

# Efecto de un protocolo anestésico administrado por dos vías, sobre los parámetros fisiológicos en cobayos sometidos a orquiectomía

## Effect of an anaesthetic protocol administered by two routes on physiological parameters in guinea pigs undergoing orchietomy

Gabriela Sofia Garay-Peña\* , Pedro Barbecho , José Pesantez 

Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Carrera de Medicina Veterinaria. Cuenca, Ecuador.

\*Autor correspondencia: [gabriela.garayp@ucuenca.edu.ec](mailto:gabriela.garayp@ucuenca.edu.ec)

### RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de un protocolo anestésico combinado de Medetomidina, Midazolam y Fentanilo administrado por vía intravenosa y compararlo con su administración estándar por vía intramuscular, sobre las constantes fisiológicas, los niveles de glucosa y los tiempos de inducción, quirúrgico, y recuperación. Se emplearon 14 cobayos con un peso medio de  $1.250,0 \pm 155,66$  g; condición corporal:  $2,5 \pm 0,64$ . Los animales fueron sometidos a orquiectomía y se evaluó en estos; el tiempo de llenado capilar, color de mucosas, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, saturación de oxígeno, niveles sanguíneos de glucosa y los tiempos de inducción, quirúrgico y recuperación. Las mediciones se realizaron en cuatro fases recepción, preparación, quirófano y recuperación. Todas las constantes fisiológicas mostraron variaciones significativas en los diferentes momentos de medición ( $P < 0,05$ ), independientemente de la vía de administración. La glucosa durante las fases de preparación y recuperación se vio afectada por el tiempo ( $P = 0,018$ ), y no por la vía de administración ( $P = 0,166$ ), no obstante, la vía intravenosa presentó un menor efecto hiperglucemiante. Asimismo, los tiempos registrados no mostraron diferencias significativas según la vía de administración (inducción  $P = 0,93$ , quirúrgico  $P = 1,00$  y recuperación  $P = 0,56$ ), aunque la vía intravenosa presentó un tiempo de recuperación con valores numéricamente inferiores al grupo intramuscular ( $125,7 \pm 39,5$  vs  $137,2 \pm 32,5$  min). En conclusión, la vía intravenosa representa una alternativa viable para el manejo anestésico en cobayos al mantener los parámetros fisiológicos dentro de rangos adecuados y mostrar una respuesta favorable en términos de glucemia y recuperación postquirúrgica.

**Palabras clave:** Constantes fisiológicas; vía intramuscular; vía intravenosa; glucosa sanguínea

### ABSTRACT

The aim of the present investigation was to evaluate the effect of a combined anaesthetic protocol of Medetomidine, Midazolam and Fentanyl administered intravenously and compare it with its standard intramuscular administration, on physiological constants, glucose levels and induction, surgical and recovery times. Fourteen guinea pigs with a mean weight of  $1250.0 \pm 155.66$  g; body condition:  $2.5 \pm 0.64$  were used. The animals underwent orchietomy and were evaluated for the following: capillary refill time; mucosal colour; heart rate; respiratory rate; rectal temperature; oxygen saturation; blood glucose levels; and induction, surgical and recovery times. These measurements were taken in four phases: reception, preparation, the operating theatre, and recovery. All physiological constants showed significant variations at different measurement times ( $P < 0.05$ ), irrespective of the route of administration. Glucose levels during the preparation and recovery phases were affected by time ( $P = 0.018$ ) rather than the route of administration ( $P = 0.166$ ); however, the intravenous route produced a weaker hyperglycaemic effect. Similarly, there were no significant differences in the recorded times according to the route of administration (induction:  $P = 0.93$ ; surgery:  $P = 1.00$ ; recovery:  $P = 0.56$ ). However, the intravenous route had a numerically lower recovery time than the intramuscular group ( $125.7 \pm 39.5$  vs.  $137.2 \pm 32.5$  min). In conclusion, the intravenous route is a viable alternative for anaesthetic management in guinea pigs, as it maintains physiological parameters within adequate ranges and shows favourable responses in terms of glycaemia and post-surgical recovery.

**Key words:** Physiological constants; intramuscular route; intravenous route; blood glucose.

## Efecto de distintas vías de anestesia en cobayos / Garay-Peña y cols.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cobayo (*Cavia porcellus*) es una especie de notable relevancia en distintos ámbitos incluyendo el tradicional, comercial y, especialmente el científico. En este último contexto, ha sido ampliamente reconocido como un biomodelo valioso para estudios biomédicos en humanos [1]. Las cobayas comparten similitudes con los humanos en la estructura placentaria y los periodos de gestación, lo que las hace ideales para la investigación reproductiva [2], además, son particularmente eficaces para modelar enfermedades infecciosas de humanos proporcionando información sobre síntomas y respuesta inmune [3], estos procedimientos experimentales en animales son una valiosa herramienta en la investigación [4].

A pesar de estas ventajas, el uso de cobayas en investigación ha disminuido paulatinamente debido al uso del ratón que poseen una genética bien caracterizada, ciclo reproductivo corto, facilidad de manejo y amplia disponibilidad de herramientas moleculares, incluyendo líneas transgénicas y knock-out. A pesar de que el cobayo no cuenta con las herramientas génicas disponibles en el ratón, este representa un biomodelo ideal para ciertas áreas de investigación biomédica debido a la fisiología y respuesta inmune similar al humano [2]. Para garantizar un manejo seguro y bioético durante estas intervenciones, es común el uso de anestésicos que permitan la inmovilización adecuada de los animales, tanto para la obtención de muestras biológicas, así como para la realización de pruebas diagnósticas y la ejecución de intervenciones quirúrgicas [5].

En el caso específico de los cobayos, la anestesia representa un desafío adicional, debido a su particular conformación anatómica, que complica la intubación endotraqueal [6]. Esto obliga al uso frecuente de mascarillas faciales una técnica que, si bien facilita la administración del agente anestésico, implica riesgos adicionales para el personal, como la exposición a los gases anestésicos. Además, se ha reportado que los cobayos muestran una concentración alveolar mínima del isoflurano inferior a la de otros roedores, lo que los hace más susceptibles a los efectos adversos de este anestésico, en particular a su acción vasodilatadora y a la depresión miocárdica asociada [4].

En respuesta a estas limitaciones, se han desarrollado protocolos alternativos basados en anestésicos inyectables para minimizar los riesgos tanto para los animales como para el personal [7]. En este contexto, se han evaluado la combinación de tres fármacos: un agonista alfa-2 adrenérgico, una benzodiacepina y un opiode [6]; así como, dos combinaciones que integran un agonista alfa-2 con un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) [8].

Estos protocolos buscan identificar aquellos que ofrezcan una mayor estabilidad fisiológica durante la anestesia. De los protocolos analizados, las combinaciones de tres fármacos han mostrado el perfil más estable en términos hemodinámicos y fisiológicos, destacándose el protocolo Medetomidina, Midazolam y Fentanilo (MMF) por su capacidad para inducir un plano anestésico equilibrado en cobayos [5].

