



FACULTAD DE VETERINARIA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Veterinaria

Departamento de Medicina y Cirugía Animal

**EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIA Y
ÁCIDO-BASE DE DIFERENTES AGENTES
SEDANTES, ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS, ASÍ
COMO SU COMBINACIÓN EN OVEJAS**

Córdoba, Diciembre 2014

Trabajo presentado por el
Licenciado en Veterinaria
D. Francisco Javier Funes Caño,
para optar al título de doctor

TITULO: *Evaluación cardiovascular, respiratoria y ácido-base de diferentes agentes sedantes, analgésicos y anestésicos, así como su combinación en ovejas*

AUTOR: *Francisco Javier Funes Caño*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

Título: Evaluación cardiovascular, respiratoria y ácido-base de diferentes agentes sedantes, analgésicos y anestésicos, así como su combinación en ovejas. ©Diciembre 2014.

Autor: Francisco Javier Funes Caño.

Contacto: funescagno@hotmail.com

Área de anestesia. Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Córdoba.

Campus Universitario de Rabanales. Ctra. N-IV A, 14014. Córdoba

Directores: M^a de Mar Granados Machuca, Rafael J. Gómez Villamandos

DÑA. MARÍA DEL MAR GRANADOS MACHUCA Y D. RAFAEL J. GÓMEZVILLAMANDOS, profesores del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de Córdoba.

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada **“EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIA Y ÁCIDO-BASE DE DIFERENTES AGENTES SEDANTES, ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS, ASÍ COMO SU COMBINACIÓN EN OVEJAS”**, de la que es autor el Licenciado en Veterinaria D. Francisco Javier Funes Caño, ha sido realizada bajo nuestra dirección y asesoramiento en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de Córdoba, y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Córdoba, a doce de Noviembre de dos mil catorce.



Fdo. M^a del Mar Granados Machuca



Fdo. Rafael J. Gómez Villamandos



TÍTULO DE LA TESIS: EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIA Y ÁCIDO-BASE DE DIFERENTES AGENTES SEDANTES, ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS, ASÍ COMO SU COMBINACIÓN EN OVEJAS

DOCTORANDO/A: Francisco Javier Funes Caño

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El doctorando Francisco Javier Funes Caño está colaborando activamente con nuestro grupo de investigación desde el año 2009. Dicha colaboración se inicio con su incorporación al Máster en Medicina, Sanidad y Mejora Animal de la Universidad de Córdoba durante el curso 2009-2010. Durante este periodo inició una labor investigadora que junto con la Licenciatura en Veterinaria encontró su continuación académica en los estudios de Doctorado. Su proyecto de Tesis Doctoral está encuadrado en el Programa de Doctorado de la Universidad de Córdoba correspondiente al área de Biociencias y Ciencias Agroalimentarias (P.D. con mención de calidad), estando a su vez adscrito a la línea de investigación Anestesiología.

La presente Tesis Doctoral, llevada a cabo bajo nuestra supervisión y dirección, se ha desarrollado durante el periodo comprendido entre 2010 y 2014. Durante dicho periodo la doctoranda ha mostrado una gran dedicación e interés en las tareas de investigación asignadas. De igual modo, ha sido capaz de realizar una labor de investigación con gran validez científica, fruto de la cual dicha Tesis Doctoral ha originado varias publicaciones en revistas de alto interés científico dentro del ámbito de la veterinaria.

Además con objeto de completar su formación y profundizar en el estudio de la anestesia en pequeños rumiantes, el doctorando ha realizado tres estancias: dos meses de estancia en Ontario Veterinay College (Canadá), tres semanas de estancia en la Universidad de Minnesota (EEUU) y tres meses de estancia en la Universidad de Liverpool (Reino Unido).

El trabajo realizado en esta Tesis Doctoral ha generado la siguiente producción científica:

1. *Publicaciones en revistas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR)*

Francisco J Funes, María del Mar Granados, Juan Morgaz, Rocío Navarrete, Andrés Fernández-Sarmiento, Rafael Gómez-Villamandos, Pilar Muñoz, Setefilla Quirós, Jose M Carrillo, Ignacio López-Villalba, Juan M Dominguez (2014). **Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of fentanyl in isoflurane-anaesthetised sheep.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia; In press

María del Mar Granados, Juan M. Domínguez, Andrés Fernández-Sarmiento, Francisco J. Funes, J. Morgaz, Rocío Navarrete, José M. Carrillo, Mónica Rubio, Pilar Muñoz-Rascón, Ignacio A. Gómez De Segura, Rafael J. Gómez-Villamandos (2012) **Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep.** Veterinary Record; 171, 125.

2. *Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales*

F.J. Funes, S. Quirós-Carmona, J. Morgaz, R. Navarrete, S. Ventura, D. Aguilar, I. López, M.M. Granados. **Evaluation of lidocaine as co-inductor during anaesthesia induction with propofol in detomidine-butorphanol premedicated sheep.** AVA Autumn 2014 Meeting. September.

F.J. Funes, M.M. Granados, R. Navarrete, P. Muñoz-Rascón, J.A. Fernández-Sarmiento, S. Quirós-Carmona, J. Morgaz, R.J. Gómez-Villamandos, J.M. Domínguez. **Evaluación de la oxigenación y ácido-base en ovejas anestesiadas con sevoflurano y una infusión continua de dexmedetomidina.** SEAAV Junio 2014.

F.J. Funes, J.M. Domínguez, J. Morgaz, Fernández-Sarmiento, R. Navarrete, P. Muñoz-Rascón, S. Quirós-Carmona, J.M. Carrillo, R.J. Gómez-Villamandos, M.M. Granados. **Estudio comparativo de los efectos anestésicos y los parámetros cardiorespiratorios, ácido base y electrolíticos en ovejas anestesiadas con isoflurano y sevoflurano** SEAAV Junio 2013.

F.J. Funes, J.M. Domínguez, J. Morgaz, J.A. Fernández-Sarmiento, M. Rubio, P. Muñoz-Rascón, S. Ventura, S. Quirós-Carmona, D. Aguilar-García, M.M. Granados. **Cardiorespiratory and anesthetic effects of a continuous rate infusion of dexmedetomidine in dexmedetomidine-morphine-propofol-sevoflurane anaesthetized sheep.** AVA Spring 2013 Meeting. April

F.J. Funes, M.M. Granados, J. Morgaz, R. Navarrete, J.A. Fernández-Sarmiento, P. Muñoz, S. Quirós, R.J. Gómez-Villamandos, J.M. Domínguez. **Evaluación de la**

oxigenación, ácido-base y electrolítica en ovejas premedicadas con dexmedetomidina-morfina e inducidas con propofol. SEAAV Junio 2012.

F.J. Funes. **Efectos cardiorrespiratorios y anestésicos de una infusión continua de fentanilo en ovejas anestesiadas con dexmedetomidina-morfina-propofol-isofluorano.**I Congreso Científico de Investigadores en Formación en Agroalimentación Y II Congreso Científico de Investigadores en Formación de la Universidad de Córdoba. Mayo 2012.

F.J. Funes, M.M. Granados, J.M. Domínguez, J.A. Fernández-Sarmiento, R. Navarrete, M. Rubio, J. Morgaz, S. Quirós, R.J. Gómez-Villamandos. **Cardiorespiratory and anaesthetic effects of a continuous rate infusion of fentanyl in dexmedetomidine-morphine-propofol-isoflurane anaesthetized sheep.** AVA Spring 2012 Meeting. March.

M.M. Granados, F.J. Funes, R. Gómez-Villamandos, A. Fernández, J.M. Carrillo, M. Rubio, J. Morgaz, J.M. Dominguez. **Cardiorespiratory and anesthetic effects of a continuous rate infusion of alfaxalone in desflurane anesthetized sheep.** AVA Autumn 2010 Meeting. September.

Además de trabajar en el desarrollo y progreso de su trabajo de Tesis Doctoral, la doctoranda ha participado activamente en los diversos proyectos de investigación que llevamos a cabo en nuestra unidad, figurando entre los autores de numerosas comunicaciones y artículos científicos.

Por todo lo anteriormente expuesto, se autoriza la presentación de la Tesis Doctoral.

Córdoba, 12 de Noviembre de 2014

Firma del/de los director/es



Fdo.: Mª del Mar Granados Machuca



Fdo.: Rafael J. Gómez Villamandos

MENCIÓN DE DOCTORADO INTERNACIONAL

Esta tesis cumple los criterios para la obtención de la mención «Doctorado Internacional» concedida por la Universidad de Córdoba regulada por el RD 99/2011.

Para ello se presentan los siguientes requisitos:

1. Estancia predoctoral becada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Beca FPU) para obtención de doctorado internacional en la facultad de veterinaria de la Universidad de Liverpool (Reino Unido). Bajo la supervisión de la Dra. Profa. Alexandra Dugdale.
2. Esta tesis está avalada por los siguientes informes de idoneidad realizados por 2 doctores de otros centros de investigación internacionales: la Profa. Dra. Carolina Palacios Jiménez del Western College of Veterinary Medicine (Canadá) y el Prof. Dr. Rubén Carrera Durazno de la Universidad Técnica Particular de Loja (Ecuador).
3. La defensa de tesis y el texto se han realizado parcialmente en dos idiomas europeos, español e inglés.
4. Entre los miembros del tribunal se encuentra un doctor procedente de un centro de educación superior europeo.

El Doctorando:

Córdoba, Noviembre 2014



Fdo.: Francisco Javier Funes Caño

Esta tesis doctoral ha sido parcialmente subvencionada por el programa predoctoral de Formación de Profesorado Universitario del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU, convocatoria publicada en el BOE N°302 de 13 de diciembre de 2012, Orden EDU/3204/2010)



Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.

Antonio Machado

Nunca te duermas sin un sueño,
ni te levantes sin un motivo.

Anónimo

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1 RESUMEN / ABSTRACT	1
2 INTRODUCCIÓN	11
3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 Fármacos utilizados	21
3.1.1 Sedantes agonistas α_2 adrenérgicos	23
3.1.1.1 Dexmedetomidina	25
3.1.2 Opioides	27
3.1.2.1 Morfina	29
3.1.2.2 Fentanilo	30
3.1.2.3 Butorfanol	32
3.1.3 Anestésico inyectables	34
3.1.3.1 Propofol	34
3.1.3.2 Alfaxolona	37
3.1.4 Anestésicos inhalatorios	41
3.2 Monitorización gasto cardíaco	45
3.2.1 Método PiCCO	47
3.2.2 Método LiDCO	50

ÍNDICE

4 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	55
5 MATERIAL Y MÉTODOS	67
5.1 Material	71
5.1.1 Fármacos	71
5.1.1.1 Dexmedetomidina	71
5.1.1.2 Morfina	71
5.1.1.3 Fentanilo	71
5.1.1.4 Butorfanol	71
5.1.1.5 Buprenorfina	71
5.1.1.6 Propofol	71
5.1.1.7 Alfaxolona	71
5.1.1.8 Isoflurano	71
5.1.1.9 Sevofluorano	71
5.1.1.10 Desfluorano	71
5.1.1.11 Litio	71
5.1.1.12 Dopamina	71
5.1.1.13 Suero Ringer Lactato	72
5.1.1.14 Suero salino	72
5.1.2 Equipamiento	73

5.2 Métodos	79
5.2.1 Estudios realizados	83
5.2.1.1 Primer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de alfaxolona en ovejas anestesiadas con desflorano	83
5.2.1.2 Segundo Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de fentanilo en ovejas anestesiadas con isoflurano	85
5.2.1.3 Tercer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de dexmedetomidina en ovejas anestesiadas con sevoflurano	87
5.2.1.4 Cuarto Estudio. Efectos de sevoflurano e isoflurano en parámetros cardiorrespiratorios y recuperación anestésica en ovejas	89
5.2.2 Variables estudiadas	91
5.2.2.1 Premedicación	91
5.2.2.1.1 Calidad de sedación	91
5.2.2.2 Inducción	92
5.2.2.2.1 Calidad de inducción	92
5.2.2.2.2 Requerimientos del agente inductor	92

ÍNDICE

5.2.2.2.3 Tiempo de inducción anestésica	93
5.2.2.3 Mantenimiento anestésico	93
5.2.2.3.1 Variables cardiorrespiratorias y ácido-base	93
5.2.2.3.2 Evaluación de la profundidad anestésica	95
5.2.2.4 Recuperación	95
5.2.2.4.1 Calidad de recuperación anestésica	95
5.2.2.4.2 Tiempos de recuperación anestésica	96
5.2.3 Estudio estadístico	97
6 RESULTADOS	101
6.1 Primer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de alfaxolona en ovejas anestesiadas con desflurano	103
6.2 Segundo Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de fentanilo en ovejas anestesiadas con isoflurano	111
6.3 Tercer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de dexmedetomidina en ovejas anestesiadas con sevoflurano	119

6.4 Cuarto Estudio. Efectos de sevofluorano e isofluorano en parámetros cardiorrespiratorios y recuperación anestésica en ovejas	127
6.5 Resumen de los Resultados	135
7 DISCUSIÓN	143
7.1 Primer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de alfaxolona en ovejas anestesiadas con desfluorano	145
7.2 Segundo Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de fentanilo en ovejas anestesiadas con isofluorano	153
7.3 Tercer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de dexmedetomidina en ovejas anestesiadas con sevofluorano	161
7.4 Cuarto Estudio. Efectos de sevofluorano e isofluorano en parámetros cardiorrespiratorios y recuperación anestésica en ovejas	171
8 CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	185
9 AGRADECIMIENTOS	199
10 BIBLIOGRAFÍA	207

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la dexmedetomidina

Figura 2. Estructura química de la morfina

Figura 3. Estructura química del fentanilo

Figura 4. Estructura química del butorfanol

Figura 5. Estructura química del propofol

Figura 6. Estructura química de la alfaxolona

Figura 7. Curva de termodilución transpulmonar y su ecuación

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valoración visual de la calidad de sedación.

Tabla 2. Valoración visual de la calidad de inducción anestésica.

Tabla 3. Valoración visual de la calidad de recuperación anestésica.

Tabla 4. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol, inducidas con alfaxolona y mantenidas con desflurano y una INF. C de alfaxolona (Grupo A) o sólo con desflurano (Grupo P) durante 150 minutos.

Tabla 5. Tiempos de recuperación (minutos) en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano y una INF. C de alfaxolona (Grupo A) durante 150 minutos.

Tabla 6. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxolona (Grupo A) durante 150 minutos.

Tabla 7. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxolona (Grupo A) durante 150 minutos.

Tabla 8. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxolona (Grupo A) durante 150 minutos.

Tabla 9. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con isoflurano y una INF. C de fentanilo (Grupo F) o sólo con isoflurano (Grupo P) durante 100 minutos.

