

## Estudio cronobiológico de la respuesta farmacológica de etomidato en perros.

### Chronobiological study of the pharmacological response of etomidate in dogs.

Marcelo Priotto<sup>1</sup> MV Dip EA, María Dolores San Andrés<sup>2</sup> DMV, María Victoria Barahona<sup>2</sup> DMV.

Recibido: 04 Febrero 2012

Aceptado: 03 Marzo 2012

#### Resumen

**Introducción:** La administración de etomidato está recomendada actualmente para la inducción anestésica en las cirugías de pequeños animales que presentan patologías que comprometen su estabilidad hemodinámica.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta farmacológica de esta droga administrada en diferentes horarios a perros adultos

**Materiales y Método:** La experiencia se realizó en los meses de Mayo y Junio de 2009. Se administró por vía intravenosa (i.v.) Etomidato (2,5 mg/kg p.v.), a las 14:00 hrs y 02:00 hrs, según hora local, a seis perros mestizos, adultos. Se dividieron en dos grupos de tres ejemplares cada uno con un período de reposo de tres semanas entre ambas fases de tratamiento.

La duración de la respuesta farmacológica (minutos) se registró mediante la observación visual desde la administración de etomidato de la siguiente manera: duración del período de latencia, ataxia previa y posterior al decúbito, duración del período de decúbito (con inmovilidad y con reptación) y duración de la respuesta total. No se determinó analgesia.

**Resultados:** El análisis estadístico mostró que la duración del decúbito con reptación fue significativamente más prolongado ( $p < 0.05$ ) en el grupo de animales que recibió etomidato a las 02:00 h, fase de reposo en los caninos. Los resultados de este estudio muestran que el momento de administración puede afectar parcialmente la respuesta farmacológica del etomidato en perros.

Palabras Claves: Cronofarmacología, etomidato, perros

#### Introducción

Los seres vivos presentan una organización temporal, resultado de un largo proceso de adaptación en la evolución biológica. Los parámetros biológicos (temperatura, electrolitos, proteínas, enzimas, hormonas, entre otros) sufren fluctuaciones en el organismo vivo; el rasgo fundamental de estas variaciones es su carácter cíclico, periódico, con valores que se

#### Summary

*Etomidate administration is currently recommended for induction of anesthesia in surgery of small animals with diseases that compromise hemodynamic stability. The aim of this study was to analyze the pharmacological response of the drug administered at different times to adult dogs. The experiment was performed in the months of May and June 2009. Was administered intravenously (iv), etomidate (2.5 mg/kg bw), 14:00 and 02:00 h (local time) to 6 mongrel dogs, adults, with a washout period of 3 weeks between the two treatments.*

*The pharmacological response duration (minutes) was recorded by visual observation from the administration of etomidate as follows: duration of latent period, ataxia before and after the recumbent, recumbent length of (and crawling immobility) and total response duration. Analgesia was not determined. Statistical analysis showed that the duration of prone phase 2 (creep) was significantly longer ( $p < 0.05$ ) in the group of animals that received etomidate at 02:00 h, resting phase in dogs. The results of this study show that the timing of administration may partially affect the pharmacological response of etomidate in dogs.*

Keywords: Chronopharmacology, etomidate, dogs

repite cada pocas horas (ritmos ultradianos), cada día (circadianos), cada semana, cada mes o cada estación del año (infradianos).<sup>1</sup>

Cada ritmo biológico se define por cuatro parámetros fundamentales: el período, la acrofase, el mesor y la amplitud. El período es la duración del ciclo. La acrofase es el momento

del valor máximo de la variable. El mesor (*midline estimating statics of rhythm*) es el valor medio del ritmo. La amplitud es la distancia entre el nivel medio y la acrofase.<sup>1</sup>

El tiempo circadiano (24 hrs), cuando los medicamentos son ingeridos, inyectados, infundidos o aplicados por cualquier otra vía, puede ser un poderoso determinante de su eficacia y seguridad. En situaciones médicas graves, el "momento circadiano" de los medicamentos incluso puede desempeñar un papel importante en la supervivencia de los pacientes.<sup>1,2</sup>