Sin embargo, aunque los protocolos basados en combinaciones de dos o tres agentes administrados por vía intramuscular (IM) son efectivos para el manejo clínico del cobayo, se ha reportado que pueden provocar alteraciones fisiológicas incluyendo cambios en presión arterial, temperatura

corporal, saturación de oxígeno en sangre y niveles de glucosa [4]. Estos efectos pueden comprometer la estabilidad intraoperatoria y dificultaría la recuperación postquirúrgica, además, el impedimento de realizar intubación endotraqueal debido a la anatomía particular de la especie, lo que incrementa los riesgos anestésicos [6]. En este contexto, se plantea la necesidad de explorar vías de administración alternativas, como la intravenosa (IV), esta, si bien representa un desafío por las características anatómicas del animal, podría ofrecer un mayor control sobre el plano anestésico y una recuperación más rápida. En base a lo anterior expuesto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de un protocolo anestésico estándar (MMF), administrado por vía IV sobre una serie de parámetros fisiológicos y clínico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

## Animales y sitios de experimentación.

La investigación se realizó en un centro Veterinario localizado en la ciudad de Cuenca, Ecuador (latitud -2.923455 longitud -79.040419) a una altitud de 2.595 ms.n.m. Se utilizaron 14 cobayos machos de línea peruana, peso medio de  $1.250 \pm 155,66$  g, edad comprendida entre los 4 a 6 meses y condición corporal (CC) media de  $2,5 \pm 0,64$  evaluada según la escala de 1 a 5 descrita por Ara y col. [9]. Los animales fueron seleccionados de una sola granja comercial ubicada en la misma localidad y se mantuvieron en un periodo de adaptación de 10 días (d) antes del inicio del experimento. Durante este periodo, fueron alojados en grupo de tres animales por jaula y, recibieron una dieta mixta compuesta de 70% de Ray grass (*Lolium multiflorum*) y 20 % de Alfalfa (*Medicago sativa*), y un 10% de alimento balanceado comercial con un contenido de proteína cruda (PC) del 18%, siguiendo las recomendaciones nutricionales descritas por Benítez-González y col. [10]. El agua fue suministrada *ad libitum*.

Después del periodo de adaptación, los animales fueron trasladados al centro Veterinario donde se les retiro el alimento dos horas (h) antes del procedimiento quirúrgico [8]. En el centro Veterinario se habilitaron cuatro áreas funcionales que correspondieron a los momentos experimentales del estudio: recepción (R), preparación o prequirúrgica (PreQ), quirófano (Q) y sala de recuperación o postquirúrgica (PosQ).

La investigación fue de tipo cuasi experimental, con un diseño de bloques aleatorizados para la asignación de tratamientos. La orquiectomía (ORH) fue practicada en todos los animales por un único cirujano, sin restricciones en la duración del procedimiento. El protocolo experimental se diseñó en cuatro fases, correspondientes a las áreas funcionales del centro Veterinario. A lo largo del estudio se incluyó la medición de parámetros fisiológicos (PF), como el tiempo de llenado capilar en segundos (TLLC/s) evaluado mediante digitopresión durante dos segundos, aplicada en los dedos de las extremidades anteriores o posteriores que no presenten pigmentación oscura, la coloración de las mucosas (CM) que se evaluó mediante la observación de la mucosa bucal, y se clasificó en tres categorías: rosada, pálido (blanca) o cianótico (azul), la frecuencia cardiaca en latidos por minuto (FC/lpm) obtenida por auscultación directa con fonendoscopio (Acoustica®, MDF Instruments; Bo. Pueblo Rincón, EE.UU), frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (FR/rpm) registrada por auscultación traqueal con el mismo equipo, temperatura rectal en grados Celsius (T° en °C) medida con un termómetro digital (Digi-Vet SC12®, KRUUSE;

Langeskov, Denmark) saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub> en %) medida con un oxímetro de pulso (BM1000A<sup>®</sup>, BERRY; EE.UU), colocando el sensor en una de las extremidades anteriores. Los rangos de referencia utilizados para valorar los PF fueron los descritos por Jiménez y col. [11].

Además, se evaluó la glucosa sanguínea (GS o BG *por sus siglas en inglés*) con un glucómetro (g-Pet PLUS<sup>®</sup> WOODLEY; Lancashire, Reino Unido), y el resultado se expresó en mg/dL, el tiempo de inducción anestésica en minutos (TIA) mediante comprobación de reflejos fueron realizados según la escala descrita por Schmitz y col. [5]: negativo (-) mínima (±) leve (+) reducida (++) fisiológica (+++; TABLA I).

**TABLA I**  
**Pruebas de reflejos y respuestas durante la anestesia del cobayo.**

| PRUEBA                                   | RESPUESTA  |
|--|--|
| <b>Reflejo de enderezamiento (RR)*</b>   | El cobayo puede enderezarse cuando se lo coloca boca arriba.   |
| <b>Respuesta de la tapa (LR)</b>         | Parpadeo al tocar el párpado.  |
| <b>Reflejo auditivo (RE)</b>             | Espasmo en el oído al tocar la piel de la entrada del canal auditivo.  |
| <b>Reflejo de retirada del pie (FWR)</b> | El cobayo retira su pata trasera extendida ante un pellizco de un dedo del pie.  |
| <b>Reflejo inguinal (RI)</b>             | El cobayo patea con una pata trasera, cuando se pellizca con una pinza mosquito en la región inguinal lateral a los pezones. |
| <b>Tono muscular (TM)</b>                | Evaluación del tirón en contra de la extensión de la pata trasera.   |
| <b>Masticación (MST)</b>                 | Movimientos de masticación sin ingestión de alimentos.   |
| <b>Temblando (TMB)</b>                   | Contracciones rítmicas de los músculos del torso y la espalda baja.  |
| <b>Piloerección (PERC)</b>               | Piel rizada en lugar de lisa.  |

\*Se consideró una inducción efectiva anestésica cuando el RR fue - o ±. Tomada de Schmitz y col. [5].

### Fase de recepción (R)

En el área de recepción, los animales fueron pesados utilizando una balanza electrónica de precisión (Digital Pet Scale<sup>®</sup>, Homeleon; EE. UU), se evaluó la CC y se registró los PF basales, el TLLC, CM, FC, FR, T° y SpO<sub>2</sub>.

### Fase de preparación o prequirúrgica (PreQ)

Posteriormente, los animales fueron trasladados a la sala de preparación, donde se registraron nuevamente los PF y se asignaron aleatoriamente a uno de los dos tratamientos (IM o IV). Antes de la administración de los fármacos, se realizó la medición de GS. En el grupo IM, la muestra se obtuvo mediante punción de la vena auricular, mientras que en el grupo IV se extrajo directamente de la vena radial previamente canalizada con un catéter N° 26 (TRO-VENOCATH<sup>®</sup> TROGE; Hamburg, Alemania), que fue fijado con esparadrapo y venda elástica (FIG. 1; Panel A). En ambos casos, se recolectaron entre 50 y 100 µL de sangre que se analizó con un glucómetro, utilizando tirillas reactivas y expresando el resultado en mg/dL.