Tabla 10. Tiempos de recuperación (minutos) en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano y una INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

Tabla 11. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano e INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

Tabla 12. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano e INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

Tabla 13. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano e INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

Tabla 14. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) o sólo con sevoflurano (Grupo P) durante 100 minutos.

Tabla 15. Tiempos de recuperación en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

ÍNDICE

Tabla 16. Valores de pH y gases sanguíneos en tiempo basal (Tb), 5 minutos tras la sedación con dexmedetomidina y morfina (Ts) y 5 minutos tras la inducción anestésica con propofol (Ti)

Tabla 17. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

Tabla 18. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

Tabla 19. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX).

Tabla 20. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

Tabla 21. Tiempos de recuperación en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

Tabla 22. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

Tabla 23. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

Tabla 24. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

Tabla 25. Fármacos administrados en premedicación, inducción y mantenimiento anestésico de las ovejas incluidas en el estudio 1, estudio 2, estudio 3 y estudio 4.

Tabla 26. Calidad de sedación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol (estudio 1) y dexmedetomidina y morfina (estudio 2, estudio 3 y estudio 4).

Tabla 27. Número de ovejas evaluadas en los distintos grados de sedación de los cuatro estudios evaluados.

Tabla 28. Parámetros evaluados en la inducción anestésica de los cuatro estudios

Tabla 29. Número de ovejas evaluadas en los distintos grados de inducción de los cuatro estudios evaluados.

Tabla 30. Fracción espirada de gas anestésico ($F_E\text{Gas}$) y reducción de requerimientos del agente anestésico

Tabla 31. Fracción espirada de gas anestésico ($F_E\text{Gas}$) durante el mantenimiento anestésico de las ovejas

ABREVIATURAS

μg : microgramos

CAM: concentración alveolar mínima

CO_2 : dióxido de carbono

CRI: constant rate infusion

dPmx: contractibilidad del ventrículo izquierdo

EB: exceso de bases

FC: frecuencia cardíaca

$F_{\text{E}}\text{CO}_2$: fracción espirada de dióxido de carbono

$F_{\text{E}}\text{Des}$: fracción espirada de desflurano

$F_{\text{E}}\text{Gas}$: fracción espirada de gases anestésicos

$F_{\text{E}}\text{Iso}$: fracción espirada de isofluorano

$F_{\text{E}}\text{O}_2$: fracción espirada de oxígeno

$F_{\text{E}}\text{Sevo}$: fracción espirada de sevofluorano

$F_{\text{i}}\text{CO}_2$: fracción inspirada de dióxido de carbono

$F_{\text{i}}\text{Des}$: fracción inspirada de desflurano

$F_{\text{i}}\text{Gas}$: fracción inspirada de gases anestésicos

$F_{\text{i}}\text{Iso}$: fracción inspirada de isofluorano

ÍNDICE

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

FiSevo: fracción inspirada de sevofluorano

FR: frecuencia respiratoria

GABA: ácido γ -aminobutírico

GC: gasto cardiaco

Grupo A: grupo alfaxolona

Grupo DEX: grupo dexmedetomidina

Grupo F: grupo fentanilo

Grupo Iso: grupo isofluorano

Grupo P: grupo suero salino

Grupo Sevo: grupo sevofluorano

h: hora

HCO₃⁻: bicarbonato

HPCD: 2-hidroxiopropil- β -cliclodextrina

IC: índice cardiaco

IM: intramuscular

INF. C: infusión continua

IRVS: índice de resistencia vascular sistémica

IV: intravenoso

IVS índice volumen sistólico

kg: kilogramo

LiDCO®: Lithium Dilution Cardiac Output

mg: miligramo

min: minuto

mmol: milimol

O₂: oxígeno

Pa/A O₂: presión parcial de oxígeno arterio/alveolar

PA: Presión arterial

PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAM: presión arterial media

PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial

PAS: presión arterial sistólica

PCCI: índice gasto cardiaco por el contorno de la onda pulso arterial

PCCO: gasto cardiaco por el contorno de la onda pulso arterial

PiCCO: Pulse Contour Cardiac Output

PIVA: anestesia intravenosa parcial (partial intravenous anaesthesia).

PP: presión de pulso

ÍNDICE

Pva: Presión vías aéreas

PVC: presión venosa central

PvCO₂: presión parcial de dióxido de carbono venosa

PvO₂: presión parcial de oxígeno venosa

RVS: resistencia vascular sistémica

seg: segundo

SNC: sistema nervioso central

T^a: Temperatura

Tb: tiempo basal

Tce: tiempo en mantener la cabeza elevada durante 5 minutos

Td: tiempo primera deglución

TDTP: termodilución transpulmonar.

Ti: 5 minutos postsedación

TIVA: anestesia intravenosa total (total intravenous anaesthesia)

Tme: tiempo primera masticación-extubación

Ts: 5 minutos postinducción

VS: volumen sistólico

VVS: variación del volumen sistólico

α 2 agonistas: α 2 agonistas adrenérgicos

1 RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Los pequeños rumiantes son utilizados frecuentemente como modelos quirúrgicos en experimentación animal, para lo cual es necesario someterlos a anestesia general. Presentan una alta predisposición a sufrir timpanismo y regurgitación, con consecuencias potencialmente fatales. Para reducir estas complicaciones la vía aérea se debe controlar lo más rápido posible, por lo que la inducción anestésica y la intubación endotraqueal son puntos críticos en la anestesia de estos pacientes, y está indicado para ello el uso de anestésicos inyectables. Por otra parte, el periodo de recuperación también presenta un alto riesgo anestésico, siendo fundamental una rápida recuperación para que el animal presente los reflejos laríngeos y faríngeos lo antes posible, reduciéndose así las posibilidades de neumonía por aspiración en caso de regurgitación.

La anestesia inhalatoria en ovejas, al igual que en otras especies, produce depresión cardiovascular y respiratoria de forma dosis-dependiente, por lo que al requerirse concentraciones elevadas de agente inhalatorio para asegurar un adecuado plano anestésico, se incrementan sus efectos secundarios. La depresión producida por los agentes inhalatorios puede ser disminuida mediante la combinación con otros fármacos, tales como analgésicos, sedantes o anestésicos, ya que la administración de estos fármacos a dosis inferiores de las habituales va a permitir reducir los requerimientos del agente inhalatorio.

La finalidad de esta Tesis Doctoral ha sido proponer alternativas a la anestesia convencional con el objetivo de proporcionar estabilidad cardiorrespiratoria para disminuir el riesgo perianestésico y mejorar la recuperación anestésica en ovejas. Para tal fin se evalúan los efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de la administración de una INF. C de alfaxolona, fentanilo o dexmedetomidina durante el mantenimiento

RESUMEN/ABSTRACT

anestésico con agentes anestésicos inhalatorios, así como los efectos propios de los gases anestésicos en ovejas. Para ello se desarrollaron cuatro estudios experimentales en 72 ovejas sometidas a un procedimiento quirúrgico ortopédico experimental.

En un primer estudio, 12 ovejas se premedicaron con dexmedetomidina (4 µg/kg, IV) y butorfanol (0.3 mg/kg, IV) proporcionando una ligera calidad de sedación [1 (1-3)]. La inducción anestésica se realizó con alfaxolona dosis efecto (1 mg/kg/min), presentando unos requerimientos de alfaxolona de 1.7 mg/kg (1.2-2.6 mg/kg) administrada en 92 segundos (70 - 150 segundos) y una calidad de inducción anestésica buena-excelente [4 (2-4)]. El mantenimiento anestésico se realizó con desflurano vaporizado en O₂ 100% y una INF. C de alfaxolona (0.07 mg/kg/min) (n =6) o solución salina (n =6) durante 150 minutos, presentando una diferencia significativa en los requerimientos de la F_EDes [5.4 (1.7-10) vs. 6.9 (3.7-15.4) %, respectivamente], que corresponde con una disminución del 22 % de las necesidades de desflurano en las ovejas que recibieron alfaxolona durante el mantenimiento anestésico. Los valores de FC, dPmx, IVS, IC, PVC, FR y PaO₂ se mostraron significativamente mayores, y la RVS menor en los animales anestesiados con alfaxolona y desflurano comparado con el grupo que sólo recibió el gas anestésico durante el mantenimiento anestésico. La calidad de recuperación anestésica fue similar entre ambos grupos [3 (3) para el grupo A y 3 (3- 4) para el grupo P], evaluándose como buena, aunque los tiempos de recuperación fueron significativamente mayores en las ovejas anestesiadas con la INF. C de alfaxolona.

La premedicación y la inducción anestésica del segundo, tercer y cuarto estudio se realizó con los mismos fármacos. En la premedicación anestésica se administró dexmedetomidina (4 µg/kg, IV) y morfina (0.2 mg/kg, IV), proporcionando una ligera calidad de sedación en todas las ovejas [segundo estudio: 1 (0-3); tercer estudio: 4 (0-4); cuarto estudio: 4 (0-4)]. La inducción anestésica también fue común en los tres estudios,

administrándose propofol dosis efecto (1 mg/kg/min, IV). La dosis de propofol requerida para la inducción anestésica en estos tres estudios fue 4.7 ± 2.4 , 3.1 ± 1.4 y 3.9 ± 1.4 mg/kg, administrada en 256 ± 84 , 180 ± 61 y 234 ± 61 segundos, respectivamente. La calidad de inducción fue evaluada como buena-excelente en los tres estudios [segundo estudio: 4 (4); tercer estudio: 4 (2-4); cuarto estudio: 4 (2-4)].

En el segundo estudio el mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano vaporizado en O₂ 100% y una INF. C de fentanilo (10 µg/kg/h) (n =10) o solución salina (n =10) durante 100 minutos, presentando una reducción significativa en los requerimientos de la F_EIso (1.06 ± 0.28 vs. 1.37 ± 0.57 %, respectivamente), que se corresponde con una disminución del 22.6 % de las necesidades de isoflurano en las ovejas que recibieron fentanilo. Los únicos parámetros cardiorrespiratorios significativamente diferentes entre los grupos fueron el IC y la FR, siendo inferiores en las ovejas que recibieron fentanilo. No se observaron diferencias significativas en la calidad de recuperación anestésica, evaluándose como buena [3 (1-4)], ni en los tiempos de recuperación entre ambos grupos.

En el tercer estudio el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano vaporizado en O₂ 100% y una INF. C de dexmedetomidina (1 µg /kg/h) (n = 9) o solución salina (n = 11) durante 100 minutos, no observándose una diferencia significativa en los requerimientos de la F_ESevo entre ambos grupos (2.44 ± 0.84 % vs. 2.37 ± 0.71 %, respectivamente). Los valores de FC, PAM, PAS, PAD e IC fueron significativamente inferiores, y la VVS fue significativamente mayor en los animales anestesiados con dexmedetomidina y sevoflurano. No se observaron diferencias significativas en la calidad de recuperación anestésica, evaluándose como excelente [4 (3-4)], ni en los tiempos de recuperación entre ambos grupos.

RESUMEN/ABSTRACT

En el cuarto estudio el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano (n = 11) o con isoflurano (n = 10) vaporizado en O₂ 100% durante 100 minutos. Los valores de FC, PAM, PAS, PAD, IC, IVS y VVS fueron significativamente mayores en los animales anestesiados con sevoflurano, aunque el IRVS fue significativamente menor en este grupo. El tiempo de primera masticación-extubación (4.7 ± 2.2 vs. 8.5 ± 3.6 minutos) y tiempo para mantener la cabeza elevada durante 5 minutos (22.7 ± 7 vs. 37.5 ± 12.3 minutos) fueron significativamente más cortos en las ovejas anestesiadas con sevoflurano y la calidad de la recuperación anestésica fue significativamente mejor en el grupo Sevo [4 (3-4) vs. 3 (1-4)].

ABSTRACT

Small ruminants are frequently used as animal models for experimental surgery, and for this purpose they have to receive general anaesthesia. Small ruminants are not the best candidates for anaesthesia because their intestinal physiology means that they are susceptible to bloat and the regurgitation of gut contents when recumbent, with potentially fatal consequences. To reduce these side effects, the induction of anaesthesia and endotracheal intubation should be performed as quickly as possible to control the airway, showing the injectable anaesthetics a beneficial effect. Similarly, during the recovery period the dangers return, so fast recovery is very important for the animal to regain good control of its pharyngeal and laryngeal reflexes, thus reducing the risk of aspiration pneumonia if regurgitation.

Furthermore, inhalation anaesthesia as has been shown in other species, produces a dose-dependent cardiovascular and respiratory depression in sheep. High concentrations of volatile agent are required to ensure an adequate anaesthetic level, causing an increase in side effects. This cardiorespiratory depression could be limited by the combination of inhalation agent with other drugs such as anaesthetics, sedatives or analgesics, since the administration of these drugs at lower doses of the standard could reduce the inhalant requirements.

The aims of this Doctoral Thesis were to propose alternatives to conventional anaesthesia in order to provide cardiorespiratory stability to reduce the perianaesthetic risk and improve the anaesthetic recovery in sheep. For this purpose, the anaesthetic and cardiorespiratory effects of a continuous rate infusion (CRI) of alfaxalone, fentanyl or dexmedetomidine were evaluated during anaesthetic maintenance with inhalation anaesthetics. Furthermore, these effects were also compared between isoflurane and

RESUMEN/ABSTRACT

sevoflurane anaesthesia maintenance. For this evaluation, four experimental studies were carried out on 72 ewes underwent an orthopedic procedure.

In the first study, 12 ewes were sedated with dexmedetomidine (4 µg/kg, IV) and butorphanol (0.3 mg/kg, IV), providing light sedation quality [1 (1-3)]. Anaesthesia was induced with alfaxalone (1 mg/kg/min to effect, IV). The alfaxalone requirements were 1.7 mg/kg (1.2-2.6 mg/kg) administered in 92 seconds (70-150 seconds) and induction quality was evaluated as good-excellent [4 (2-4)]. Anaesthesia was maintained with desflurane in 100 % oxygen and alfaxalone CRI (0.07 mg/kg/min) (n = 6) or saline (n = 6) during 150 minutes. The $F_{E}Des$ was significantly lower in sheep given alfaxalone compared with the placebo group [5.4 (1.7-10) vs. 6.9 (3.7-15.4) %, respectively]. The average desflurane requirements were 22 per cent lower in sheep given alfaxalone. Also, heart rate, contractility, stroke index, cardiac index, central venous pressure, respiratory rate and arterial oxygen partial pressures were higher, and systemic vascular resistance was lower in alfaxalone group. Recovery times were significantly longer in sheep given alfaxalone but recovery quality [Group A: 3 (3); Group P: 3 (3- 4)] was similar in both groups.