El metabolismo y la excreción son, probablemente, los procesos más afectados por el ritmo circadiano.<sup>3,4</sup>

La cronofarmacología estudia los efectos de los fármacos en función del tiempo biológico y se caracteriza por la incorporación de la variable "tiempo" como parámetro organizador de la actividad biológica.<sup>1</sup> Estudia si el efecto de un tratamiento difiere según la hora del día en que se administre, sea por variaciones temporales en su farmacocinética (cronocinética), farmacodinamia (cronoestesia) o ambas. Los estudios cronofarmacológicos son de relevancia clínica cuando se refieren a drogas que poseen un rango terapéutico estrecho, cuando existen demostradas variaciones tiempo-dependientes en sus efectos, o cuando se trata de una preparación formulada para una única administración diaria.<sup>5,6,7</sup>

Los lugares de acción de los fármacos (receptores, membranas celulares, etc.) presentan una sensibilidad variable en función del ritmo circadiano de estas estructuras; en consecuencia, las características farmacodinámicas de un receptor dependerán de la fase en la que se encuentra dentro de su ritmo de actividad.<sup>1,7</sup>

El etomidato es un imidazol, compuesto químico que permite diferentes solubilidades a diferentes pH. A un pH ácido, es soluble en agua, sin embargo, a un pH fisiológico, se convierte en soluble en lípidos. Existen dos isómeros: R (+) y S (-), pero el isómero R (+) es el único con propiedades anestésicas.<sup>4</sup> Se dispone de dos formulaciones comerciales, como una solución al 0,2 % en el 35 vol% de glicol de propileno en un pH de 6.9, con una osmolaridad de  $\approx 4620$  mOsmol / L (Hypomidate ®, Janssen-Cilag) o al 0,2 % en una emulsión lipídica de triglicéridos de cadena media (Etomidato-Lipuro ®, B/Braun).

Etomidato se administra por vía intravenosa. La dosis de administración es calculada en base al peso corporal; una dosis de 1 a 3 mg/kg es adecuada para realizar una

inducción anestésica.<sup>8</sup>

La acción anestésica del etomidato es consecuencia de la facilitación de la transmisión mediada por GABA (ácido gamma-amino-butírico, el neurotransmisor inhibitor más importante en el sistema nervioso central), al interactuar con una zona alostérica del complejo receptor GABA - ionóforo Cl<sup>-</sup>. La acción sedante/hipnótica del etomidato depende de que el receptor GABA contenga en su estructura subunidades  $\beta_2$  y, de forma similar, la inmovilidad inducida es dependiente de la presencia de subunidades  $\beta_3$ ; de esta manera, ejercería su acción sobre la transmisión sináptica incrementando la conductancia a iones cloruro, induciendo una hiperpolarización de la membrana y reduciendo la capacidad de respuesta celular.<sup>9</sup> Dado que los receptores GABA se encuentran casi exclusivamente en las terminaciones nerviosas pos sinápticas en el sistema nervioso central, se presentan pocos efectos periféricos, por ejemplo, cardiovasculares o respiratorios.<sup>9</sup> Presenta una distribución cerebral alta, a pesar de su alta fijación a la albúmina. Dado su alto volumen de distribución (4,5 l/Kg.), su vida media de eliminación es prolongada (70 - 120 minutos), pero al metabolizarse rápidamente por microsomas hepáticos y esterasas plasmáticas, alcanza concentraciones sub-hipnóticas y, por lo tanto, presenta una corta duración clínica.<sup>9,10</sup>

En comparación con otros agentes de inducción, se citan como ventajas del etomidato la estabilidad hemodinámica,<sup>2</sup> el previsible efecto clínico, la rápida aparición de la acción y la corta duración.<sup>8,11</sup> Por lo tanto, está indicado para una rápida inducción intravenosa de anestesia, particularmente en pacientes con inestabilidad cardiovascular.<sup>9</sup>