Para la intervención quirúrgica (ORH), se realizó la tricotomía de la región ventral abdominal con una máquina de rasurado (Easy Clip<sup>®</sup> Andis; Sturtevant, EE.UU).

Una vez completada la preparación, se administró una dosis subcutánea de Meloxicam (0,5% meloxicam, Provet; MELOXIC<sup>®</sup>, Bogotá, Colombia) a dosis de 0,2 mg/kg según Moreira de Oliveira y col. [12]. Posteriormente, se aplicó una combinación anestésica triple (MMF) compuesta por medetomidina (500 mcg/mL Medetomidina HCl, Richmond; Detor<sup>®</sup>, Vet Pharma, Grand Bourg, Buenos Aires, Argentina), Midazolam (0,5 g, Midazolam, Richmond; Midazolam<sup>®</sup>, Vet Pharma, Grand Bourg, Buenos Aires, Argentina), y citrato de fentanilo (0,05 mg/mL Fentanilo citrato; Fentanest<sup>®</sup>, Kern pharma, Terrassa, Barcelona, España), en las siguientes dosis: medetomidina 0,2 mg/kg, midazolam 1,0 mg/kg y fentanilo 0,025 mg/kg, según los descrito por Schmitz y col. [13]. En el grupo IM la mezcla anestésica fue administrada en la musculatura de las extremidades posteriores [14]. En el grupo IV, la administración se realizó de forma lenta a través del acceso venoso en la vena radial, tras diluir la mezcla anestésica en 0,3 mL de solución de Ringer Lactato (USP<sup>®</sup> Baxter, México).

### Tiempo de inducción anestésica (TIA)

Posterior a la administrada del protocolo MMF, se evaluó el TIA. Una vez alcanzado un plano anestésico adecuado, los animales fueron preparados quirúrgicamente con una solución de yodo-alcohol, como lo describe Yadav y col. [8].

## Efecto de distintas vías de anestesia en cobayos / Garay-Peña y cols.

### Fase quirófano (Q)

Una vez confirmada una inducción anestésica efectiva, se implementó un monitoreo anestésico continuo mediante la evaluación de los PF, de GS y se registró la duración del procedimiento quirúrgico en minutos (DPQ).

Los animales fueron trasladados al quirófano y posicionados en decúbito dorsal (FIG 1; Panel B) sobre mantas térmicas, tapetes absorbentes de uso veterinario (Dodi® ECUAQUIMICA; Guayaquil, Ecuador), y bolsas de agua caliente (Idelife® GD; Guayaquil, Ecuador), colocadas a ambos lados del cuerpo para prevenir la hipotermia [15]. Una vez los animales posicionados sobre la mesa quirúrgica, se realizó un segundo embrocado del área operatoria utilizando una solución yodo – alcohólica.

El procedimiento quirúrgico de ORH se efectuó según la técnica descrita por Yadav y col. [8]; (FIG. 1; Panel C). Durante toda la intervención se realizó el monitoreo de los PF a intervalos de siete minutos (min), obteniendo 2 registro que se denominaron Q1 y Q2. La GS fue medida una única vez durante Q1, siguiendo el mismo procedimiento descrito en la fase de preparación. La única diferencia fue el método para medir la temperatura, la cual se evaluó con un termómetro digital auricular veterinario (Pet Thermometer® Mind pet-med; USA), debido a la dificultad de acceder a la región rectal durante la intervención.



**FIGURA 1.** Panel A. Cobayo perteneciente al grupo tratado mediante administración intravenosa (IV), con un catéter previamente colocado en la vena radial para facilitar la administración del protocolo anestésico, se ilustra el posicionamiento adecuado del acceso venoso periférico durante la fase de preparación. Panel B. Cobayo posicionado en decúbito dorsal sobre la mesa quirúrgica previo al inicio del procedimiento. Panel C. Ejecución de la orquiectomía conforme al protocolo establecido

Adicionalmente, se valoró el TIA mediante pruebas de reflejos descritos en la TABLA I, registradas cada cinco minutos para evaluar la adecuada mantención de la anestesia. El DPQ en minutos, fue determinado desde el inicio del procedimiento hasta la finalización de la sutura. Por motivos de accesibilidad anatómica durante el procedimiento, no se evaluaron los reflejos de flexión de extremidades posteriores (FWR), reflejo inguinal (RI), tono muscular (TM) y temblando (TMB).

### Fase sala de recuperación o postquirúrgica (PosQ)

En esta fase, se realizó la reevaluación de los PF, GS y el tiempo de recuperación en minutos (TR). Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico, los cobayos fueron trasladados a la sala de recuperación (PosQ), donde se los mantuvieron en condiciones similares a las descritas durante la fase quirúrgica, para preservar la temperatura corporal adecuada hasta la recuperación completa del plano anestésico (FIG. 2; Panel A y B). Además, se emplearon calefactores eléctricos (Midea® Proveedor Olivia; Cotopaxi, Ecuador) como medida adicional para prevenir hipotermia y favorecer el restablecimiento

fisiológico postoperatorio. Durante esta fase se administró Enrofloxacin (50 mg, Enrofloxacin; Enrovet®, Chalver; Bogotá, Colombia) en dosis única de 10mg/kg por vía intra muscular siguiendo la recomendación de Moreira de Oliveira y col. [12].

Los PF se evaluaron a los 15 min del postoperatorio denominada como PosQ1, y luego a intervalos de 30 min hasta constatar el retorno de reflejos positivos (Ver TABLA I), se registraron tres evaluaciones adicionales designadas como PosQ2, PosQ3 y PosQ4. Para la determinación del TR, se aplicaron todas las pruebas de reflejos descritas en la TABLA I a intervalos de 30 min. Se consideró como criterio de recuperación anestésica el retorno de respuesta fisiológica (+++) a los reflejos RR – RI – FWR y LR. Una vez alcanzado este nivel de respuestas los animales fueron trasladados a jaulas de observación individual, donde permanecieron durante 12 h, con acceso *ad libitum* a alimento y agua (FIG. 2; Panel C).



**FIGURA 2.** Panel A. Sala de recuperación postquirúrgica equipada con dispositivos de control térmico para mantener una temperatura corporal adecuada. Panel B. Cobayo en fase de recuperación. Panel C. Jaula de observación individual acondicionada, obsérvese al cobayo completamente incorporado

El manejo de los animales y los procedimientos experimentales se realizaron en conformidad con las directrices del Código Sanitario para los Animales Terrestres, capítulo 7.8, “Uso de animales en investigación y educación”, establecido por la Organización Mundial de Sanidad Animal [16].