Sedation and anaesthesia induction in the second, third and fourth study were performed using the same drugs. Sheep were sedated with dexmedetomidine (4 µg/kg, IV) and morphine (0.3 mg/kg, IV), providing light sedation quality [second study: 1 (0-3); third study: 4 (0-4); fourth study: 4 (0-4)]. Anaesthesia was induced with propofol (1 mg/kg/min to effect, IV). The mean doses of propofol required for anaesthetic induction were 4.7 ± 2.4 , 3.1 ± 1.4 y 3.9 ± 1.4 mg/kg, administered in 256 ± 84 , 180 ± 61 y 234 ± 61 seconds, respectively. The quality of anaesthesia induction was good-excellent for all three studies [second study: 4 (4); third study: 4 (2-4); fourth study: 4 (2-4)].

In the second study, anaesthetic maintenance was performed using isoflurane in 100 % oxygen and a fentanyl CRI (10 µg/kg/h) (n =10) or saline (n =10) during 100 minutes. The $F_{E}Iso$ was significantly lower in sheep given fentanyl compared with the placebo group (1.06 ± 0.28 vs. 1.37 ± 0.57 %, respectively). The average isoflurane requirements were 22.6 per cent lower in sheep given fentanyl. Cardiorespiratory parameters measured were similar in both groups except cardiac index and respiratory rate that were significantly lower in the fentanyl group. Recovery times and recovery quality were evaluated as good [3 (1-4)], and were statistically similar in both groups.

In the third trial, anaesthetic maintenance was performed using sevoflurane in 100 % oxygen and a dexmedetomidine CRI (1 µg/kg/h) (n =9) or saline (n =11) during 100 minutes. No significant difference was observed in the $F_{E}Sevo$ between groups (2.44 ± 0.84 % vs. 2.37 ± 0.71 %, respectively). Mean values of heart rate, mean, systolic and diastolic arterial blood pressures and cardiac index were significantly lower in the dexmedetomidine group, and stroke volume variation was significantly higher in this group. Recovery times and recovery quality, were evaluated as excellent [4 (3-4)], and were statistically similar in both groups.

In the fourth trial, anaesthesia was maintained using either sevoflurane (n = 11) or isoflurane (n = 10) in 100 % oxygen during 100 minutes. Mean values of heart rate, mean, systolic and diastolic arterial blood pressures, cardiac index, stroke index and stroke volume variation were significantly higher in the sevoflurane group, and systemic vascular resistance index was significantly lower in this group. Time to extubation (4.7 ± 2.2 vs. 8.5 ± 3.6 minutes), and time to head lift for 5 minutes (22.7 ± 7 vs. 37.5 ± 12.3 minutes) were significantly shorter, and recovery quality was significantly improved in sheep anaesthetized with sevoflurane [4 (3-4) vs. 3 (1-4)].

2 INTRODUCCIÓN

El término anestesia, del griego *anaesthesia*, significa la pérdida parcial o completa de sensibilidad, definiéndose como un periodo controlado y reversible de depresión del sistema nervioso central (SNC), inducido por fármacos y con pérdida de consciencia, percepción, motilidad y reflejos (Tranquilli et al. 2007).

Los pequeños rumiantes son utilizados frecuentemente como modelos quirúrgicos en experimentación animal, para lo cual es necesario someterlos a anestesia general. Presentan una alta predisposición a sufrir timpanismo y regurgitación, con consecuencias potencialmente fatales. Para reducir estas complicaciones la vía aérea se debe controlar lo más rápido posible, por lo que la inducción anestésica y la intubación endotraqueal son puntos críticos en la anestesia de estos pacientes, y está indicado para ello el uso de anestésicos inyectables. Por otra parte, el periodo de recuperación también presenta un alto riesgo anestésico, siendo fundamental una rápida recuperación para que el animal presente los reflejos laríngeos y faríngeos lo antes posible, reduciéndose así las posibilidades de neumonía por aspiración en caso de regurgitación (Hall et al. 2001).

La anestesia mediante la utilización de un solo agente anestésico requiere dosis altas del fármaco para alcanzar un plano anestésico adecuado, produciéndose en estas situaciones una importante depresión cardiorrespiratoria y nerviosa. La combinación de fármacos anestésicos con diferente mecanismo de acción para proporcionar hipnosis, analgesia y relajación muscular se denomina anestesia equilibrada o balanceada (Lundy 1926). De esta forma se actúa de forma sinérgica para minimizar los efectos adversos de los fármacos utilizados de forma individual. En un protocolo balanceado, la preanestesia juega un papel muy importante. La oveja es un animal que se estresa con facilidad, lo que justifica su adecuada premedicación anestésica con el objetivo de mejorar su

INTRODUCCIÓN

manejo. Los α_2 agonistas adrenérgicos (α_2 agonistas) son fármacos administrados de forma habitual en medicina veterinaria para proporcionar sedación y analgesia. De igual modo, el uso de analgésicos, especialmente opiáceos, permite aumentar el umbral de respuesta a estímulos, lo cual produce una reducción en la dosis necesaria del anestésico (Murphy & Hug 1982b; Waterman et al. 1990). En este sentido se ha observado en pequeños animales que una buena premedicación con α_2 agonistas (medetomidina) y un opiáceo (butorfanol) disminuye la dosis del anestésico inductor: propofol (Bufalari et al. 1996), tiopental (Kojima et al. 2002) y alfaxalona (Maddern et al. 2010). Este efecto también ha sido estudiado en ovejas premedicadas solo con medetomidina (Kastner et al. 2006a), aunque se ha descrito un rápido descenso de la oxigenación tras la administración de α_2 agonistas (Kastner et al. 2005). Dado que la hipoxemia producida por los α_2 agonistas es dosis-dependiente (Eisenach 1988; Talke et al. 2000), la reducción de la dosis de dexmedetomidina mediante su combinación con un opiáceo como la morfina o el butorfanol podría reducir estos efectos sobre la oxigenación.

La combinación de estos fármacos en la premedicación, además de los efectos deseables en la reducción de requerimientos de fármacos anestésicos, tiene un papel muy importante en la calidad de sedación. Un estudio realizado en perros ha demostrado que la combinación de un α_2 agonista (dexmedetomidina o medetomidina) y un opiáceo (morfina o butorfanol) producía mayor grado de sedación que la administración de forma individual de los α_2 agonistas (Girard et al. 2010; Cardoso et al. 2014). Sin embargo, en ovejas se ha descrito un estado de disforia tras la administración única de morfina (Upton et al. 2003), aunque no existen estudios experimentales en la bibliografía donde se haya evaluado la combinación dexmedetomidina-morfina o dexmedetomidina-butorfanol en la premedicación anestésica de ovejas.

La anestesia inhalatoria en ovejas produce depresión cardiovascular y respiratoria dosis-dependiente (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008), por lo que se requiere concentraciones elevadas de agente inhalatorio para asegurar un buen plano anestésico, produciendo este aumento de necesidades de anestésico un incremento de sus efectos secundarios (Eger 1995). La depresión producida por los agentes inhalatorios puede ser disminuida por la combinación con otros fármacos, tales como analgésicos, sedantes o anestésicos, ya que la administración de estos fármacos a dosis inferiores de las habituales va a permitir reducir los requerimientos del agente inhalatorio.

La combinación de anestésicos inhalatorios con agentes hipnóticos intravenosos, analgésicos y/o sedantes es conocida con el término de anestesia intravenosa parcial o PIVA (*partial intravenous anaesthesia*). La PIVA produce una mejora en los parámetros cardiorrespiratorios debido a la reducción en los requerimientos de agente inhalatorio y a la hipotensión asociada a estos agentes (Fujita et al. 1993; Aida et al. 1996; Galloway et al. 2004). Por otro lado, en el caso de los α_2 agonistas, la mejoría en los parámetros cardiorrespiratorios también se deben al efecto simpaticomimético e hipertensor de este grupo de fármacos (Valverde 2013).

Estudios realizados en perros (Ambros et al. 2008) y ponis (Leece et al. 2009) anestesiados con una anestesia intravenosa total o TIVA (*total intravenous anaesthesia*: técnica de anestesia general que utiliza una combinación de anestésicos y/o analgésicos, administrados únicamente por vía endovenosa, en ausencia de agentes halogenados) de alfaxolona se ha observado una buena estabilidad cardiovascular durante el mantenimiento anestésico y una recuperación excelente. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto cardiorrespiratorio ni ahorrador de agente inhalatorio de la alfaxolona administrada en infusión continua (INF. C) durante el mantenimiento anestésico con agentes volátiles. La administración de una PIVA de fentanilo se ha

INTRODUCCIÓN

estudiado con éxito para reducir la concentración alveolar mínima (CAM) de anestésicos volátiles en perros (Hellyer et al. 2001; Ueyama et al. 2009), humanos (McEwan et al. 1993), gatos (Liehmann et al. 2006) y cabras (Dzikiti et al. 2011b), pero no hay información en ovejas. De igual modo, se ha observado una reducción de la CAM del isofluorano en humanos (Aantaa et al. 1997), perros (Pascoe et al. 2006) y gatos (Escobar et al. 2012), y del sevofluorano en ponis (Gozalo-Marcilla et al. 2013) tras la administración de una INF. C de dexmedetomidina, pero no se ha evaluado en ovejas.

Los gases anestésicos modifican la profundidad y duración anestésica sin ampliar el tiempo de recuperación (Hall et al. 2001). No presentan elevada acumulación, siendo los fármacos de elección en anestесias de larga duración (Holaday et al. 1975; Carpenter et al. 1987; Eger 1994) ya que los tiempos de recuperación son cortos. Por otro lado la calidad de recuperación es tan importante como la rapidez de la recuperación. Se ha observado que el mantenimiento anestésico con sevofluorano en perros premedicados presenta una calidad de recuperación mejor que el mantenimiento anestésico con isofluorano (Love et al. 2007). Sin embargo, actualmente no hay estudios en la bibliografía en los que se evalúe la calidad de recuperación en ovejas premedicadas tras el mantenimiento anestésico con gas inhalatorio.

El desarrollo de la presente tesis doctoral integra muchas inquietudes investigadoras. En primer lugar conocer los efectos de la combinación de $\alpha 2$ agonistas y opiáceos en la calidad de sedación, reducción de requerimientos de agente inductor y sus efectos cardiorrespiratorios, mostrando especial interés en la oxigenación, dado los resultados previos en ovejas premedicadas con $\alpha 2$ agonistas. Además, se pretende evaluar los efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de diferentes protocolos de PIVA. Por último, se persigue evaluar el efecto de diferentes gases anestésicos en la calidad de

recuperación, puesto que sólo hay datos en la bibliografía referentes a la velocidad de recuperación en ovejas tras su mantenimiento anestésico con agentes inhalatorios.

3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1 FÁRMACOS UTILIZADOS

A continuación realizaremos una breve revisión de todos los fármacos utilizados durante el desarrollo en nuestro estudio.

3.1.1 SEDANTES AGONISTAS α_2 ADRENÉRGICOS

Este grupo de fármacos es utilizado habitualmente en combinación dentro de protocolos anestésicos en veterinaria, debido a sus efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos, así como por su efecto en la reducción de las necesidades de agente inhalatorio. Se han descrito dos tipos de alpha adreno-receptores: α_1 y α_2 , los cuales están ampliamente distribuidos por todo el organismo. Estos receptores se encuentran en el SNC tanto pre- como post-sinápticamente, regulando (inhibiendo) de forma primaria el influjo de calcio durante un potencial de acción, disminuyendo de este modo la descarga simpática y reduciendo la liberación de noradrenalina en el terminal sináptico (Kobinger 1978). Periféricamente, están localizados en los vasos sanguíneos sobre los cuales se produce una vasoconstricción directa debido a su activación. Además, estos receptores se encuentran en diferentes órganos como son el hígado, páncreas, riñón, sistema respiratorio, hematológico y endocrino.

La estimulación central de los receptores α_2 adrenérgicos posee una potente actividad sedante además de antinociceptiva o analgésica. Su estimulación en el locus cerúleo produce sedación (Khan et al. 1999), así como una mediación en la percepción del dolor debido a la activación de los receptores localizados en la médula espinal (Hayashi & Maze 1993). Clínicamente, el grado de sedación y analgesia producido por los α_2 agonistas está relacionado no sólo con la densidad y localización de los receptores α_2 adrenérgicos, sino también con una selectividad y afinidad individual del fármaco entre los sitios de unión de los receptores α_1 y α_2 . Los α_2 agonistas presentan un ratio de unión a receptores $\alpha_2:\alpha_1$ de 160:1, 260:1, 1620:1 y 1600:1 para la xilacina, la detomidina, la medetomidina y la dexmedetomidina respectivamente (Sinclair 2003; Villela & Nascimento Junior 2003).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

De forma general, los principales cambios hemodinámicos producidos tras la administración del un α_2 agonista en ovejas son similares a los descritos en otras especies, observándose un descenso en la frecuencia cardiaca (FC) y del gasto cardiaco (GC), arritmias, bloqueos aurículo-ventriculares de 1^{er} y 2^o grado, un incremento seguido por un descenso en las presiones arteriales y un incremento en la resistencia vascular sistémica (Bryant et al. 1996; Bryant et al. 1998; Gomez-Villamandos et al. 2005; Gomez-Villamandos et al. 2006; Kastner 2006; Rauser et al. 2012).

A nivel respiratorio, el principal efecto que se ha observado en rumiantes tras la administración de un α_2 agonista es la presencia de hipoxemia (Celly et al. 1997a; Bryant et al. 1998), considerándose hipoxemia una valor de presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) inferior a 70 mmHg (Tranquilli et al. 2007). Este efecto no se ha observado después de la administración de un bolo de medetomidina en ponis (Bryant et al. 1996) o durante una INF. C de dexmedetomidina en perros (Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008). Aunque se ha observado que la hipoxemia esta mediada por receptores α_2 adrenérgicos periféricos (Nolan et al. 1986; Eisenach 1988; Papazoglou et al. 1994; Celly et al. 1997a; Celly et al. 1997b), el mecanismo exacto por el cual los α_2 agonistas producen hipoxemia en rumiantes no está claro, atribuyéndose a diferentes mecanismos: vasoconstricción pulmonar (Bacon et al. 1998), reacciones tóxicas que activan macrófagos intravasculares pulmonares (Celly et al. 1999), trombos en lecho capilar (Eisenach 1988) y/o vasoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo (Nolan et al. 1986). La hipoxemia perpetúa en el tiempo por una dificultad en la difusión debida al edema alveolar producido en los pacientes (Kastner et al. 2007b). El grado de hipoxemia arterial es dosis dependiente y presenta una gran variabilidad individual (Eisenach 1988; Talke et al. 2000).