Tras la administración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial no varían;<sup>12</sup> puede, sin embargo, producir un efecto inotrópico negativo dosis dependiente en el miocardio, pero en menor medida que ketamina, propofol o tiopental.<sup>13,14</sup>

El etomidato reduce el ritmo metabólico cerebral de consumo de oxígeno y la presión intracraneana y no provoca liberación de histamina.<sup>12</sup> Tiene mínimos efectos respiratorios, sin embargo, las dosis de inducción pueden provocar breves períodos de apnea; el dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) se incrementa ligeramente y el oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>), por lo general, no se ve afectado.<sup>8,15,9</sup>

La administración en infusión continua prolongada puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda por inhibición reversible

<sup>1</sup> Cirugía. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Católica de Córdoba, Argentina Avda. Armada Argentina 3555, (5000) Córdoba, Argentina. E-mail: marcelopriotto@yahoo.com.ar

<sup>2</sup> Farmacología. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España Avda. Puerta de Hierro s/n, Ciudad Universitaria (28040) Madrid, España

de la esteroidogénesis (al actuar sobre la enzima 11-beta-hidroxilasa)<sup>16</sup> y por ello se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades córtico-adrenales, en los que no está recomendada.<sup>8,9,17</sup>

Puede aumentar la actividad en el centro epileptógeno en pacientes con epilepsia<sup>2</sup> y, con frecuencia, durante la inducción y recuperación se pueden presentar náuseas, vómitos y movimientos involuntarios (actividad mioclónica o discinética).<sup>8,17</sup> El objetivo de este estudio es valorar la duración de la respuesta farmacológica del etomidato administrado en horarios contrapuestos a perros adultos por vía intravenosa (i.v.).

## Materiales y métodos

### Animales

En esta experiencia se utilizaron 6 perros mestizos, adultos (dos hembras y cuatro machos), sanos al examen clínico, normales en la bioquímica sanguínea y hemograma, con un peso de 8 a 14 Kg. Los animales fueron alimentados y ejercitados en horarios regulares, dos veces por día, con provisión de agua *ad libitum*. La experiencia se desarrolló entre Mayo y Junio del año 2009, otoño en el hemisferio sur.

### Fármaco

Se utilizaron preparaciones comerciales de etomidato 0,2 % (2 mg/ml de Etomidato, Etomidato-Lipuro®, B/Braun, Alemania) en emulsión lipídica de aceite de soja, triglicéridos de cadena media, glicerol, lecitina de huevo, oleato sódico y agua.

### Diseño de la experiencia

Se utilizó un diseño cruzado en el que los animales fueron enumerados y divididos aleatoriamente en dos grupos de tres animales cada uno. Las horas de administración fueron las 14:00 hrs y las 02:00 hrs, hora local. Tras un período de reposo de tres semanas se invirtieron los grupos para realizar el tratamiento en horas opuestas.

Cada animal, previo ayuno de 12 hrs de sólidos, recibió 2,5 mg/Kg. p.v. de etomidato por vía i.v. (vena cefálica antebraquial derecha), a través del tubo de inyección de un set de administración de fluidos y vehiculado con una solución de electrolitos equilibrada de cloruro de sodio (NaCl 0.9 %).

Las mediciones de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en sangre arterial se realizaron durante toda la fase de inmovilidad en el decúbito.

Las mediciones de presión sanguínea arterial sistólica y electrocardiografía se realizaron antes de la administración del fármaco y a los 5 minutos luego de la administración del mismo (período pos inducción), cuando los animales se encontraban en la fase de decúbito con inmovilidad (fase 1).

No se realizó premedicación alguna. Las administraciones fueron realizadas siempre por el mismo operario. Durante todo el procedimiento se evitó el sufrimiento innecesario de los animales.