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS® v.25 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU). La normalidad de los datos fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables que no presentaron distribución normal fueron transformadas mediante logaritmo base 10 (log10), antes del análisis estadístico paramétrico. Los efectos de las vías de administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM) del protocolo anestésico sobre los cambios en los distintos momentos de medición (R, PreQ, Q1, Q2, PosQ1, PosQ2, PosQ3, y PosQ4) de los parámetros fisiológicos —tiempo de llenado capilar (TLLC), coloración de las mucosas (CM), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura rectal (T°), saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) y glucosa sanguínea (GS), se analizaron mediante análisis de varianza de medidas repetidas (GLM ANOVA) con la corrección de Greenhouse-Geisser. Para determinar las diferencias entre grupos en cada momento de medición se utilizó la prueba post-hoc de Duncan. Para la comparación de los tiempos de inducción (TIA), duración del procedimiento quirúrgico (DPQ) y tiempo de recuperación (TR) entre los tratamientos por vía IM e IV, se empleó la prueba t de Student para muestras independientes. Los resultados fueron expresados como valores medios ± error estándar de la media y las diferencias se consideraron estadísticamente significativas a partir de P<0,05.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

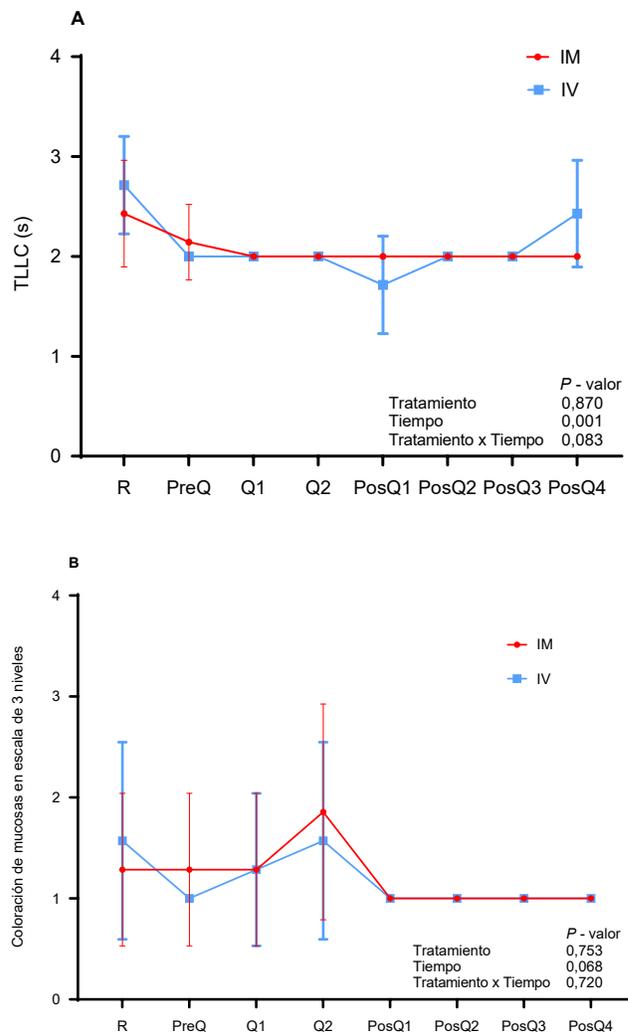
### Efecto del protocolo anestésico MMF sobre las respuestas fisiológicas en cobayos orquiectomizados

#### Tiempo de llenado capilar y coloración de mucosas

La evaluación del TLLC a través de digitopresión, mostró diferencias entre los periodos de evaluación (FIG. 3A;  $P < 0,001$ ), sin que la vía de administración anestésica tuviera un efecto (FIG. 3A;  $P = 0,083$ ). Se observó que los cobayos, independientemente de la vía de administración, mostraron una reducción progresiva en el TLLC desde R hasta PosQ4 con una media general de  $2,0 \pm 0,0$  s. Este valor se encuentra dentro del rango normal ( $2-3$  s) para la especie [17], lo que indica estabilidad en el proceso de llenado capilar. Este efecto podría atribuirse a la acción sinérgica de la medetomidina, midazolam y fentanilo. La medetomidina, al actuar sobre receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, induce una vasoconstricción periférica inicial que puede traducirse en un aumento transitorio de la resistencia vascular sistémica. No obstante, la combinación con midazolam, una benzodiazepina de efectos cardiovasculares mínimos, modula la respuesta simpática al potenciar la acción inhibitoria del GABA (Acido gamma aminobutírico), favoreciendo una vasodilatación periférica leve [18]. Esta respuesta podría explicar la tendencia observada hacia un tiempo de llenado capilar (TLLC) dentro de los rangos fisiológicos, debido a una perfusión capilar más eficiente. Además, la estabilidad hemodinámica general que ofrece esta combinación resulta superior a la observada con el uso exclusivo de anestésicos inhalatorios como el isoflurano [5]. La estabilidad hemodinámica de este tipo de esquemas también ha sido previamente descrita por Jacobson [19], quien reportó parámetros fisiológicos dentro de valores normales al evaluar un protocolo que involucra la mezcla de un alfa 2-agonista adrenérgico más benzodiazepina y opioide en cobayos. En este contexto, los hallazgos del presente estudio respaldan la idoneidad del uso MMF administrado por ambas vías, al no comprometer la perfusión periférica durante las distintas fases del procedimiento quirúrgico.

La evaluación de la coloración de la mucosa bucal, no mostró diferencias entre los ocho momentos de medición dentro de cada tratamiento (FIG. 3B;  $P = 0,068$ ), y no se vio influida por la vía de administración anestésica (FIG. 3B;  $P = 0,720$ ). En relación con la coloración de las mucosas, se observó que la mayoría de los animales de ambos grupos mantuvieron una tonalidad rosada a lo largo de todas las fases del estudio. Sin embargo, es importante señalar que el registro realizado no distinguió entre variaciones sutiles de dicha coloración, ya que todas las tonalidades de rosado fueron agrupadas en una única categoría. Esta limitación metodológica podría haber ocultado diferencias fisiológicas relevantes entre los tratamientos. La vasoconstricción periférica inducida por la activación de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos como efecto de la medetomidina puede haber ocasionado una ligera palidez de las mucosas (rosado pálido) por la resistencia vascular sistémica [18]. En contraste, el midazolam genera la disminución del tono simpático mediada por la potenciación del neurotransmisor GABA lo que podría haber favorecido una vasodilatación periférica leve, resultando en una coloración rosada más intensa [20]. Estas diferencias fisiológicas, aunque sutiles, podrían ser relevantes al interpretar parámetros clínicos de perfusión durante la sedación. Este hallazgo refuerza la idoneidad del protocolo anestésico utilizado, independientemente de la vía de administración empleada. Los resultados de la presente investigación son similares a los reportados por Avelino y col. [21], quienes, al evaluar la respuesta de cobayos a tres protocolos anestésicos diferentes

con combinaciones de anestésicos generales, benzodiazepinas y opioides, también observaron una coloración rosada, asociada a estabilidad hemodinámica.