Además, en rumiantes también se han descrito una serie de efectos secundarios asociados a la administración de un α_2 agonista como un incremento de la diuresis, hiperglucemia, hipomotilidad intestinal, hiperomotilidad uterina, sialorrea, hipotermia e hipertermia (Millspaugh et al. 1995; Caulkett et al. 2000).

3.1.1.1 *Dexmedetomidina*

La dexmedetomidina es el d-enantiómero de la medetomidina. Es el α_2 agonista que presenta mayor afinidad por los receptores α_2 adrenérgicos (Vickery & Maze 1989).

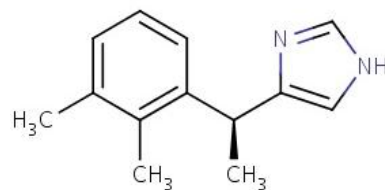


Figura 1. Estructura química de la dexmedetomidina

La dexmedetomidina, comparada con una dosis equipotente de medetomidina, proporciona mayor analgesia y presenta una vida media menor en perros (Kuusela et al. 2000) y ponis (Bettschart-Wolfensberger et al. 2005). En ovejas anestesiadas con sevoflurano, la administración de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina presenta una vida media de distribución, vida media de eliminación, un volumen de distribución y un aclaramiento total de 1.97 min, 33.52 min, 1.15 L/kg y 37.44 ml/kg/min, respectivamente (Kastner et al. 2006b).

La administración de una INF. C de dexmedetomidina ha demostrado un importante efecto ahorrador de requerimientos anestésicos durante el mantenimiento anestésico,

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

mostrando una reducción significativa en la CAM del isofluorano en humanos (Aantaa et al. 1997), perros (Pascoe et al. 2006), gatos (Escobar et al. 2012) y en la CAM del sevofluorano en ponis (Gozalo-Marcilla et al. 2013).

Los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina son similares a los descritos por otros α_2 agonistas, no observándose diferencias significativas en las variables cardiorrespiratorias tras la administración de dexmedetomidina o medetomidina en perros anestesiados con desfluorano (Gomez-Villamandos et al. 2006) ni en ovejas anestesiadas con isofluorano o sevofluorano (Kastner et al. 2001; Kastner et al. 2005). Sin embargo, la duración de estos efectos cardiovasculares ha sido más corta tras la administración de dexmedetomidina, debido a que esta se redistribuye muy rápido (Bettschart-Wolfensberger et al. 2005). Además, también se ha observado un importante descenso en la PaO₂ tras la administración de dexmedetomidina (2 and 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, IV) en ovejas (Kastner et al. 2001; Kastner et al. 2007b).

3.1.2 OPIOIDES

El término opioide designa un grupo de fármacos naturales (morfina) o sintéticos, con propiedades similares a las del opio o la morfina.

Los opioides actúan en diferentes sitios de la cascada nociceptiva incluyendo el asta dorsal de la medula espinal, la estructura tálamo-cortical y las vías antinociceptivas descendentes. Los receptores sobre los cuales se unen los opioides se denominan μ , κ , δ , σ y ϵ , clasificándose los opiáceos en función a la actividad sobre algunos o todos los receptores y la selectividad que presentan por ellos (Lamont & Mathews 2007). La activación de los receptores opioides disminuye la liberación de transmisores excitatorios desde las neuronas aferentes primarias, proporcionando así la inhibición de la transmisión nociceptiva (Lamont 2008).

Los opioides reducen la sensación de dolor, sin pérdida de consciencia, siendo eficaces en casi todos los tipos de dolor agudo y crónico. Este grupo de fármacos pueden ser utilizados para proporcionar analgesia antes, durante y después de la cirugía, aunque en estudios experimentales se ha demostrado que la administración de opioides en una anestesia equilibrada permite proporcionar antinocicepción previa a los estímulos quirúrgicos de manera más efectiva que si se administra en el postoperatorio (Woolf & Wall 1986; Coderre et al. 1990). Aunque la indicación principal de los opioides es proporcionar analgesia, se ha observado una mayor depresión mental cuando se administran combinados con tranquilizantes o sedantes. Además, en rumiantes se ha observado que la administración de un opioide combinado con un α_2 agonista permite disminuir la dosis necesaria de sedante (Abrahamsen 2008; Abrahamsen 2013; Anderson & Edmondson 2013).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La mayoría de los opioides presentan un efecto mínimo sobre el GC, el ritmo cardiaco y las presiones arteriales (PA), aunque la administración de morfina se ha asociado a una importante vasodilatación e hipotensión debida a una liberación de histamina en perros (Branson et al. 2001; Smith et al. 2001). Dado que en animales presenta mínimos efectos cardiovasculares, la administración de opioides está ampliamente extendida incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular (Lamont & Mathews 2007).

Por otro lado, se ha observado que los opioides producen una depresión en la ventilación dosis-dependiente mediada por un efecto depresor directo de los centros respiratorios del SNC (Stoelting 1999; Gutstein & Akil 2001), caracterizado por un descenso de la respuesta de los centros respiratorios al dióxido de carbono (CO_2), produciéndose un incremento en la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2). Esta depresión respiratoria se manifiesta de forma marcada cuando los opioides se administran en combinación con fármacos sedantes o anestésicos (Lamont & Mathews 2007; Muir 2007)

Además de los efectos cardiorrespiratorios descritos en veterinaria tras la administración de un fármaco opioide (Stoelting 1999; Gutstein & Akil 2001), en rumiantes también se han observado una serie de efectos secundarios como son la estimulación del SNC produciendo excitación o disforia, hipertemia asociada al incremento en la actividad muscular debida a la disforia, midriasis, timpanismo ruminal y oliguria debido a un incremento en la liberación de la hormona antidiurética (Branson et al. 2001; Upton et al. 2003; Mercadante & Arcuri 2004).

3.1.2.1 Morfina

La morfina es un opioide agonista puro (Yaksh 1997) que se caracteriza por un tiempo de inicio de efecto máximo relativamente prolongado (Wood & Wood 1990) y una duración de acción de entre 3-6 horas (Riebold 2007).

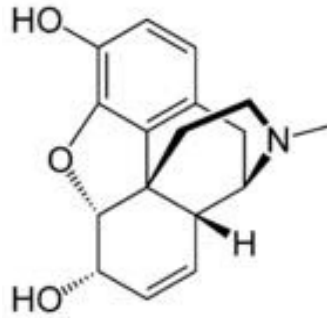


Figura 2. Estructura química de la morfina

Dado que la morfina presenta una pobre solubilidad en lípidos, la permeabilidad de la morfina a través de la barrera hemato-encefálica es aproximadamente una quinta parte del flujo sanguíneo, siendo el tiempo requerido para producirse un equilibrio del 50% entre las concentraciones cerebrales y la sangre de 10.3 minutos. Este valor es inferior al descrito en otros opioides agonistas sintéticos debido a que la morfina es más hidrófila (Lamont & Mathews 2007). Aunque el transporte de este opioide a través de la barrera hemato-encefálica varía con la edad en humanos (Ederoth et al. 2004), ratas (Bengtsson et al. 2008), ratones (Xie et al. 1999) y cerdos (Tunblad et al. 2004), esta diferencia no se ha observado en ovejas, siendo este transporte a través de la barrera hemato-encefálica independiente de la edad (Bengtsson et al. 2009).

La morfina presenta un efecto mínimo a nivel cardiovascular en ovejas, además de no afectar el flujo sanguíneo cerebral ni presentar una depresión respiratoria significativa (Upton et al. 2003). Dado que la morfina presenta una gran potencia analgésica y poca alteración miocárdica, este opioide ha sido ampliamente empleado en anestesia humana

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

y veterinaria. Además, la administración de morfina ha permitido disminuir los requerimientos del agente inhalatorio en humanos, perros y ratas (Saidman & Eger 1964; Ko et al. 2009; Abreu et al. 2012), aunque este efecto sobre los requerimientos de los gases volátiles durante el mantenimiento anestésico no se ha estudiado en ovejas.

A pesar de los efectos deseables anteriormente descritos, su uso en ovejas ha sido limitado debido a que su administración se ha asociado a la aparición de disforia (Upton et al. 2003). Este efecto no deseado también se ha observado en caballos tras la administración de morfina (Steffey et al. 2003), aunque se ha descrito que la morfina administrada a dosis más bajas en animales conscientes y sin dolor presenta un efecto mínimo sobre el comportamiento de los animales (Figueiredo et al. 2012).

3.1.2.2 Fentanilo

El fentanilo es un opioide puro agonista con una potencia aproximadamente 100 veces mayor que la morfina (Van Wijngaarden & Soudijn 1968; Stanley 1992), aunque su diferencia radica principalmente en una mayor lipofilidad en lugar de una mayor afinidad por los receptores (Herz et al. 1970).

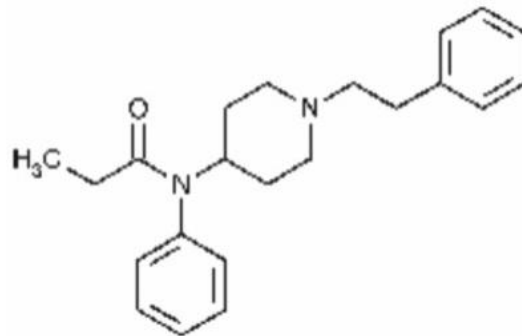


Figura 3. Estructura química del fentanilo

El efecto analgésico máximo del fentanilo aparece a los 5 minutos de su administración, teniendo una duración aproximada de 30 minutos (Stoelting 1999; Gutstein & Akil 2001). La vida media de eliminación tras la administración de un bolo de fentanilo es de 2 a 3 h en cabras (Carroll et al. 1999) y caballos (Maxwell et al. 2003). Dado el corto periodo de acción de este fármaco, así como el amplio rango de dosis y de margen terapéutico, la administración de una INF. C de fentanilo es una práctica común durante el mantenimiento anestésico (Meredith et al. 2008). Se ha observado que la administración una IC de fentanilo produce una reducción de la CAM de los gases anestésicos en perros (Murphy & Hug 1982a; Hellyer et al. 2001; Ueyama et al. 2009), gatos (Liehmann et al. 2006) y cabras (Dzikiti et al. 2011b).

Sin embargo, una serie de efectos secundarios se han asociado a la administración de este opioide. A nivel respiratorio, se ha descrito una importante depresión tras la administración de un bolo o una INF. C de fentanilo, reflejada por un incremento en la PaCO₂ y un descenso en la frecuencia respiratoria (FR) (Steffey et al. 2003; Kronen et al. 2005; Thomasy et al. 2006; Dzikiti et al. 2010). Además, una importante depresión cardiovascular ha sido observada tras la administración de fentanilo en ratas, cabras, gatos y perros, en los cuales se observó un marcado descenso en la PAM y en la FC (Nolan & Reid 1991; Criado & Gomez e Segura 2003; Liehmann et al. 2006; Dzikiti et al. 2011b), pero no existen datos publicados en ovejas.

Por otro lado, el tiempo de administración de una INF. C de fentanilo durante el mantenimiento anestésico presenta un efecto directo en la recuperación anestésica, ya que la eliminación de este fármaco puede verse prolongada debido a su acumulación debido a su alta liposolubilidad (Sano et al. 2006). Además, al igual que la morfina, se ha descrito la presencia de alteraciones del comportamiento durante la recuperación anestésica de cabras (Dzikiti et al. 2010), caballos (Knych et al. 2009) y ovejas

(Waterman et al. 1990) que habían recibido fentanilo durante el mantenimiento anestésico.

3.1.2.3 Butorfanol

El butorfanol es un opioide agonista de receptores κ y antagonista de receptores μ . Su administración en ovejas proporciona sedación y analgesia a los 15 minutos tras su administración, con un pico de acción máximo a los 30 minutos y una vida media inferior a la de la morfina, presentando una duración de 120 minutos (O'Hair et al. 1988; Lamont & Mathews 2007).

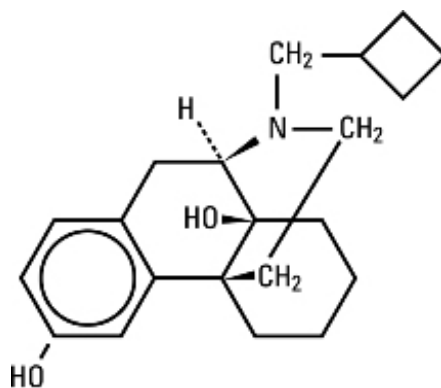


Figura 4. Estructura química del butorfanol

La administración única de butorfanol produce una sedación mínima. Sin embargo, la combinación de medetomidina y butorfanol produce mayor grado de sedación que la administración de cada uno de estos fármacos de forma individual, acentuándose el efecto sedante de los α_2 agonistas (Girard et al. 2010). En cuanto al efecto analgésico, Waterman et al. (1991) observaron en ovejas que el butorfanol a 0.2 mg/kg no tenía efectividad en el dolor superficial aunque sí era efectivo en el dolor visceral. Sin embargo, la administración de butorfanol en combinación con un α_2 agonista es una

práctica rutinaria en rumiantes y caballos, produciéndose un efecto analgésico mayor cuando se administra la combinación de los dos fármacos en comparación con la administración individual de butorfanol (Brunson & Majors 1987).

A pesar de ser un opioide, la administración de butorfanol en ovejas no produce depresión respiratoria significativa (Howard et al. 1990; Waterman et al. 1991).

3.1.3 ANESTÉSICOS INYECTABLES

3.1.3.1 Propofol

El propofol (2,6-diisopropylphenol) es un hipnótico del grupo de los fenoles ampliamente utilizado en la anestesia veterinaria. Su solubilidad en agua es baja, y se presenta comercialmente en una emulsión acuosa que contiene aceite de soja, glicerol y lecitina de huevo. Además, para ajustar el pH de dicha preparación comercial se le añade hidróxido de sodio. Esta emulsión es un medio óptimo para el crecimiento de microorganismos y para la producción de endotoxinas (Arduino et al. 1991), por lo que para evitar la posibilidad de provocar una sépsis iatrogénica los viales se deben descartar para su uso a las 6 horas tras ser abiertos.

