá aproximadamente 35 min.

Puesto que en perfusión continua la concentración plasmática demuestra una cinética lineal este modo de administración, facilita el manejo.

El bloqueo neuromuscular provocado por los relajantes musculares no despolarizantes, puede invertirse fácilmente y de forma duradera mediante la administración de atropina y neostigmina.

Analgésicos

Para la supresión del dolor, se emplean en general los analgésicos narcóticos. Sus acciones fundamentales son la analgesia y el sueño (hipnoanalgésicos).

Son biotransformados en el hígado y excretados por la orina.

Entre sus efectos no deseables destacan la depresión respiratoria por su acción selectiva depresora sobre el centro respiratorio, enlentecimiento del pulso y disminución del reflejo de la tos.

Fármacos

- Morfina: Produce sedación y analgesia. Se administra a dosis de 0.75 mg/kg iv.

- Petidina o Meperidina (Demerol®): su actividad analgésica se sitúa entre la codeína y la morfina. Produce sedación y puede causar liberación de histamina. La acción se inicia a los 15-25 min después de su inyección im. La dosis a administrar va de 1.1 a 1.4 mg/kg im o 1.1 mg/kg iv lentamente.

- Metadona (Amidone®, Dolophine®): Es ligeramente más potente que la morfina y varias veces más que la meperidina. Al igual que ambas puede deprimir la respiración del animal. Dosis: 0.11-0.22 mg/kg iv.

- Fentanil y droperidol (Innovar-Vet®): El fentanil produce una analgesia intensa del orden de ocho veces

superior a la morfina. La presentación farmacológica combina el narcótico (fentanil) y el tranquilizante (droperidol). Dosis: 0.3 ml/kg im

Anticolinérgicos

Las drogas anticolinérgicas protegen el SNV inhibiendo las respuestas de éstas a la estimulación de las fibras colinérgicas postganglionares y a la acetilcolina, transmisor químico parasimpático, cuya liberación no suprimen.

Reducen las secreciones, estimulan la respiración y producen taquicardia.

- Ej. Sulfato de atropina. Dosis: 0.01-0.03 mg/kg im o iv.

ADMINISTRACION DE FLUIDOS

La capacidad sanguínea de estos animales oscila entre 300 ml en el macaco y 800 ml en el babuíno, por lo tanto una hemorragia pequeña puede ser ya peligrosa.

La cantidad de líquido a perfundir puede oscilar en condiciones normales entre 100 y 150 ml/h, empleándose normalmente una solución de glucosa entre el 5% y el 30%.

La piel de los primates no humanos es gruesa y las venas son frágiles. Se pueden utilizar para la canalización venosa agujas epicraneales del número 12.

EXTUBACION Y DESPERTAR

La extubación no plantea ningún problema si la sonda se retira después de que el animal vuelva a tener una respiración espontánea, regular y de buena amplitud.

El animal deberá despertar espontáneamente y se deberá dejar en ayunas 12 h pero permitiéndole agua a su disposición.

Si el animal manifiesta signos visibles de dolor, se pueden administrar analgésicos.

BIBLIOGRAFIA

Anesthesie et reanimation des primates. Ann. Anesth. Franc., XI, 4. Octobre, Novembre, Decembre 1970.

Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 18.12.86. Nº L 358/I

Directiva del Consejo de 24 de noviembre de 1986 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Flecknell P.A. *Laboratory animal anaesthesia. An introduction for research workers and technicians*. London. Academic Press, 1987.

Green, C. J. *General and balanced anaesthesia. In: Animal anaesthesia. London. Laboratory animals. Ltd. 1982.*

MATERIAL Y FARMACOS

Respirador
Fuente de oxígeno
Laringoscopio
Tubos endotraqueales
Pinzas de Magil
Bomba de perfusión
Jeringuillas 10 ml, 5 ml
Agujas
Analgésicos
Abocats Nº 20 G x 1/4
Suero fisiológico
Suero glucosalino
Equipos gotero
Esparadrapo
Guantes
Rasuradora
Ketolar
Tiobarbital
Atropina
Relajantes musculares
Antibióticos
Eteres halogenados N₂O

POSIBLES PAUTAS A SEGUIR

- Preanestesia:

- Atropina 0.01-0.03 mg/kg sc o im.

- Anestesia:

- Canalización venosa.

- Inducción: Tiobarbital (3-5 mg/kg) o Ketamina (en pequeños primates) 5-25 mg/kg im.

- Recuperación en 40-140 min.

- Intubación endotraqueal: atracurio (0.3-0.5 mg/kg).

- Mantenimiento: Tiobarbital (2-3 mg/kg).

Guidelines for the use of animals in research. Bulletin of the British Psychological Society 1985.

Ministerio de Agricultura, pesca y alimentación. Real Decreto 223/1988 de 14 de Marzo sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Riebold T.W. et al. *Large animal anaesthesia. Principles and techniques*. Iowa, St University Press. 1981.

Vila Sanchez, M. *Anestesiología experimental : Una nota bibliográfica. Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 1988*

F.J. Rodrigo Baeza