**FIGURA 3.** Panel A. Tiempo de llenado capilar en segundos (s); Panel B. Coloración de la mucosa bucal, expresado en escala de tres niveles (1: rosado; 2: azul y 3: blanco) en cobayos sometidos a orquiectomía bajo un protocolo anestésico MMF (Medetomidina, Midazolam y Fentanilo) administrado por vía intramuscular (IM, línea roja) y por vía intravenosa IV (línea azul) durante los diferentes momentos de medición. Los datos se muestran con el valor medio  $\pm$  error estándar de la media (EEM)

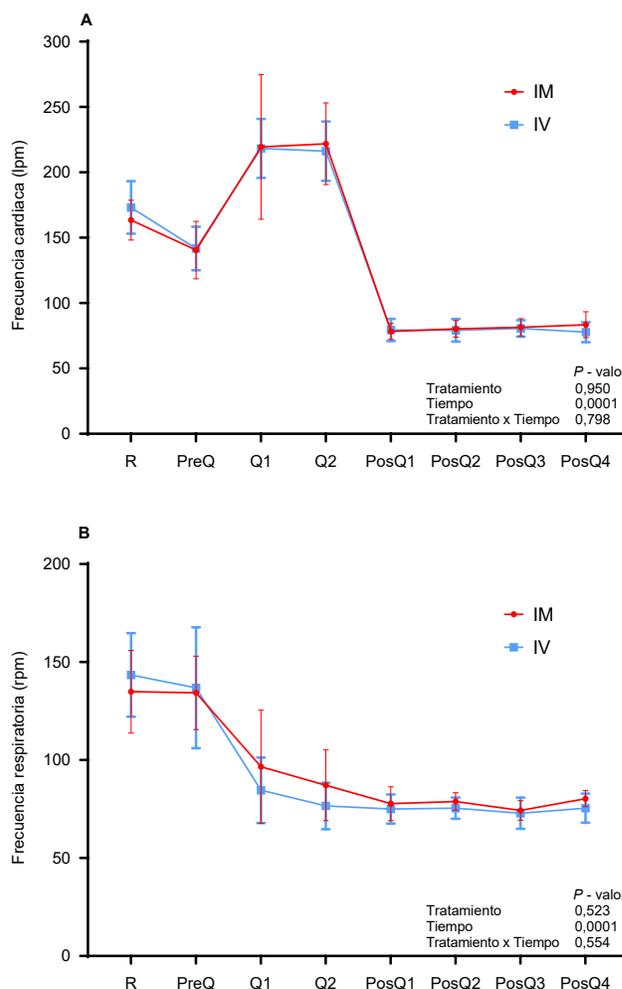
#### Frecuencia cardiaca y Frecuencia respiratoria

El análisis de la FC, reveló diferencias significativas entre los distintos periodos de evaluación dentro de cada tratamiento (FIG. 4A;  $P < 0,001$ ); sin embargo, no se observaron diferencias al comparar las vías de administración anestésica (FIG. 4A;  $P > 0,05$ ). En ambos grupos se evidenció un aumento transitorio de la FC durante los momentos quirúrgicos Q1 a Q2, en comparación con los valores registrados en los periodos R y PreQ. Posteriormente, desde la fase Q2 a PosQ1 se evidenció una reducción marcada debido al tiempo máximo de inducción anestésica y la respuesta de bradicardia como un reflejo provocado por la medetomidina en combinación con opioides [18], para luego mantenerse

**Efecto de distintas vías de anestesia en cobayos / Garay-Peña y cols.**

estable dentro de rangos considerados como normales. Este patrón de respuesta fisiológica ha sido previamente descrito por Álvarez y col. [7], quienes observaron una activación simpática inicial seguida de una adaptación parasimpática compensatoria en cobayos bajo anestesia general. En el presente estudio, el tiempo máximo estimado de inducción con la combinación de medetomidina, midazolam y fentanilo es de aproximadamente 20 minutos, y el tiempo de inducción anestésica tras la administración fue de 6 minutos. Este intervalo sugiere que los animales alcanzaron un plano anestésico estable durante Q1 y Q2 debido a que el procedimiento quirúrgico se efectuó dentro del rango previo al tiempo máximo de inducción y dicho plano se caracteriza por mantener una frecuencia cardíaca moderadamente elevada [22], aunque dentro de los rangos fisiológicos establecidos para la especie [11], en Q1 y Q2, los valores de frecuencia cardíaca oscilaron entre 219 y 221 lpm en el grupo intramuscular, y entre 216 y 218 lpm en el grupo intravenoso, lo que respalda la adecuación del plano anestésico alcanzado con ambos tratamientos. Incluso estos valores son inferiores a los reportados por Bartakova y col. [15], quienes registraron valores de  $261,89 \pm 21,50$  lpm bajo un protocolo anestésico con isoflurano, lo que sugiere una mejor estabilidad cardiovascular observado en el presente estudio. Asimismo, estos resultados son comparables con los informados por Schmitz y col. [5], quienes reportaron un valor de  $214,2 \pm 10,00$  lpm utilizando un protocolo anestésico MMF administrado por vía IM. Bajo este contexto, los hallazgos indican que ambas vías de administración permiten mantener una FC estable durante el procedimiento quirúrgico, sin comprometer la función cardiovascular.

La FR fue afectada por el tiempo (FIG. 4B;  $P < 0,001$ ), observándose una disminución progresiva desde R hasta PreQ; este comportamiento concuerda con lo reportado por Moreira de Oliveira y col. [12], quienes describieron una reducción de la FR como respuesta fisiológica asociada al uso de protocolos anestésicos de una fenotiacina más un opioide en cobayos; en la presente investigación este efecto se debe a la acción de la medetomidina en combinación con un opioide que generan depresión respiratoria principalmente a través de su acción sobre el sistema nervioso central, específicamente al actuar como agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos que reduce la actividad del centro respiratorio al disminuir la liberación de norepinefrina [23]. Durante Q2 hasta PosQ1 la FR disminuyó drásticamente, atribuible al máximo efecto anestésico de la combinación que se genera a los 20 min de la administración [18]. Mientras que durante PosQ1 hasta PosQ4, la FR mantuvo con un patrón lineal y estable, sin diferencias entre tratamientos (FIG. 4B;  $P = 0,554$ ), registrándose un valor medio de 77 rpm. Estos valores son comparables con los descritos por Júnior y col. [6], quienes reportaron un valor medio de  $75 \pm 20$  rpm bajo condiciones experimentales similares a los de este estudio. No se evidenció una interacción significativa entre el tiempo y la vía de administración (FIG. 4B;  $P = 0,554$ ), lo que indica que la evolución temporal de la FR fue homogénea independientemente de la vía IM o IV.