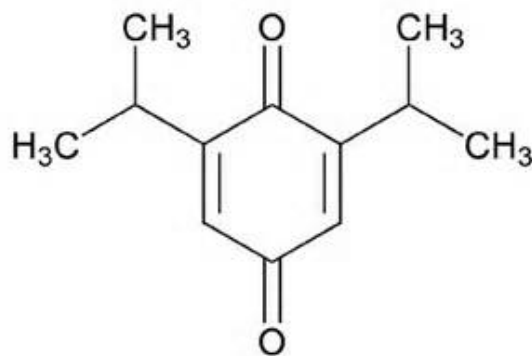


Figura 5. Estructura química del propofol

El propofol actúa inhibiendo los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA), por lo que la concentración de este neurotransmisor se incrementa en el SNC. Tras su administración, los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente, debido principalmente a la redistribución del propofol en el cerebro y en otros órganos muy perfundidos. Dada esta rápida redistribución del propofol en el SNC (Zoran et al. 1993), en ovejas se ha

observado un rápido inicio de acción (1.15 min), así como un pico de efecto máximo y una duración de 3.9 y 12.6 minutos, respectivamente (Ludbrook & Upton 1997). El propofol se metaboliza a sulfato y conjugados glucurónicos, los cuales no presentan propiedades hipnóticas. La eliminación de los metabolitos es principalmente por orina, y solo menos de un 1% se elimina sin sufrir metabolización (Bowman 1989). En humanos se ha observado que el aclaramiento del propofol es superior al flujo sanguíneo hepático, por lo que se considera que también tiene también una metabolización extrahepática (Shafer 1993). Este metabolismo extrahepático se ha evidenciado en pacientes humanos sometidos a un trasplante hepático, en los cuales se observó que existía una metabolización del propofol durante la fase anhepática de los pacientes (Veroli et al. 1992).

Aunque en humanos el propofol presenta propiedades analgésicas (Briggs et al. 1982), este efecto no ha sido estudiado en rumiantes.

En ovejas se ha observado que el propofol produce una depresión respiratoria y cardiovascular dosis-dependiente (Upton et al. 2009). Esta depresión se debe al aumento de los efectos inhibitorios que presentan los neurotransmisores GABA y al descenso en la actividad metabólica del cerebro (Concas et al. 1991). En ovejas se ha observado una fase de hipotensión tras la administración de propofol (Andaluz et al. 2005), la cual ha sido atribuida a la vasodilatación arterial y venosa producida por este agente anestésico (Ilkiw et al. 1992). Sin embargo, no se produce una alteración significativa de la FC tras la administración de este hipnótico en ovejas (Andaluz et al. 2005). La aparición de estos efectos cardiovasculares está relacionada con el ritmo de administración del propofol, ya que una rápida administración produce mayores concentraciones plasmáticas del fármaco, lo cual se ha asociado a un mayor descenso en las presiones

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

arteriales y a una reducción en la contractilidad miocárdica respecto a una administración lenta en ovejas (Zheng et al. 1998).

La depresión respiratoria también se ha descrito en ovejas tras la administración de propofol, manifestándose por un descenso en el pH, como resultado de un incremento de la PaCO₂ (Andaluz et al. 2005), y por un descenso en la FR. El descenso de la FR tras la inducción anestésica puede llegar a producir apnea en perros (Ambros et al. 2008; Amengual et al. 2013), cabras (Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009) y ovejas (Andaluz et al. 2005). Esta depresión respiratoria, al igual que la depresión cardiovascular, también es dependiente del ritmo de administración.

Además de la depresión cardiorrespiratoria, al propofol se le ha asociado otra serie de efectos no deseados tras su administración en pequeños rumiantes como son una excesiva salivación, opistótonos (Torres et al. 2012) o mioclonias (Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009).

3.1.3.2 Alfaxolona

La alfaxolona es un anestésico esteroide que interacciona con receptores GABA del SNC. Tiene un amplio margen de seguridad, con un índice terapéutico 3-4 veces mayor que propofol o tiopental (Glen 1980; Hogskilde et al. 1987).

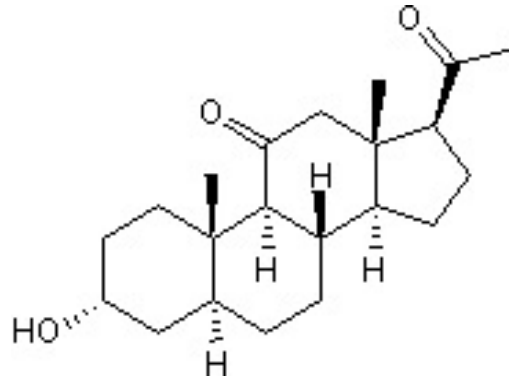


Figura 6. Estructura química de la alfaxolona

La alfaxolona es insoluble en agua. En 1971 fue introducida en veterinaria combinada con otro esteroide menos potente, alfadolona, y junto a cremophor EL, con el objetivo de aumentar su hidrosolubilidad, bajo la denominación comercial de Saffan. La administración de esta formulación en gatos se asoció a presencia de depresión cardiopulmonar y apnea (Dyson et al. 1987), hiperemia y edema de extremidades, urticaria y eritema cutáneo, edema laríngeo, hipotensión e incluso la muerte (Dodman 1980). También la aparición de vómitos y defecación, así como la presencia de hiperreflexia e hipersensibilidad durante los periodos de mantenimiento y recuperación anestésicas, se asociaron a la administración de Saffan en gatos (Haskins et al. 1975). Estos efectos adversos se asociaron a la liberación de histamina por estimulación de células de degranulación por la acción del cremophor EL (Clarke et al. 1975). En rumiantes, la administración de esta formulación, tanto como agente inductor como durante el mantenimiento anestésico, ha tenido efectos contradictorios. Un estudio

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

realizado en ovejas describió la presencia de depresión cardiovascular tras la administración de Saffan, manifestada con bradicardia y un descenso en las presiones sanguíneas (Hall 1972), mientras que en varios estudios realizados en ovejas y corderos no se observaron ninguno de los efectos secundarios descritos previamente (Waterman 1981; Camburn 1982; Eales & Small 1982). A pesar de esto, debido a los efectos no deseados descritos en otras especies, esta formulación se dejó de comercializar.

En la actualidad la alfaxolona se comercializa con un compuesto para aumentar su solubilidad: 2-hidroxiopropil- β -cliclodextrina (HPCD). La farmacocinética de la alfaxolona varía con los fármacos administrados durante la premedicación anestésica previa a la inducción anestésica. Se ha observado que la premedicación anestésica con la combinación acepromacina-morfina produce una alteración en la farmacocinética de la alfaxolona, observándose un incremento en la vida media de eliminación en perros que se premedicaron respecto a los que sólo recibieron alfaxolona (43.3 vs. 34.5 min). El volumen de distribución no se altera con la administración de la combinación preanestésica (2.3 vs. 2.4 L/kg), aunque la duración de la anestesia es menor cuando se administra sólo alfaxolona (35 vs. 7 min) (Pasloske et al. 2009). Este compuesto no provoca irritación perivascular, no causa dolor en el punto de inoculación y tiene mínimos efectos cardiovasculares y respiratorios cuando la dosis de inducción se administra lentamente. Además, la preparación estéril no permite el crecimiento bacteriano (Muir et al. 2004; Pasloske et al. 2005). Presenta alta tolerancia, amplio margen de seguridad, rápida inducción anestésica (< 60 segundos), buena relajación muscular y rápida y suave recuperación de consciencia y apetito. (Muir et al. 2004; Pasloske et al. 2005; Muir et al. 2008; Muir et al. 2009; Pasloske et al. 2009). Además, se ha observado que la alfaxolona produce analgesia secundaria a inconsciencia y modulación de los receptores GABA en el cerebro (Winter et al. 2003).

La dosis necesaria para la inducción anestésica se puede reducir si se administra tras la premedicación con agentes sedantes (Muir et al. 2004; Pasloske et al. 2005; Zaki et al. 2009). La dosis de inducción también se puede disminuir si la intubación se realiza con un plano ligero y/o si la fase de inducción se realiza de forma lenta para optimizar la dosificación (Maddern et al. 2010). En gatos jóvenes sanos inducidos con alfaxolona, se ha demostrado que la inducción anestésica es excelente y la recuperación anestésica rápida (Zaki et al. 2009). Unos resultados similares se observaron en ponis inducidos y mantenidos durante la anestesia con una TIVA de alfaxolona y sometidos a un procedimiento quirúrgico, demostrando una rápida inducción con una buena calidad de inducción, así como una excelente calidad de recuperación (Leece et al. 2009). Comparado con el propofol, se ha observado que el mantenimiento anestésico con TIVA de alfaxolona mantiene un plano anestésico con buena estabilidad cardiovascular, así como una excelente inducción y recuperación anestésica, siendo más cortos los tiempos de extubación, elevación de la cabeza, decúbito esternal y tiempo en ponerse en pie en los perros que recibieron alfaxolona, dado que la alfaxolona no se acumula tras la administración de dosis repetidas (Ambros et al. 2008). Ninguno de estos estudios ha evaluado la reducción de la CAM al introducir una INF. C de alfaxolona durante el mantenimiento anestésico con gases anestésicos. Además, no existe ninguna referencia en la literatura del uso de la alfaxolona en PIVA en ovejas, limitándose su uso a inducción anestésica (Andaluz et al. 2012; Andaluz et al. 2013) o administración como TIVA como único agente anestésico durante el mantenimiento anestésico (Moll et al. 2013; Ndawana et al. 2014), observándose una importante depresión respiratoria manifestada incluso hasta los primeros 15 minutos de la recuperación anestésica (Moll et al. 2013). Esta depresión respiratoria también se ha observado en pequeños animales tras la administración de alfaxolona en bolo para la inducción anestésica (Muir et al.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2008; Whitem et al. 2008; Muir et al. 2009) o durante la administración de una TIVA (Ambros et al. 2008).

3.1.4 ANESTÉSICOS INHALATORIOS

La anestesia con gases inhalatorios es una práctica común en la anestesia veterinaria, puesto que permiten modificar la profundidad y duración anestésica sin ampliar el tiempo de recuperación (Hall et al., 2001). Se han estudiado un gran número de agentes anestésicos volátiles, siendo los gases halogenados los más utilizados en anestesia veterinaria. Actualmente, los gases anestésicos comúnmente administrados en veterinaria son el isofluorano, sevofluorano y, en menor medida, el desfluorano.

La solubilidad de los gases anestésicos es un factor que condiciona la penetración y la distribución de estos agentes en diferentes medios, así como una importante característica que permite diferenciar un anestésico de otro en términos de potencia, rapidez de inducción y velocidad de desaparición durante el periodo de recuperación. En términos generales, se ha demostrado que a menor solubilidad de los agentes anestésicos, la inducción anestésica es más rápida y el plano anestésico se modifica con mayor facilidad (Steffey & Mama 2007a). La solubilidad de los gases anestésicos se evalúa principalmente en base a tres coeficientes: coeficiente de solubilidad sangre/gas, coeficiente de solubilidad sangre/cerebro y coeficiente de solubilidad aceite/gas.

1. ***Coefficientes de solubilidad sangre/gas y sangre/cerebro:*** muestra el tiempo necesario para que se equilibren los niveles alveolares y sanguíneos así como alveolares y cerebrales. Los coeficientes de solubilidad sangre/gas y sangre/cerebro son inferiores en el desfluorano (0.42 y 1.3, respectivamente) seguidos de sevofluorano (0.68 y 1.7, respectivamente) e isofluorano (1.4 y 1.6, respectivamente). Este bajo coeficiente sangre/gas del desfluorano y del sevofluorano permite un aumento más rápido de la

concentración alveolar (Kazama & Ikeda 1988), dando lugar a una rápida inducción y recuperación anestésica en humanos, perros y ovejas (Strum & Eger 1987; Johnson et al. 1998; Okutomi et al. 2009).

2. ***Coefficiente de solubilidad aceite/gas:*** indica el grado de liposolubilidad de los anestésicos inhalados y de la potencia anestésica del agente. Es un coeficiente directamente proporcional a la potencia anestésica e inversamente proporcional a la CAM. La recuperación anestésica después del mantenimiento anestésico con agentes volátiles, especialmente tras un mantenimiento anestésico prolongado, depende también de la solubilidad de los gases en tejidos poco irrigados como la grasa. El coeficiente aceite/gas para desflurano (18.7) es inferior que para sevoflurano (47) y para isoflurano (91) (Eger 1995; Clarke 1999; Steffey & Mama 2007b), siendo éste el mismo orden para la rapidez de la recuperación anestésica de ovejas anestesiadas con estos anestésicos inhalatorio (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008).

La potencia anestésica de los gases anestésicos se evalúa en función de la CAM, que se define como la concentración alveolar mínima de un anestésico inhalatorio a 1 atmósfera capaz de conseguir la ausencia de movimientos voluntarios en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso (Eger et al. 1965). Por lo tanto, la CAM se corresponde con la dosis eficaz 50. La potencia anestésica de los agentes anestésicos volátiles es inversamente proporcional a su CAM (potencia = $1/CAM$) y al coeficiente de solubilidad aceite/gas. Por tanto, los gases anestésicos con un coeficiente de solubilidad alto presentan una CAM baja y una potencia anestésica alta. (Steffey & Mama 2007b). La CAM del isoflurano en ovejas es 1.53 ± 0.12 % (Bernards et al. 1996), y del desflurano es 9.5 % (Lukasik et al. 1998a). La CAM descrita del sevoflurano en ovejas es 3.3 % (Lukasik et al. 1998b), valor mayor que otros

rumiantes, como es en el caso de las cabras cuya CAM es 2.33 ± 0.15 % (Hikasa et al. 1998).

Los anestésicos volátiles producen depresión cardiovascular de forma dosis-dependiente (Fujita et al. 1993; Aida et al. 1996; Galloway et al. 2004). Los efectos cardiovasculares del desflurano y del sevoflurano son similares a los del isoflurano, produciendo depresión dosis-dependiente de la FC, de la PA y de la resistencia vascular sistémica (RVS) y, a dosis muy altas, depresión del miocardio y del GC (Clarke 1999; Gómez-Villamandos et al. 1999; Steffey et al. 2005a; Steffey et al. 2005b). Esta depresión cardiovascular durante el mantenimiento con anestésicos volátiles también se ha observado en pequeños rumiantes, aunque no se ha observado diferencias significativas entre los diferentes gases anestésicos (Fujita et al. 1993; Hikasa et al. 1998; Vettorato et al. 2012). La disminución dosis-dependiente de la presión arterial media, sistólica y diastólica (PAM, PAS y PAD) se ha atribuido a la acción de los gases anestésicos sobre la musculatura lisa vascular, la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo (Bernard et al. 1990; Ebert et al. 1995; Mutoh et al. 1997; Gomez-Villamandos et al. 2005). Sin embargo, se ha registrado un descenso menor de las PA durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano cuando se compara con isoflurano en gatos (Hikasa et al. 1996), perros (Duke et al. 2006), corderos (Vettorato et al. 2012) y cabras (Hikasa et al. 1998). Además, en caballos se ha observado que el sevoflurano produce un descenso mínimo de las RVS al incrementar los requerimientos de este anestésico volátil, sugiriendo que el sevoflurano presenta un efecto vasodilatador mínimo (Aida et al. 1996; Yamanaka et al. 2001). A pesar de que en ovejas se ha comparado el desflurano, isoflurano y sevoflurano durante el mantenimiento anestésico, en estos estudios sólo se ha evaluado la FC y las PA (Hikasa

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008; Okutomi et al. 2009), no existiendo referencias del GC ni de la RVS.