### Tipificación de la respuesta farmacológica

La duración de cada secuencia de la respuesta farmacológica (minutos) se determinó mediante la observación visual de cada animal desde el momento de la administración del tratamiento, definido como  $t_0$ . Un mismo observador registró la aparición de decúbito y la duración de los siguientes efectos:

- Período de latencia: desde  $t_0$  hasta el comienzo de la ataxia.
- Ataxia pre decúbito: incoordinación en la marcha antes de la aparición de decúbito.
- Decúbito: en este período se observaron dos fases: fase 1: con inmovilidad y fase 2: con reptación.
- Ataxia pos decúbito: incoordinación en la marcha desde el final del decúbito hasta la aparición de marcha normal mantenida por no menos de dos minutos.
- Efecto total: desde  $t_0$  hasta la aparición de marcha normal.

A todos los animales se les realizó medición de saturación de oxígeno en sangre arterial mediante oximetría de pulso, medición de presión sanguínea arterial sistólica mediante el método de Riva-Rocci y electrocardiograma pre y pos inducción.

No se valoró el efecto analgésico.

### Análisis estadístico

Los datos se expresaron como medianas (percentiles 25 y 75) y fueron analizados mediante el test de Wilcoxon a fin de detectar diferencias debidas al horario de administración para cada secuencia de la respuesta farmacológica. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

### Resultados

Todos los animales llegaron al decúbito y se recuperaron antes de los 45 minutos posteriores a la administración. La duración de las

diferentes fases figura en la Tabla 1. El análisis estadístico mostró que la duración del decúbito fase 2 (reptación) fue significativamente más prolongado ( $p < 0,05$ ) en el grupo de animales que recibió etomidato a las 02:00 hrs, fase de reposo en la especie canina (Figura 1). No se registraron variaciones significativas en el tiempo de respuesta total del fármaco.

No se observaron reacciones de flebitis o dolor durante la administración intravenosa.

Dos animales manifestaron actividad mioclónica, náuseas y vómitos durante el período de recuperación anestésica en los diferentes horarios de administración.

Durante todo el procedimiento, la saturación de oxígeno en sangre arterial se mantuvo constante en todos los animales, con valores de 95 a 98 %.

Se observó bradicardia luego de la inducción, que progresivamente fue evolucionando hacia la normalización de la frecuencia cardíaca en todos los perros.

Todos los animales manifestaron presencia de arritmia sinusal, cinco de ellos manifestaron Marcapasos Auricular Errante, cuatro animales manifestaron Complejo prematuro Atrial, un animal manifestó Arresto Sinusal Temporal, un animal manifestó Bloqueo Aurículo ventricular de 2º grado (Mobitz tipo I).

La presión sanguínea no se modificó durante el período de decúbito fase 1 y fase 2 con respecto a los niveles basales.

## Discusión

Numerosos estudios han probado que el etomidato puede constituirse en una opción útil para la inducción anestésica en perros con enfermedades cardiovasculares, ya que la inducción es suave, mantiene la estabilidad hemodinámica e induce depresión respiratoria mínima.<sup>8,9,10,12</sup> Sin embargo, durante nuestra experiencia se manifestaron alteraciones en el electrocardiograma de numerosos animales durante el período pos inducción de decúbito fase 1 (inmovilidad). Debido a que no fue el objetivo principal de nuestro trabajo, serán necesarios estudios posteriores para determinar las causas de tales alteraciones en el ritmo cardíaco.