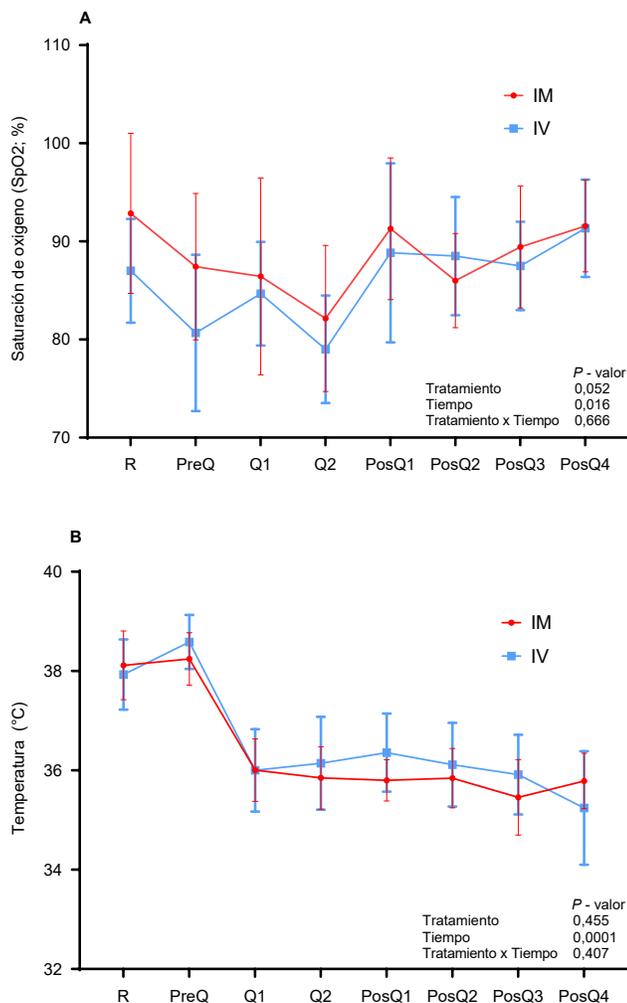


**FIGURA 4.** Panel A. Frecuencia cardíaca en latidos por minuto (lpm); Panel B. Frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (rpm), en cobayos sometidos a orquiectomía bajo un protocolo anestésico MMF (medetomidina, midazolam y fentanilo) administrado por vía intramuscular (IM, línea roja) y por vía intravenosa (IV, línea azul) durante los diferentes momentos de medición. Los datos se muestran con el valor medio  $\pm$  error estándar de la media (E.E.M)

**Saturación de oxígeno y temperatura corporal**

La SpO<sub>2</sub> mostró variaciones a lo largo del tiempo (FIG. 5A;  $P = 0,016$ ). Se registró una disminución progresiva de los niveles de SpO<sub>2</sub> desde R hasta Q2, con un valor medio de  $84 \pm 5,27$  %, lo que indica una hipoxemia leve y transitoria durante la fase quirúrgica principalmente debido al efecto de la medetomidina que provoca disminución de la ventilación y depresión respiratoria [20], concordante con la disminución de la frecuencia respiratoria antes descrita, resultados similares fueron reportados por Sixtus y col. [24], quienes documentaron una reducción hasta el 85%, después de la inducción con isoflurano, esta reducción de la SpO<sub>2</sub> fue compensada a través de la administración de oxígeno, y después de la administración de O<sub>2</sub> los valores de SpO<sub>2</sub> se recuperaron llegando a una saturación del 95%. Sin embargo, estudios recientes como el de Júnior y col. [6], han informado valores cercanos al  $88 \pm 4$  % de SpO<sub>2</sub> cuando se emplean protocolos mediante la vía IM, lo cual sitúa a los resultados de esta investigación en rangos aceptables para este tipo de anestesia. La reducción de la SpO<sub>2</sub> observada

durante la intervención quirúrgica puede atribuirse a factores como la depresión respiratoria inducida por la medetomidina en combinación con un opiáceo, y la falta de oxigenoterapia complementaria [25].



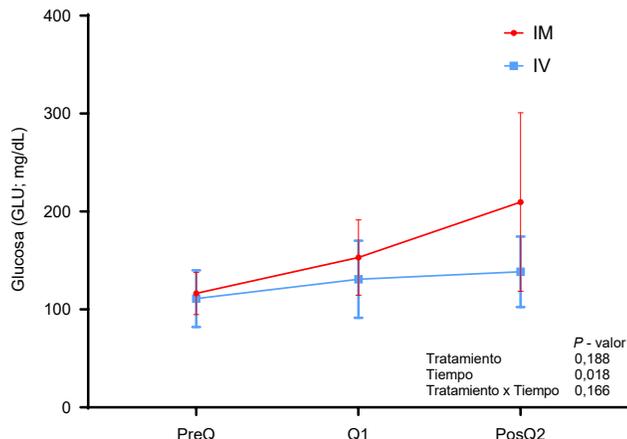
**FIGURA 5.** Panel A. Saturación de oxígeno (%); Panel B. Temperatura corporal en grados Celsius (°C) en cobayos sometidos a orquiectomía bajo un protocolo anestésico MMF (Medetomidina, Midazolam y Fentanilo) administrado por vía intramuscular (IM, línea roja) y por vía intravenosa (IV, línea azul) durante los diferentes momentos de medición. Los datos se muestran con el valor medio  $\pm$  error estándar de la media (E.E.M)

Durante PosQ1 a PosQ4, se evidenció una recuperación progresiva de SpO<sub>2</sub> en ambos grupos, aunque con ritmos diferentes entre vías (FIG. 5A; P=0,05). Esta evolución coincide con lo reportado por Moreira de Oliveira y col. [12], quienes observaron un incremento sostenido de la SpO<sub>2</sub> hasta alcanzar valores del 98 % de saturación durante la fase de recuperación, lo que refleja una adecuada función respiratoria debido a la disminución del efecto anestésico de la combinación aplicada, cuyo tiempo de acción es de entre 1 a 2 horas [18], y el tiempo de recuperación de esta investigación fue de 130 min. No se detectó una interacción significativa entre el tiempo y la vía de administración (FIG. 5A; P=0,66).

El análisis de la temperatura corporal reveló diferencias entre los distintos periodos de medición (FIG. 5B; P<0,001), sin diferencias atribuibles a las vías de administración anestésica (FIG. 5B; P>0,05). Durante los periodos quirúrgicos Q1 y Q2, se registró una disminución térmica, con un valor medio de 36 °C, lo cual indica una tendencia hacia la hipotermia intraoperatoria generada por el efecto de la medetomidina que activa receptores  $\alpha_2$  en el hipotálamo, lo que reduce el umbral de respuesta al frío [20], en concordancia con lo reportado por Schmitz y col. [5], quienes reportaron un valor medio de 37,0  $\pm$  0,40 °C tras la administración IM de un protocolo anestésico MMF. Este efecto generado por la combinación anestésica sobre la temperatura se explica por la depresión del centro termorregulador y disminución del metabolismo basal inducida por la medetomidina, así como la vasodilatación periférica generada posiblemente por el efecto secundario del midazolam [18], todos ellos factores que favorecen la pérdida de calor corporal, especialmente en animales de pequeño tamaño como los cobayos, cuyo cociente superficie/volumen incrementa su susceptibilidad a desarrollar hipotermia [25]. Cabe destacar que no se detectaron diferencias significativas entre las vías de administración.