Los agentes halogenados producen una similar depresión respiratoria dosis-dependiente, reflejada por un incremento de la PaCO₂ y un descenso de la FR en humanos (Stachnik 2006), perros (Galloway et al. 2004), gatos (Hikasa et al. 1996) y ovejas (Hikasa et al. 2000). Concentraciones altas de anestésicos volátiles producen un descenso de la respuesta del sistema nervioso frente al CO₂, lo que determina un incremento de la fracción espirada de dióxido de carbono (F_ECO₂) (Jones 1990; Green 1995). Este incremento del CO₂ se puede deber a una reducción en la FR, a una depresión de los centros respiratorios y/o a la relajación de los músculos intercostales (Bowman-Howard 2007). Además, se ha observado que la depresión respiratoria producida por la anestesia inhalatoria en rumiantes es mayor a la registrada en monogástricos, lo cual se ha atribuido a una dificultad en la ventilación debida a un incremento en la producción de los gases ruminales y a la distensión del rumen (Ungerer et al. 1976). El incremento de la PaCO₂ produce una alteración en el estatus ácido-base provocando un descenso del pH, dando lugar a una acidosis respiratoria (Hikasa et al. 1996; Hikasa et al. 1998; Hikasa et al. 2000).

3.2 MONITORIZACIÓN GASTO CARDIACO

El GC se define como la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta por minuto. Este valor equivale a la cantidad de sangre que fluye por el torrente circulatorio en ese mismo tiempo, siendo un valor hemodinámico de gran relevancia puesto que es reflejo de la capacidad del corazón para oxigenar los tejidos y mantener el metabolismo tisular (Reves et al. 2000). Dado que consiste en un volumen de sangre bombeado por el corazón en unidad de tiempo, equivale a la sangre eyectada por el corazón con cada sístole [Volumen sistólico (VS)], multiplicado por el número de veces que se contrae por minuto [Frecuencia cardiaca (FC)]. Sus unidades son litros / minuto (Guyton & Hall 2011).

El *volumen sistólico* o volumen de eyección es proporcional a propiedades intrínsecas del corazón (Contractibilidad y Lusitropismo), y a factores de acoplamiento vascular (Precarga y Postcarga). La contractibilidad es proporcional al volumen sistólico (Thurmon et al. 2003).

La *Precarga* se define como la presión telediastólica cuando el ventrículo se ha llenado al final de la diástole. Es proporcional también al VS y depende directamente del retorno venoso, o el volumen por minuto de sangre que retorna a la aurícula derecha desde las venas centrales. Su importancia en el mantenimiento del GC depende de la ley de Frank-Starling, que afirma, que dentro de límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que le llega procedente de las venas centrales, por lo tanto, la energía de contracción del ventrículo depende de la longitud inicial de las fibras musculares que forman sus paredes (Starling 1918). Es decir, que un retorno venoso elevado incrementa el volumen telediastólico (precarga) y por tanto, el VS. De este modo, el GC se ajusta automáticamente para adaptarse al retorno venoso, permitiendo que los gastos cardiacos

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

de ambos ventrículos sean idénticos (Pocock & Richards 2005). El retorno venoso está influenciado por las presiones intratorácicas, la volemia, y el balance constricción-dilatación del tono vascular (Guyton & Hall 2011).

La *Postcarga* es la presión que aparece en la arteria (aorta o pulmonar) al final de la sístole ventricular. Casi siempre se refiere a corazón izquierdo. Este valor es proporcional a la RVS, que a su vez depende de la viscosidad de la sangre, y el diámetro de las arteriolas y los esfínteres pre-capilares. La RVS es una fuerza que se opone a la eyección de la sangre desde el ventrículo, siendo el principal elemento que determina la presión arterial diastólica. La postcarga y la RVS son indirectamente proporcionales al GC.

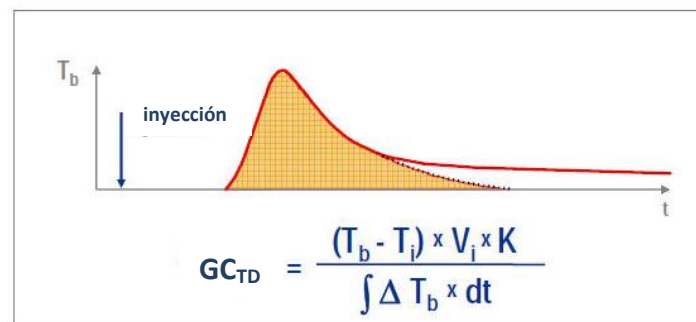
Además existen una serie de mecanismos extrínsecos que adaptan el volumen sistólico. Los cambios del inotropismo cardiaco son controlados por el sistema nervioso autónomo, especialmente por el simpático cuyos receptores son los mayoritarios en las fibras musculares. La estimulación de estos receptores por catecolaminas determina un incremento de la fuerza contráctil del corazón, lo cual provoca una elevación del GC. Por otro lado, los niveles de potasio y de calcio séricos, por ser estos iones los que intervienen en la contracción muscular del miocardio, son factores que también influirán en el inotropismo y en los valores del VS (Pocock & Richards 2005; Guyton & Hall 2011).

La medición del GC de manera invasiva requiere la introducción de catéteres especiales en el interior de arterias y venas centrales.

3.2.1 MÉTODO PICCO

El PiCCO® es un monitor mínimamente invasivo de medición del GC cuyas siglas significan Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO). Este monitor calcula el gasto cardiaco mediante el método de termodilución transpulmonar (TDTP). Se fundamenta en que al introducir suero frío a una temperatura conocida en el torrente sanguíneo, del cual se conoce su temperatura pero no se conoce su volumen, la temperatura resultante de la mezcla del suero frío y de la sangre es proporcional al volumen de sangre, es decir, al GC (Borrallo & Martínez 2004).

Su empleo requiere una vena central (yugular) y una arteria central (femoral) o periférica (radial). En la arteria se introduce un catéter con un termistor en el extremo. El suero frío se administra por la vena central, mezclándose este indicador con la sangre del atrio y del ventrículo derecho induciendo un cambio en la temperatura sanguínea que es detectado por el termistor del catéter localizado en la arteria (Jonas & Hett 2004). El PiCCO® integra el área bajo la curva de variación de la temperatura respecto al tiempo mediante la ecuación de Stewart-Hamilton, obteniendo de esta forma el GC.



T_b : Temperatura sanguínea
 T_i : Temperatura inyectable
 V_i : Volumen inyectable
 $\int \Delta T_b \times dt$: Área bajo la curva de termodilución
 K : Constante de correlación

Figura 7. Curva de termodilución transpulmonar y su ecuación

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Este monitor mide continuamente el gasto cardíaco por el contorno de la onda pulso arterial (PCCO), basado en la hipótesis de que la parte sistólica de la onda de pulso arterial representa el VS. Calcula, latido a latido, el VS del corazón izquierdo mediante la división del área bajo la curva de tiempo sistólico entre la impedancia aórtica. Para ajustar la impedancia aórtica, que difiere de paciente a paciente y depende de la complianza y del diámetro aórtico (Mathews & Singh 2008), es necesario hacer una calibración transpulmonar previa (Halvorsen et al. 2006; Johansson & Chew 2007). El VS resultante es multiplicado por la FC obteniéndose el GC de manera continua (Godje et al. 2001).

Además del GC, el monitor PiCCO calcula otros parámetros como son RVS, variación del volumen sistólico (VSS) y contractibilidad del ventrículo izquierdo (dPmx):

El efecto Windkessel es el producido por la función de amortiguamiento de las grandes arterias, las cuales transforman el flujo pulsátil en un flujo continuo. Durante la sístole, la contracción ventricular determina la eyección de sangre hacia la aorta. Las grandes arterias amortiguan las oscilaciones de presión que tienen lugar con cada latido [presión de pulso (PP)], al retener cerca del 60% del flujo de eyección durante la sístole. Posteriormente liberan ese flujo al torrente sanguíneo durante la diástole (Grignola et al. 2003). Esa restitución desde la aorta durante la diástole depende de la complianza aórtica, de la RVS y la PA (Godje et al. 2001). De esta forma, el PiCCO® calcula las RVS durante la fase diástolica (Jonas & Hett 2004).

La VSS muestra la modificación que sufre el volumen sistólico latido a latido.

La dPmx es estimada a partir de la rampa máxima de la curva de presión del ventrículo izquierdo, que tiene lugar durante la fase de eyección ventricular.

El PiCCO® es una técnica de medición del GC aceptada con una validez y fiabilidad comparadas con termodilución pulmonar y técnica LiDCO en humanos adultos (Sakka et al. 1999; Della Rocca et al. 2002; Godje et al. 2002), niños (Fakler et al. 2007), gatos (Beaulieu et al. 2009), caballos (Hallowell & Corley 2005), perros (Chen et al. 2005; Morgaz et al. 2014), cerdos (Johansson & Chew 2007) y corderos (Lemson et al. 2008). La técnica PiCCO se ha usado en ovejas sin previa validación (Waerhaug et al. 2008), aunque los datos registrados en otras especies sugieren su validez en estos animales. Por otro lado, no hay consenso respecto a cuándo y con qué frecuencia se deben realizar recalibraciones del análisis del contorno de la onda de pulso. La recalibración es necesaria después de cambios importantes en la complianza arterial y/o cambios hemodinámicos, principalmente debidos a cambios en el tono vasomotor (Buhre & Rex 2008). No se han observado diferencias significativas entre el análisis del contorno de la onda de pulso y la termodilución durante la circulación extracorpórea en una cirugía de by-pass de la arteria coronaria (Halvorsen et al. 2006). Se ha recomendado realizar una recalibración en pacientes sometidos a cirugía cardiaca si el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) presenta un cambio mayor al 50% (Rodig et al. 1999).

3.2.2 METODO LiDCO

El LiDCO® (*Lithium Dilution Cardiac Output*) es un monitor basado en los mismos principios que la dilución con indicador para el cálculo del GC. En su caso, el indicador empleado es el cloruro de litio isotónico. El hecho de que el litio no aparezca en el organismo le confiere un alto ratio señal/ruido y por lo tanto, permite que el electrodo selector de iones de litio se vea sensibilizado fácilmente con bajas dosis de cloruro de litio.

Para su empleo se requiere la cateterización de una vía venosa central o periférica, a través de la cual se inyecta un bolo de litio (0,002-0,004 mmol/kg), y una arteria, en la que se encuentra el electrodo detector (Shih et al. 2009). Se ha comprobado que el paso de litio por la circulación pulmonar no implica pérdidas de éste (Band et al. 1997). De este modo se obtienen mediciones con dosis 300 veces inferiores a las que producen efectos farmacológicos indeseables (Jonas et al. 2001; Rhodes & Sunderland 2004).

Para la determinación del GC, se debe incluir el valor de la presión venosa central (PVC) dado que el litio difunde a través del plasma (Band et al. 1997). Además, es necesario hacer una corrección en el monitor en base a la concentración de sodio plasmático y hemoglobina, dado que en ausencia de litio el sensor realiza la calibración de línea de base cero a partir del sodio plasmático (Mathews & Singh 2008). El contraste se deposita en un prolongador de fluidos (3 ml de capacidad), el cual está unido al catéter situado en la vena cateterizada. Para la administración del bolo de cloruro litio al torrente sanguíneo, se administra 8 ml de solución salina heparinizada en el prolongador de fluidos donde se encuentra el cloruro de litio. El monitor LiDCO® cuenta con un electrodo selector de iones de litio desechable (sensor) que está conectado a la línea arterial mediante una llave de tres pasos. Cuando esta llave se abre, la sangre

fluye hacia el sensor a 4 ml/min gracias a la acción de una bomba peristáltica (Shih et al. 2009). Dado que el sensor detecta el litio administrado por la vía venosa de forma rápida, el bolo se debe de administrar a los 10 segundos después de iniciar la medición, para de esta forma asegurar 12 segundos de estabilidad necesaria para asegurar el cálculo del GC (Corley et al. 2002). De esta forma el LiDCO® calcula el GC a partir de la dosis de litio administrada y el área bajo la curva de la representación *[litio] / tiempo* (Linton et al. 1993).

Es un monitor que guarda una excelente correlación con la termodilución pulmonar (Kurita et al. 1999; Costa et al. 2008) incluso en pacientes pediátricos (Linton et al. 2000). Además, ha demostrado ser un buen monitor del GC en el gato (Beaulieu et al. 2005), el caballo (Linton et al. 2000), potros (Corley et al. 2002) o el perro (Chen et al. 2005; Morgaz et al. 2014). En ovejas no se ha observado una buena correlación del LiDCO® cuando se compara con sondas ultrasonicas de flujo implantadas en la arteria pulmonar (Axiak Flammer et al. 2013), aunque este último método no ha sido ampliamente evaluado. Sin embargo, los datos registrados en otras especies sugieren su validez en estos animales.

El empleo de este método de medición del GC no es posible en el caso de pacientes con tratamientos crónicos con litio o en shunt intracardiacos. Así mismo, la administración de bloqueantes neuromusculares produce mediciones erróneas por parte del electrodo, por lo que se debe hacer la medición con el LiDCO® antes del empleo de estos agentes (Jonas & Hett 2004).

El monitor LiDCO® plus además de por dilución de contraste, es capaz de medir el GC de manera continua mediante el algoritmo de la potencia de pulso (PulsoCO®) (Mathews & Singh 2008). Las modificaciones en la presión dentro del circuito arterial

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

que se producen por el flujo sanguíneo que abandona los ventrículos con cada latido, recibe el nombre de PP. Por tanto, la PP es la diferencia entre la PAS y la PAD, siendo un índice de la distensibilidad arterial. Desde un punto de vista fisiológico, su valor depende de la complianza arterial y del VS. A mayor VS o menor elasticidad arterial, mayor será la PP (Guyton & Hall 2011). La PP permite conocer el VS teniendo en cuenta la sangre que es eyectada mediante la contracción ventricular (fase activa o sistólica) y la sangre que de manera refleja llega a la periferia cuando la válvula aórtica está cerrada (fase diastólica).