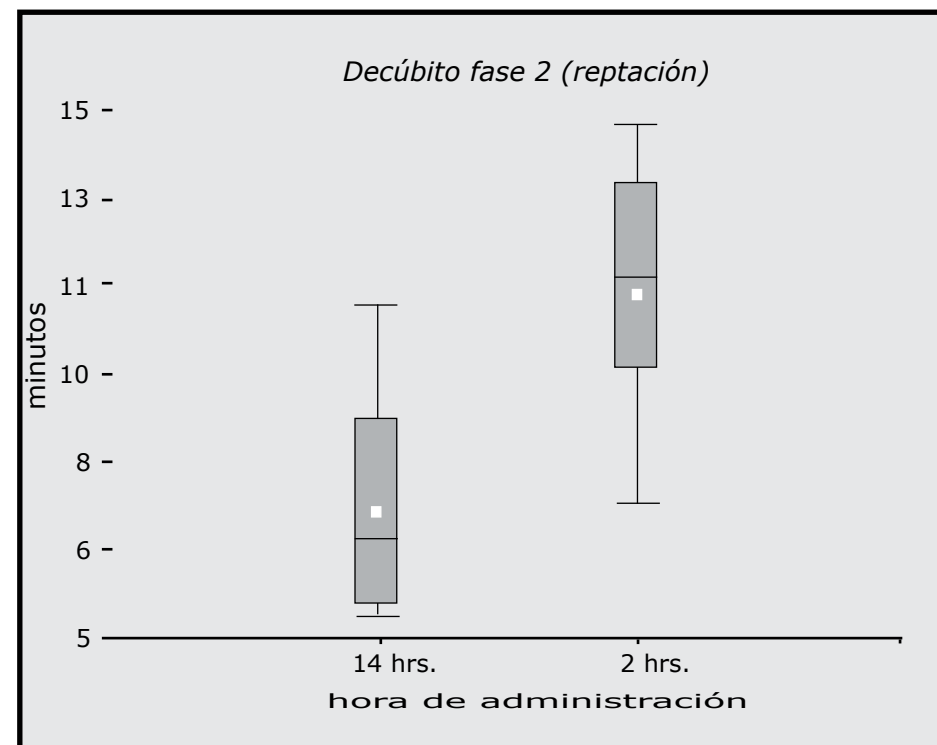
Nuestros resultados mostraron que el tiempo de decúbito fase 2 (reptación) fue más prolongado cuando se administró a las 02:00 hrs (fase de reposo) que cuando se administró a las 14:00 hrs (fase de actividad). Esto podría estar relacionado con la influencia circadiana que podría determinar la presencia mayoritaria de subunidades receptoriales  $\beta_3$ , relacionadas con el grado de inmovilidad del animal, pudiendo prolongar el período de recuperación de la marcha. Estos resultados están en concordancia con los hallazgos descritos por otros autores que consideran que no se puede descartar que existan modificaciones diarias en la sensibilidad del sistema nervioso central a este tipo de fármacos, ya que se han encontrado variaciones temporales en los niveles de diferentes receptores a neurotransmisores centrales.<sup>18</sup>

El etomidato es metabolizado a través

**Tabla 1:** Duración (minutos) de a respuesta farmacológica a la administración i.v. de 2,5 mg/kg de etomidato a las 14:00 y 02:00 hs. Los datos se expresan en medianas (percentiles 25 y 75.)

	Hora de administración	
	14:00 hrs.	02:00 hrs.
Tiempo de latencia	0.21 (0.20-0.22)	0.20 (0.19-0.22)
Ataxia pre-decúbito	0.03 (0.01-0.03)	0.03 (0.02-0.03)
Decúbito fase 1 (inmovilidad)	13.72 (10.76-19.70)	12.85 (7.60-16.16)
Decúbito fase 2 (reptación)	6.67 (5.16-11.0)	11.50 (7.26-14.41)**
Ataxia pos-decúbito	10.68 (6.73-16.50)	9.64 (6.18-11.85)
Respuesta total	33.41 (25.95-42.44)	34.68 (21.28-39.80)

\*\*  $p < 0,05$ , test de Wilcoxon.



**Figura 1:** Duración (minutos) del decúbito fase 2 (reptación) luego de la administración i.v. de etomidato 2,5 mg/kg p.v. a las 14:00 y 02:00 hs. Los datos se expresan en medianas las cajas representan los percentiles 25 y 75, los whiskers el rango.

del sistema enzimático microsomal hepático.<sup>10,12</sup> Si el metabolismo hepático en perros sufriese variaciones rítmicas diarias, tal como se ha observado en ratas,<sup>18</sup> coincidiendo el máximo de su función con la fase de actividad del animal, se podría argumentar la variación en la duración del período de decúbito fase 2 (reptación) observada en nuestra experiencia por el descenso en el metabolismo del etomidato, correspondiendo a la mayor actividad (14:00 hrs) la menor duración de este período.

### Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que el momento de administración puede afectar parcialmente la respuesta farmacológica del etomidato en dichos horarios, sin afectar el tiempo de respuesta total del fármaco, no siendo - inicialmente - necesaria una modificación en su posología.

### Referencias bibliográficas

- Betes de Toro, M. Clinical chronopharmacology: Principles and therapeutic uses. [Cronofarmacología clínica: principios y aplicaciones terapéuticas] Medicina Clínica; 1994. 102(4): 150-155.
- Brussel, T., Theissen, J. L., Vigfusson, G., Lunkenheimer, P. P., Van Aken, H., & Lawin, P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: Negative inotropic properties of propofol. Anesthesia and Analgesia; 1989, 69(1): 35-40.
- Cadorniga Carro, R. Chrono-pharmacokinetics. therapeutic implications. [Cronofarmacocinetica. Implicaciones terapéuticas] Anales De La Real Academia Nacional De Medicina; 1990, 107(2): 185-214.
- Reinberg, A. E. Concepts in chronopharmacology. Annual Review of Pharmacology and Toxicology; 1992, 32: 51-66.
- Lemmer, B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society; 1996, 33(2): 107-115.
- Ritschel, W. A., & Forusz, H. Chronopharmacology: A review of drugs studied. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology; 1994, 16(1): 57-75.

7. Smolensky, M. H., & Peppas, N. A. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. Advanced Drug Delivery Review; 2007 59(9-10): 828-851.

8. Ilkiw, J. Anestesia inyectable en perros - parte 1: Soluciones, dosis y administración. International Veterinary Information Service. 2002. Ithaca, New York, USA; Disponible en [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

9. Posner, L. P. Etomidate in the critically ill patient: Pros and cons. International Veterinary Information Service, Ithaca NY. 2007. Disponible en [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

10. Santiveri, X., Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona. Anestésicos Endovenosos. 2009. Disponible en URL: <http://www.academia.cat/societats/dolor/anev.htm>. Consultado Mayo 10 de 2009.

11. Néstor, N. B., & Burton, J. H. ED use of etomidate for rapid sequence induction. The American Journal of Emergency Medicine, 2008, 26(8): 946-950.

12. Thurman, J., Tranquilli, W., & Benson, G. Farmacología. Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales; Masson. Barcelona. España; 2003; 117-118.

13. Kawakubo, A., Fujigaki, T., Uresino, H., Zang, S., & Sumikawa, K. Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. Journal of Anesthesia; 1999, 13(2): 77-82.

14. Kissin, I., Motomura, S., Aultman, D. F., & Reves, J. G. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. Anesthesia and Analgesia; 1983, 62(11): 961-965.

15. Marinsek, M., Zupan-Meznar, A., Rovani, K., Zagozen, P., Pekolj-Bicanic, M., Strmcnik, A., et al. Preoxygenation in cardioversion-related procedural sedation with etomidate and low-dose midazolam. Annals of Emergency Medicine; 2008, 52(4): 46 - 47.

16. Allolio, B., Stuttmann, R., Leonhard, U., Fischer, H., & Winkelmann, W. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. Klinische Wochenschrift; 1984, 62(21): 1014-1017.

17. Mc Kelvey, D., & Hollingshead, K. W. Agentes y técnicas anestésicas. Manual de anestesia y analgesia veterinaria. 3ª edición. Multiméica Ediciones Veterinarias. Barcelona. España. 2003: 145-146.

18. Reuelto, M.; Montoya, L.; Ambros, L.; Waxman, S.; Grubissich, J. Estudio comparativo de la respuesta farmacológica de la combinación ketamina-midazolam en perros. In Vet.; 2003, 5(1): 83-90.