#### Efecto de la vía de administración del protocolo anestésico sobre los niveles de glucosa sanguínea durante el procedimiento quirúrgico

La glucosa sanguínea mostro un incremento significativo desde PreQ hasta PosQ2 (FIG. 6. P=0,018), resultado que concuerda con lo reportado por Schmitz y col. [13], quienes atribuyen este aumento a la respuesta fisiológica, al estrés quirúrgico y al efecto hiperglucemiante que induce los agentes anestésicos aplicados vía IM. El presente estudio, registro una elevación de la glucemia en ambos grupos experimentales provocado por la medetomidina que inhibe la liberación de la insulina desde las células B pancreáticas [18], además no se observó una interacción significativa entre el tiempo y la vía de administración (FIG. 7. P=0,166), lo que indica una respuesta temporal homogénea independientemente de la vía de administración del protocolo empleado. Sin embargo, de forma numérica los animales del grupo IM, presentaron niveles más elevados durante los periodos quirúrgico (Q1: 153,0 $\pm$ 38,44mg/dl) y posquirúrgico (PosQ2; 209,66  $\pm$  91,2 mg/dL), en comparación con los tratados por vía IV; Q1 (130,9  $\pm$  39,44 mg/dL) y PosQ2 (138,4  $\pm$  35,96mg/dL), e incluso por vía IV, se obtuvo en el PosQ2, valores menores a los reportados por Schmitz y col. [5], quienes registran valores de 200 mg/dL a los 40 min de la aplicación anestésica con MMF vía IM. Esta diferencia, aunque no significativa podría explicarse por la farmacocinética propia de la administración IM, caracterizada por una absorción más lenta y sostenida del anestésico [26].

**Efecto de distintas vías de anestesia en cobayos / Garay-Peña y cols.**


**FIGURA 6.** Glucosa sanguínea (mg/dL) en cobayos sometidos a orquiectomía bajo un protocolo anestésico MMF (medetomidina, midazolam y fentanilo) administrado por vía intramuscular (IM, línea roja) y por vía intravenosa (IV, línea azul) durante los diferentes momentos de medición. Los datos se muestran con el valor medio  $\pm$  error estándar de la media (E.E.M.). La interacción del tiempo para cada tratamiento fue estadísticamente significativa con  $P < 0,05$

**Efecto de la vía de administración anestésica sobre el tiempo de inducción, duración del procedimiento quirúrgico y tiempo de recuperación anestésica**

La vía de administración del protocolo anestésico no tuvo efecto significativo sobre ninguno de los tiempos registrados durante la inducción (TIA;  $P=0,93$ ), el tiempo quirúrgico (DPQ;  $P=1,00$ ) y el tiempo de recuperación (TR;  $P=0,56$ ) en los cobayos evaluados. El TIA fue de  $6,42 \pm 2,29$  min en el grupo IM y de  $6,28 \pm 3,63$  min en el grupo IV, estos valores son similares con los reportados por Avelino y col. [21], quienes registraron un tiempo medio de inducción de 7 min, bajo condiciones similares. No obstante, al contrastar los resultados obtenidos con estudios que emplearon específicamente el protocolo MMF, se observaron diferencias. Schmitz y col. [13], informaron tiempos de inducción de 4 min lo que es menor a los reportados en esta investigación, lo cual podría estar relacionado con variaciones en las condiciones experimentales. La DPQ fue similar en ambos grupos, con un valor medio de  $19,1 \pm 5,33$  min tiempo considerado como adecuado para la realización de una ORH, de acuerdo con el tiempo establecido por Bennett [27], quien reporta rangos óptimos entre 15 a 30 min.

Finalmente el TR registró un tiempo medio de  $131,5 \pm 35,28$  min para ambos grupos, valor considerado óptimo en comparación con estudios previos como de Yadav y col. [6], quienes reportaron tiempos de recuperación de hasta 240 min en cobayos sometidos a ORH bajo un protocolo anestésico IM a base de un agonista alfa-2 adrenérgico con un antagonista del receptor NMDA. Mientras que, Schmitz y col. [13], describieron una media de 187,03 min utilizando el mismo protocolo anestésico (MMF) que se usó en el presente estudio. Además, se observó diferencia numérica entre ambos grupos (vía IV  $125,7 \pm 39,5$  min vs. vía IM  $137,2 \pm 32,5$  min) esto quizás se deba a una mayor eficiencia en la distribución y eliminación del anestésico a través de la circulación sanguínea [26].

**CONCLUSIONES E IMPLICACIONES**

La administración del protocolo anestésico compuesto por medetomidina, midazolam y fentanilo, tanto por vía intramuscular como intravenosa, resultó eficaz y segura en cobayos sometidos a orquiectomía, al mantener parámetros fisiológicos estables, incluyendo perfusión tisular, función cardiovascular y respiratoria, así como niveles de glucemia. Además, los tiempos de inducción, duración quirúrgica y recuperación anestésica fueron similares entre ambas vías. Sin embargo, la vía intravenosa mostró valores numéricamente menores de glucosa sanguínea y un tiempo de recuperación anestésica más corto, lo que podría representar una ventaja clínica en procedimientos que requieran una recuperación más rápida.

**AGRADECIMIENTOS**

Expresamos un sincero agradecimiento a la Universidad de Cuenca por el respaldo institucional proporcionado durante el desarrollo de esta investigación.