Para la determinación del GC de manera continua el monitor PulsoCO® transforma la PP en una curva de volumen / tiempo. Posteriormente determina la duración del latido cardiaco y un valor de VS proporcional al real denominado volumen sistólico nominal, mediante autocorrelación. La autocorrelación establece una relación lineal entre la potencia de pulso y el VS. Para asumir esa linealidad hay que considerar que la variación en la PP es igual al VS menos la sangre que llega a la periferia durante la diástole. En este punto la PP es igual a la variación en el volumen. Es por esto que para el análisis se analiza la totalidad de la onda de pulso, tanto su fase sistólica como diastólica. Por último, mediante la calibración del monitor por dilución con cloruro litio, previamente descrita, se obtiene la constante de calibración, que es específica para cada paciente. Esta constante transforma el VS nominal en el VS real (Rhodes & Sunderland 2004). En situaciones de inestabilidad hemodinámica se requieren varias recalibraciones con litio con el objetivo de aumentar la fiabilidad de las mediciones (Cooper & Muir 2007).

El PulseCO® es un método poco invasivo, fiable y preciso para medir el GC continuo, el VS y la RVS, siendo sus resultados comparables a la termodilución (Hamilton et al.

2002; Tsutsui et al. 2004). Además, este método se ha comparado con la TDTP continua obteniéndose una alta correlación entre ambas técnicas (Morgaz et al. 2014).

4 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La práctica de anestesia mediante la combinación de fármacos intravenosos para reducir los requerimientos de anestésicos volátiles es lo que anteriormente hemos definido bajo el término PIVA. Esta práctica es cada vez más común en anestesia veterinaria, puesto que la reducción de la CAM del anestésico empleado permite reducir los efectos adversos asociados a éste, los cuales se han descrito que son dosis-dependientes.

La administración de alfaxolona está ampliamente extendida en veterinaria, pero su uso se ha limitado como agente inductor o para TIVA, administrando alfaxolona durante mantenimiento anestésico sin la administración de un agente anestésico inhalatorio. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto ahorrador de anestésico volátil, cardiorrespiratorio o en la recuperación anestésica de la alfaxolona administrada como PIVA. Su administración en TIVA produce una buena estabilidad cardiovascular durante el mantenimiento anestésico, así como una excelente inducción y recuperación anestésica en perros (Ambros et al. 2008; Suarez et al. 2012) y ponis (Leece et al. 2009). Sin embargo, se ha descrito la presencia de hipoventilación y apnea dosis-dependiente tras la inducción anestésica con alfaxolona en pequeños animales (Muir et al. 2008; Muir et al. 2009). Esta depresión respiratoria asociada a la administración de alfaxalona también se ha descrito en ovejas que sólo recibieron alfaxalona durante su inducción y mantenimiento anestésico (Moll et al. 2013).

Respecto a la INF. C de fentanilo, la administración intraoperatoria de opioides es una práctica rutinaria como parte de una anestesia balanceada puesto que se ha observado que la administración de analgésicos potentes durante la cirugía reduce los requerimientos de anestésicos inhalatorios o intravenosos necesarios para evitar

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

respuesta al estímulo quirúrgico (Katoh et al. 1999; Dziki et al. 2010; Ohta et al. 2010). El fentanilo es un opiáceo aceptado para su administración en INF. C debido a su amplio rango de dosis y margen terapéutico (Meredith et al. 2008). Su administración en bolo único o como INF. C durante el mantenimiento anestésico ha permitido una reducción de la CAM de anestésicos volátiles en perros (Murphy & Hug 1982a; Hellyer et al. 2001; Ueyama et al. 2009), gatos (Liehmann et al. 2006), y cabras (Dziki et al. 2011b). Sin embargo, la administración de este opioide se ha asociado a una depresión cardiorrespiratoria (Nolan & Reid 1991; Criado & Gomez e Segura 2003; Steffey et al. 2003; Kronen et al. 2005; Liehmann et al. 2006; Thomasy et al. 2006; Dziki et al. 2010; Dziki et al. 2011b), así como a una serie de cambios de comportamiento durante la recuperación anestésica en cabras (Dziki et al. 2010), caballos (Knych et al. 2009), y ovejas (Waterman et al. 1990). El uso de una INF. C de fentanilo durante el mantenimiento anestésico con gases anestésicos en ovejas sólo se ha descrito en cirugía cardíaca (Kronen et al. 2005; Schauvliege et al. 2006; Levionnois & Kronen 2008), no existiendo estudios en los que se haya administrado una INF. C de fentanilo en ovejas sometidas a cirugía ortopédica experimental.

Por otro lado, los α_2 agonistas son utilizados frecuentemente en anestesia veterinaria, debido a sus efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos. Se ha descrito que la administración de α_2 agonistas en bolo produce de forma dosis-dependiente importantes efectos cardiovasculares como descenso de FC, GC, arritmias, un incremento seguido de un descenso en las PA y aumento de las RVS en ovejas (Bryant et al. 1996; Bryant et al. 1998; Kastner et al. 2006a). Sin embargo, su administración en INF. C produce unos efectos cardiopulmonares más limitados (Kastner et al. 2007a; Gomez-Villamandos et al. 2008; Marcilla et al. 2012), con las ventajas descritas en otras especies de reducción de la CAM de isoflurano en humanos (Aantaa et al. 1997),

perros (Pascoe et al. 2006; Gutierrez-Blanco et al. 2013) y gatos (Escobar et al. 2012), y de sevoflurano en ponis (Gozalo-Marcilla et al. 2013), así como una mejoría en la calidad de recuperación (Gomez-Villamandos et al. 2008; Marcilla et al. 2012). Como previamente se ha descrito, la dexmedetomidina produce hipoxemia en ovejas (Kastner et al. 2001; Kastner et al. 2007b) por diferentes mecanismos, aunque se ha demostrado que el grado de hipoxemia arterial es dosis dependiente y presenta una gran variabilidad individual (Eisenach 1988; Talke et al. 2000). Sin embargo, no hay estudios en los se haya evaluado el efecto ahorrador de anestésico inhalatorio de una INF. C de dexmedetomidina en ovejas sometidas a cirugía ortopédica experimental.

El mantenimiento anestésico más extendido es mediante el uso de gases inhalatorios, siendo el isoflurano el gas anestésico más utilizado. Cuando se compara con sevoflurano, se ha observado una estabilidad cardiovascular similar entre ambos agentes anestésicos en cabras (Hikasa et al. 1998), perros (Mutoh et al. 1997; Bennett et al. 2008; Abed et al. 2014), caballos (Driessen et al. 2006) y ovejas (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008) aunque se ha observado un aumento de la PAM en corderos (Vettorato et al. 2012) y gatos (Hikasa et al. 1996) anestesiados con sevoflurano cuando se compara con isoflurano. En caballos anestesiados con sevoflurano, se ha descrito un mínimo descenso de las RVS cuando se aumenta la concentración de este agente, sugiriendo un reducido efecto vasodilatador (Yamanaka et al. 2001). Aunque se han realizado varios estudios en ovejas comparando el efecto cardiovascular de estos agentes inhalatorios, sólo se ha evaluado la FC y PA (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008; Okutomi et al. 2009). Otro punto importante a la hora de la comparación de estos anestésicos volátiles es el periodo de recuperación anestésica, observándose un periodo de recuperación más corto en ovejas anestesiadas con sevoflurano en lugar de

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

con isoflurano (Okutomi et al. 2009). Esta rápida recuperación tras el mantenimiento con sevoflurano también se ha observado en perros (Johnson et al. 1998) y humanos (Strum & Eger 1987). La calidad de la recuperación también se ha comparado entre ambos gases, presentando una mejor calidad de recuperación los caballos anestesiados con sevoflurano (Matthews et al. 1998). Sin embargo, no existen estudios en ovejas en los que se evalúe el estatus cardiovascular de forma amplia durante el mantenimiento anestésico, así como la calidad de la recuperación tras la administración de estos tres gases anestésicos.

Por tanto, dada la ausencia de bibliografía en ovejas referente a la premedicación con combinaciones de $\alpha 2$ agonistas adrenérgicos y opiáceos e inducción con propofol o alfaxalona, así como de la administración de una INF. C de alfaxalona, fentanilo o dexmedetomidina durante mantenimiento con isoflurano, sevoflurano o desflurano, nuestro estudio tiene la finalidad de proponer alternativas a la anestesia convencional con el objetivo de proporcionar estabilidad cardiorrespiratoria para disminuir el riesgo perianestésico y mejorar la recuperación anestésica en ovejas. Por ello, en los estudios planteados en esta tesis se pretende:

- Determinar el grado y la calidad de la combinación butorfanol-dexmedetomidina y morfina-dexmedetomidina en premedicación anestésica.
- Determinar si la premedicación con la combinación $\alpha 2$ agonista-opiáceo produce hipoxemia, lo cual se ha descrito cuando se administra $\alpha 2$ agonistas adrenérgicos de forma individual.
- Determinar la calidad y el tiempo de inducción con alfaxalona o propofol, determinando si es lo suficientemente rápido como para evitar problemas de regurgitación. Evaluación de la dosis administrada, determinando si se reduce la dosis

del agente anestésico inyectable tras la premedicación con morfina-dexmedetomidina y butorfanol-dexmedetomidina.

- Determinar si la INF. C de alfaxalona, dexmedetomidina o fentanilo durante el mantenimiento con gases anestésicos produce alteraciones cardiorrespiratorias y ácido-base, así como su influencia sobre la reducción de la CAM. De igual modo, comparar estas variables entre los grupos donde el mantenimiento anestésico se ha realizado con isoflurano o con sevoflurano, sin la administración simultánea de una INF. C.
- Evaluar la calidad y tiempo de recuperación anestésica entre los diferentes grupos que recibieron infusiones continuas y entre los grupos que recibieron diferentes gases anestésicos.

OBJETIVOS

Primer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de alfaxolona en ovejas anestesiadas con desflurano:

- Determinar el grado y la calidad de la combinación butorfanol-dexmedetomidina en premedicación anestésica.
- Determinar si la premedicación produce hipoxemia.
- Determinar la calidad y el tiempo de inducción con alfaxalona. Evaluación de la dosis administrada.
- Determinar si la INF. C de alfaxalona, durante el mantenimiento con desflurano produce alteraciones cardiorrespiratorias y ácido-base, así como su influencia sobre la reducción de la CAM del desflurano.
- Evaluar la calidad y tiempo de recuperación anestésica.

Segundo Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de fentanilo en ovejas anestesiadas con isoflurano

- Determinar el grado y la calidad de la combinación morfina-dexmedetomidina en premedicación anestésica.
- Determinar si la premedicación produce hipoxemia.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

- Determinar la calidad y el tiempo de inducción con propofol. Evaluación de la dosis administrada.
- Determinar si la INF. C de fentanilo, durante el mantenimiento con isofluorano produce alteraciones cardiorrespiratorias y ácido-base, así como su influencia sobre la reducción de la CAM del isofluorano.
- Evaluar la calidad y tiempo de recuperación anestésica.

Tercer Estudio. Efectos anestésicos y cardiorrespiratorios de una infusión continua de dexmedetomidina en ovejas anestesiadas con sevofluorano

- Determinar el grado y la calidad de la combinación morfina-dexmedetomidina en premedicación anestésica.
- Determinar si la premedicación produce hipoxemia.
- Determinar la calidad y el tiempo de inducción con propofol. Evaluación de la dosis administrada.
- Determinar si la INF. C de dexmedetomidina, durante el mantenimiento con sevofluorano produce alteraciones cardiorrespiratorias y ácido-base, así como su influencia sobre la reducción de la CAM del sevofluorano.
- Evaluar la calidad y tiempo de recuperación anestésica.

Cuarto Estudio. Efectos de sevoflurano e isoflurano en los parámetros cardiorrespiratorios y la recuperación anestésica en ovejas

- Determinar el grado y la calidad de la combinación morfina-dexmedetomidina en premedicación anestésica.
- Determinar si la premedicación produce hipoxemia.
- Determinar la calidad y el tiempo de inducción con propofol. Evaluación de la dosis administrada.
- Comparar las variables cardiorrespiratorias y ácido-base durante el mantenimiento anestésico con isoflurano o con sevoflurano.
- Evaluar la calidad y tiempo de recuperación anestésica.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

En la realización de la presente tesis se desarrollaron cuatro estudios realizados en 72 ovejas hembras adultas sanas de raza merina. Todas las ovejas se mantuvieron en grupo en un corral con acceso diario al pasto. El día previo al estudio, los animales fueron pesados y transportados en parejas a un pequeño corral (3 m²). La comida se retiró 24 horas antes del estudio pero el agua se mantuvo disponible hasta el momento de la anestesia. Todas las ovejas se sometieron a una cirugía ortopédica experimental en la extremidad posterior derecha como parte de otro estudio. La cirugía fue siempre realizada por el mismo cirujano.

Se describe el material empleado en el desarrollo de los cuatro estudios y el método de trabajo común para las cuatro investigaciones. Posteriormente se indica las particularidades de cada uno.

5.1 MATERIAL

5.1.1 FÁRMACOS

5.1.1.1 Dexmedetomidina: Dexdomitor®, solución inyectable 0.5 mg/ml.

Laboratorio Dr. Esteve SA, Barcelona, España.

5.1.1.2 Morfina: Morfina 2%®, solución inyectable 20 mg/ml. Laboratorio

B.Braun, España.

5.1.1.3 Fentanilo: Fentanest®, solución inyectable 0.05 mg/ml. Laboratorio

Kern Pharma S.L., Tarrasa, España.

5.1.1.4 Butorfanol: Torbugesic®, solución inyectable 10 mg/ml. Laboratorio

Fort Dodge Veterinaria SA, Gerona, España.

5.1.1.5 Buprenorfina: Buprex®, solución inyectable 0.3 mg/ml. Laboratorio

R.B. Pharmaceuticals Limited, UK.

5.1.1.6 Propofol: Propofol Lipuro 1%®, solución inyectable 10 mg/ml.

Laboratorio B.Braun, Tarrasa, España.

5.1.1.7 Alfaxolona: Alfaxan®, solución inyectable 10 mg/ml. Laboratorio

Vetoquinol, Madrid, España

5.1.1.8 Isoflurano: IsoVet®. Laboratorio B.Braun VetCare SA, Barcelona,

España.

5.1.1.9 Sevofluorano: SevoFlo®. Laboratorio Esteve SA, Barcelona, España.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.1.10 Desfluorano: Suprane®. Laboratorio Baxter SL, Valencia, España.

5.1.1.11 Litio: Lithium Chloride®, solución inyectable 0.15 mmol/ml. Laboratorio LiDCO Ltd, Londres, UK.

5.1.1.12 Dopamina: Dopamina®, solución inyectable 40 mg/ml. Laboratorios Grifols S.A., España.

5.1.1.13 Suero Ringer Lactato: Ringer Lactate®, Laboratorio B.Braun, Barcelona, España.

5.1.1.14 Suero salino: Suero fisiológico®, Laboratorio B.Braun, Barcelona, España.

5.1.2 EQUIPAMIENTO

Máquina anestésica: Estación anestésica modular Avace S/5 Datex Ohmeda® con circuito circular cerrado, tubos corrugados y balón reservorio adaptados a las necesidades del paciente, y cánister lleno de cal sodada.