**Conflictos de interés**

Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés con el presente trabajo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] Garay Peña G, Velesaca Ayala P, Ayala Guanga L. Efecto de diferentes dosis de progesterona oral sobre la sincronización de celo y la ovulación de las cobayas. *Rev. Prod. Anim.* [Internet]. 2023 [consultado 10 abr. 2025]; 35(2):e4501. Disponible en: <https://goo.su/OFoh8Qf>
- [2] Taylor DK, Lee VK. Guinea Pigs as Experimental Models. En: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, editors. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. 1st. ed. Nuevo Hampshire: Academic Press; 2012. p. 705-744. <https://doi.org/cf2sjg>
- [3] Padilla-Carlin DJ, McMurray DN, Hickey AJ. The guinea pig as a model of infectious diseases. *Comp. Med.* [Internet]. 2008 [consultado 10 abr. 2025]; 58(4):324-340. Disponible en: <https://goo.su/j5uW6m>
- [4] Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. *Acta Biomed.* [Internet]. 2018; 89(3):337-342. doi: <https://doi.org/ghv792>
- [5] Schmitz S, Tacke S, Guth B, Henke J. Comparison of physiological parameters and anaesthesia specific observations during isoflurane, ketamine-xylazine or medetomidine-midazolam-fentanyl anaesthesia in male Guinea Pigs. *PLoS One.* [Internet]. 2016; 11(9):e0161258. doi: <https://doi.org/f9rdxg>
- [6] Júnior GS, Comassetto F, Stiehl MZ, Oleskovicz N. Evaluation of two protocols for chemical restraint in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Arch. Vet. Sci.* [Internet]. 2024; 29(3):1-8. doi: <https://doi.org/pxpj>
- [7] Álvarez ER, Solé LV, de Carellán Mateo AG. Comparison of subcutaneous sedation with alfaxalone or alfaxalone-

- midazolam in pet guinea pigs (*Cavia porcellus*) of three different age groups. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* [Internet]. 2022; 260(9):1024-1030. doi: <https://doi.org/pxpk>
- [8] Yadav SK, Hossain A, Dey T, Bostami MB, Sutradhar BC, Das BC. Surgical and Anaesthetic Evaluation of Neuter in Guinea Pig- 2 Cases. *J. Anesth. Crit. Care.* [Internet]. 2017; 8(6):00325. doi: <https://doi.org/pxpm>
- [9] Ara M, Jiménez R, Huamán A, Carcelén F, Díaz D. Desarrollo de un índice de condición corporal en cuyes: relaciones entre condición corporal y estimados cuantitativos de grasa corporal. *Rev. Investig. Vet. Perú.* [Internet]. 2012 [consultado 10 abr. 2025]; 23(4):420-428. Disponible en: <https://goo.su/e7BzG>
- [10] Benítez-González EE, Chamba-Ochoa HR, Calderón-Abad ÁE, Cordero-Salazar FB. Evaluación de bloques nutricionales en la alimentación de cobayos (*Cavia porcellus*) en etapas de crecimiento y engorde. *J. Selva Andina Anim. Sci.* [Internet]. 2019 [consultado 10 abr. 2025]; 6(2):66-73. Disponible en: <https://goo.su/HPt2h>
- [11] Jiménez J, Domingo R, Crosta L, Martínez A. Manual clínico de animales exóticos. 1ra edición. Zaragoza, España: MultiméDica Ediciones Veterinarias; 2009. p. 320. Disponible en: <https://goo.su/aVdSiua>
- [12] Moreira de Oliveira KJ, de Araújo AL, de França Silva AC, de Souza JA, Alves Dias NK, Nascimento Moura MF. Evaluation of effects of association of acepromazine with fentanyl by the intramuscular route in guinea pig (*Cavia porcellus*). *Rev. Agroecol. Semiárido.* [Internet]. 2020 [consultado 10 abr. 2025]; 4(2):42-46. Disponible en: <https://goo.su/z5dLLk>
- [13] Schmitz S, Tacke S, Guth B, Henke J. Repeated anaesthesia with isoflurane and medetomidine-midazolam-fentanyl in guinea pigs and its influence on physiological parameters. *PLoS One.* [Internet]. 2017; 12(3):e0174423. doi: <https://doi.org/f9v3vr>
- [14] Henke J. Analgesie und Anästhesie beim Kleinsäuger. *Prakt. Tierarzt.* [Internet]. 2010 [consultado 10 abr. 2025]; 91:294-304. Disponible en: <https://goo.su/eoDvR>
- [15] Bartakova A, Novakova M, Stracina T. Anesthetized Guinea Pig as a Model for Drug Testing. *Physiol. Res.* [Internet]. 2022; 71(2):211-218. doi: <https://doi.org/pxpn>
- [16] Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Código Sanitario para los Animales Terrestres, Capítulo 7.8: Utilización de animales en la investigación y educación. [Internet]. 2023 [consultado 10 abr. 2025]. Paris, Francia: OIE. Disponible en: <https://goo.su/b7R55X>
- [17] Quesenberry KE, Mans C, Orcutt C, Carpenter JW. Ferrets, Rabbits, and Rodents. *Clinical Medicine and Surgery.* 4th. ed. Missouri: ELSEVIER; 2020. 595-606. <https://doi.org/h59c>
- [18] Rioja E, Salazar Nusio V, Martínez Fernandez M, Martínez-Taboada F. Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales. [Internet]. 1st. ed. España: Servet; 2013 [Consultado dd/mm/año]. Disponible en: <https://goo.su/vFF5Dk>
- [19] Jacobson C. A novel anaesthetic regimen for surgical procedures in guinea pigs. *Lab. Anim.* [Internet]. 2001; 35(3):271-276. doi: <https://doi.org/dqfcjd>
- [20] Plumb DC, Pharma D. Manual de farmacología veterinaria. 6th. ed. Argentina: Intermédica; 2010.
- [21] Avelino JA, Walsh CA, Wharton KN, Ekanayake D, Ekanayake-Alper D. A Comparison of Three Anesthetic Drug Combinations for Use in Inducing Surgical Anesthesia in Female Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* [Internet]. 2024; 63(2):182-189. doi: <https://doi.org/g6s6kf>
- [22] Muñoz Rascón P, Morgaz Rodríguez J, Galán Rodríguez A. Manual clínico del perro y el gato. [Internet]. 2st. ed. España: Elsevier; 2015 [Consultado dd/mm/año]. Disponible en: <https://goo.su/YO6oVM>
- [23] Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* [Internet]. 2003 [consultado 2 jul. 2025]; 44(11):885-897. PMID: 14664351. Disponible en: <https://goo.su/mtzmxnB>
- [24] Sixtus RP, Gray C, Berry MJ, Dyson RM. Nitrous oxide improves cardiovascular, respiratory, and thermal stability during prolonged isoflurane anesthesia in juvenile guinea pigs. *Pharmacol. Res. Perspect.* [Internet]. 2021; 9(1):e00713. doi: <https://doi.org/pxpq>
- [25] Zarndt BS, Buchta JN, Garver LS, Davidson SA, Rowton ED, Despain KE. Use of a Far-Infrared Active Warming Device in Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* [Internet]. 2015 [consultado 10 abr. 2025]; 54(6):779-782. PMID: 26632788. Disponible en: <https://goo.su/nJnDK>
- [26] Simon BT, Scallan EM, Odette O, Ebner LS, Cerullo MN, Follette C, Cox SK, Doherty TJ, Lizarraga I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam following intravenous and intramuscular administration to sheep. *Am. J. Vet. Res.* [Internet]. 2017; 78(5):539-549. doi: <https://doi.org/gbhjtm>
- [27] Bennett RA. Rodent Soft Tissue Surgery. In: Bennette A, Pye GW, editors. *Surgery of Exotic Animals.* . 1st. edition. USA: Wiley Blackwell. 2021. p. 297-321. doi: <https://doi.org/pxpr>