Vaporizador:

- Isoflurano: IsoTec 5®, Datex Ohmeda, USA.
- Sevoflurano: Sevotec 5®, Datex Ohmeda, USA.
- Desflurano: Tec 6®; Datex Ohmeda, USA.

Tubos traqueales: Mallinckrodt Medical, Atlone, Irlanda. En los diferentes estudios se emplearon tubos endotraqueales de PVC, termosensibles y transparentes de los números 12-14. Estos tubos contaban con balones de neumotaponamiento de gran volumen y escasa presión, y con agujero de Murphy.

Mascarilla facial: SurgiVet®, Laboratorio B.Braun VetCare SA, Barcelona, España.

Monitor multiparamétrico: Monitor Anestesia Datex-Ohmeda® GE Healthcare®, Finlandia. El monitor aporta los siguientes parámetros:

- Frecuencia cardiaca (FC).
- Frecuencia respiratoria (FR).
- Temperatura (T^a).
- Presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD) invasivas.
- Presión venosa central (PVC).

MATERIAL Y MÉTODOS

- Fracción inspirada y espirada de dióxido de carbono (F_{iCO_2} , F_{eCO_2}).
- Fracción inspirada y espirada de oxígeno (F_{iO_2} , F_{eO_2}).
- Fracción inspirada y espirada de gases anestésicos (F_{iGas} , F_{eGas}).

Monitor termodilución transpulmonar continua: PiCCO Plus® monitor; Pulsion Medical System, Munich, Alemania. Este monitor aporta diferentes parámetros:

Determinaciones por termodilución:

- Gasto cardiaco (GC) e índice cardiaco (IC).

Determinaciones por análisis del contorno de pulso:

- Gasto cardiaco por el contorno (PCCO) y su índice (PCCI).
- Frecuencia cardiaca (FC).
- Volumen sistólico (VS) y su índice (VI).
- Variación del volumen sistólico (VVS).
- Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM).
- Índice de contractibilidad del ventrículo izquierdo (dPmx).
- Resistencia vascular sistémica (RVS) y su índice (IRVS).

Monitor de medición del gasto cardiaco por dilución de litio: LiDCO plus® Hemodynamic Monitor HM 71-02, LiDCO Ltd., Londres, UK. Este monitor aporta los siguientes parámetros:

Determinaciones por dilución de litio:

- Gasto cardiaco (GC) e índice cardiaco (IC).

Determinaciones por análisis del contorno de pulso:

- Gasto cardiaco por el contorno (PCCO) y su índice (PCCI).
- Frecuencia cardiaca (FC).
- Volumen sistólico (VS) y su índice (IVS).
- Variación del volumen sistólico (VVS).
- Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM).
- Resistencia vascular sistémica (RVS) y su índice (IRVS).

Gasómetro: Gasometer Ciba-Corning®, Modelo 850 Chiron Diagnostics, Madrid, España. Este monitor aporta diferentes parámetros:

- pH
- Presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂).
- Presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂).
- Bicarbonato (HCO₃⁻).
- Exceso de bases (EB).
- Presión parcial de oxígeno arterio/alveolar (Pa/A O₂).

Bomba de infusión de fluidos: Niki V4®. Caesarea Medical Electronics LTD, Alemania.

Perfusor de infusión de fluidos: Perfusor®fm Braun S.A., Alemania. Emplea jeringas Original-Perfusor® OPS de 50 ml, B.Braun Melsungen AG, Alemania.

Sistema infusión fluidos: Intrafix® Primeline. 20 gotas: 1ml. B.Braun Melsungen AG, Alemania.

MATERIAL Y MÉTODOS

Transductores de presión arterial:

Set-arterial Combitrans® con conexión markette, Braun Surgical S.A. B.Braun Melsungen AG, Alemania.

PiCCO® Monitoring Kit, Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania.

Catéteres venosos:

- Vena yugular izquierda: Vasocan® 16G. B.Braun Melsungen AG, Alemania.
- Vena yugular derecha: Certofix® 14G 20 cm. B.Braun Melsungen AG, Alemania.

Catéteres arteriales:

- Arteria femoral: Cateter termodilución Pulsioath® 5 Fr 50 cm. Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania.
- Arteria pedal derecha: Combitrans® 20G. Braun Surgical S. A, Alemania.

Prolongador de línea arterial: Unido por un lado a la llave de tres vías y por el otro al transductor. La rigidez de este tubo disminuye la amortiguación de la onda de pulso. Combidyn Druckschlauch. BBraun ®. Alemania.

Jeringas de gasometría: Pulsator-3ml 0.7mm x 25mm, Concord Laboratorios, Kent, UK.

Manta de aire caliente: Equator TM convective warming®, Smiths Medical ASD, USA.

5.2 MÉTODOS

Todos animales se sometieron a una exhaustiva evaluación física y analítica previa al inicio del estudio para detectar cualquier patología que pudiese interferir con los resultados del trabajo. Para ello se obtuvieron muestras sanguíneas de cada uno de los animales y se evaluó el hemograma, leucograma y recuento plaquetario. Además, se les realizó un examen bioquímico para evaluar las transaminasas hepáticas (AST y ALT), urea, creatinina y glucosa.

El día del estudio, todas las ovejas se sometieron a un examen físico previo a la administración de la premedicación, en el cual se evaluó la FC, FR y T^a. Estos valores se definieron como los valores basales. Los valores basales de estos parámetros evaluados se obtuvieron realizando la media aritmética obtenida de tres mediciones realizadas en un periodo de 10 minutos (T_b). La toma de datos de los valores basales se realizó en el corral pequeño donde las ovejas se alojaron el día del estudio, para evitar estímulos externos. En este momento también se cateterizó la yugular izquierda para la extracción de sangre venosa (T_b).

Posteriormente se continuó con la administración intravenosa de la premedicación. La calidad de la misma se evaluó mediante una escala numérica (0= pobre; 10= excelente) (Kastner et al. 2006b) 10 minutos tras la administración de los fármacos. Tras la evaluación de la sedación, se obtuvo una segunda gasometría venosa para las ovejas incluidas en el tercer estudio (T_s).

Transcurridos 20-30 minutos desde la premedicación, las ovejas se preoxigenaron con una mascarilla facial con un flujo de 5 L/min de O₂ al 100% durante 5 minutos. A continuación, se realizó la inducción anestésica de forma intravenosa a través del catéter

MATERIAL Y MÉTODOS

situado en la vena yugula izquierda con el agente inductor inyectable seleccionado en función del estudio, a un ritmo de 1 mg/kg/min mediante el uso de un perfusor de infusión de fluidos hasta obtener la pérdida de reflejo palpebral, tono mandibular y reflejo deglutor, realizándose la intubación endotraqueal. La inducción anestésica se realizó en decúbito esternal, y tras la intubación endotraqueal las ovejas se posicionaron en decúbito dorsal. En este momento se registró la dosis requerida del agente inductor y el tiempo empleado en la inducción anestésica (segundos comprendidos entre el inicio y el cese de la administración del agente inductor), y se evaluó la calidad de la inducción anestésica (Ambros et al. 2008). Se definió apnea como la ausencia de ventilación espontánea durante un periodo mayor a 30 segundos. En el caso de que se produjera apnea, las ovejas se ventilaron de forma manual [presión en vías aéreas (Pva) < 15 cmH₂O] cada 30 segundos hasta que los animales comenzaran a ventilar de forma espontánea. Cinco minutos tras la inducción anestésica se obtuvieron muestras sanguíneas venosas (a través del catéter localizado en la vena yugular izquierda) en todos los estudios, además de una muestra sanguínea arterial (arterioclisis de la arteria pedal) en el tercer estudio, para la evaluación de la gasometría postinducción de las ovejas (Ti). A las ovejas se les introdujo un tubo gástrico a través de la boca hasta el rumen, y se mantuvo hasta el final de la anestesia. La T^a se mantuvo entre 37.5-38.4 °C durante todo el procedimiento mediante el uso de una manta de aire caliente forzado.

El mantenimiento anestésico se realizó con gas anestésico (desflorano, isoflorano o sevoflorano) y una INF. C (alfaxalona, fentanilo o dexmedetomidina, comparados con un grupo placebo de solución salina) administrada a través del catéter localizado en la vena yugular izquierda en los tres primeros estudios, respectivamente. Sin embargo, en el cuarto estudio el mantenimiento se realizó sólo con gas anestésico (comparación entre sevoflorano e isoflorano). Los animales se mantuvieron con respiración espontánea

durante todo el procedimiento a menos que la $F_{E}CO_2$ fuese mayor a 70 mmHg durante un periodo superior a 15 minutos, en cuyo caso se realizó una ventilación manual similar a la descrita en el caso de apnea. Durante el mantenimiento anestésico se administró una fluidoterapia con solución Ringer Lactato a un ritmo de 10 ml/kg/h a través del catéter localizado en la vena yugular izquierda.

La $F_{E}Gas$ requerida para el mantenimiento anestésico fue ajustada siempre por el mismo anestesista, basándose en la respuesta de las ovejas al estímulo quirúrgico y de acuerdo a los signos clínicos (detallados en el apartado “*Evaluación de la profundidad anestésica*”) evaluados durante este periodo. La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos; si no se observaron cambios en los parámetros evaluados, el rotámetro del vaporizador se modificó para obtener una disminución determinada en la $F_{E}Gas$ en función del anestésico inhalatorio utilizado. Sin embargo, cuando la profundidad anestésica se consideró ligera, el rotámetro del vaporizador se modificó para conseguir un incremento en la $F_{E}Gas$, dependiendo del gas administrado, y si fue necesario se detuvo el estímulo quirúrgico hasta que se suprimió la respuesta al estímulo. Este proceso se repitió hasta que la profundidad anestésica se consideró adecuada. La $F_{E}Gas$ requerida para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

Inmediatamente tras la inducción anestésica, las ovejas se monitorizaron con el monitor multiparamétrico hasta el final del procedimiento. Posteriormente, se cateterizó la vena yugular derecha con el catéter Certofix®, mediante el cual se registró la PVC para el primer y segundo estudio. Al mismo tiempo se cateterizó la arteria femoral o la arteria pedal, dependiendo del método de determinación del GC utilizado (PiCCO o LiDCO, respectivamente). La administración del indicador utilizado para la calibración de los monitores de medición del CG (suero frío, litio) se realizó a través del catéter localizado

MATERIAL Y MÉTODOS

en la vena yugular derecha. El tiempo necesario para la monitorización anestésica fue de 45 minutos, comenzando la cirugía en el minuto 55.

Los parámetros evaluados durante el mantenimiento anestésico se registraron cada 5 minutos hasta el final de la anestesia. En el caso de que se observara hipotensión, definiéndose hipotensión como una PAM inferior a 55 mmHg durante un periodo superior a 10 minutos, se administró una infusión continua de dopamina a un ritmo de 2.5 – 10 µg/kg/min hasta que la PAM se mantuviera por encima de 65 mmHg. Además, durante el mantenimiento anestésico se obtuvieron muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos desde la inducción anestésica hasta el final del procedimiento a través del catéter localizado en la arteria. En el tercer estudio se obtuvieron también muestras sanguíneas venosas a través del catéter localizado en la vena yugular izquierda a la vez que las arteriales.

Tras finalizar el procedimiento, se retiró la monitorización y se cesó la administración de fármacos y fluidos. La sonda endotraqueal se desconectó del circuito anestésico pero el balón de neumotaponamiento se mantuvo inflado hasta que las ovejas tuvieron el primer intento de masticación. El tubo gástrico se retiró antes de que los animales se transportaran al box de recuperación. Durante este periodo las ovejas se posicionaron en decúbito lateral y se mantuvieron respirando aire ambiental.

La evaluación de la recuperación anestésica se realizó una vez que las ovejas se transportaron a una sala acolchada para la recuperación. En este periodo se evaluaron los tiempos de recuperación transcurridos desde el cierre del vaporizador (detallados en el apartado “*Tiempos de recuperación anestésica*”). Además, la calidad de la recuperación también fue evaluada según la escala de valoración de Ambros et al. (2008).

5.2.1 ESTUDIOS REALIZADOS

5.2.1.1 PRIMER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE ALFAXOLONA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON DESFLUORANO

En este estudio se utilizaron 12 ovejas (54 ± 7 kg), dividiéndose en dos grupos aleatorios de 6 animales durante el mantenimiento anestésico con desflurano:

- Grupo A: alfaxolona (0.07 mg/kg/min).
- Grupo P: Suero salino (mismo volumen que grupo A).

Tras obtener los valores basales y las muestras sanguíneas venosas, las ovejas se premedicaron con dexmedetomidina (4 μ g/kg) y butorfanol (0.3 mg/kg), evaluándose su calidad de sedación a los 10 minutos.

La inducción anestésica se realizó mediante la administración de alfaxolona dosis efecto a un ritmo de 1 mg/kg/min. En este momento se registró la dosis de alfaxolona necesaria para la inducción y el tiempo de inducción, y se evaluó la calidad de inducción anestésica. A los 5 minutos de la inducción anestésica se obtuvo una muestra de sangre venosa.

El mantenimiento anestésico se realizó con desflurano vaporizado en O₂ 100%. En este momento se procedió a la administración de la INF. C en las ovejas en función del grupo al que se asignaron. El vaporizador se inició al 14% con un flujo de gas fresco de 50 ml/kg/min durante los primeros 5 minutos. A continuación, el vaporizador y flujo de gas fresco se redujeron al 7% y 20 ml/kg/min, respectivamente, y a partir de este

MATERIAL Y MÉTODOS

momento se ajustó cada 10 minutos siempre por el mismo anestesista. La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos; si el plano anestésico se consideró profundo, se modificó el rotámetro del vaporizador para obtener un 0.4% de disminución en la $F_{E}Des$. Sin embargo, si la profundidad anestésica se consideraba ligera, el rotámetro del vaporizador se modificó para conseguir un 0.2% de incremento en la $F_{E}Des$. Este proceso se repitió hasta que la profundidad anestésica se consideró adecuada. La $F_{E}Des$ requerida para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

Se cateterizó la arteria femoral para la medición del GC mediante el monitor PiCCO y para la obtención de muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico. El mantenimiento anestésico tuvo una duración de 150 minutos, tras los cuales se retiró la monitorización y se cesó la administración de fármacos y fluidos a los animales.

Los tiempos de recuperación y la calidad de recuperación se evaluaron en ambos grupos.

**5.2.1.2 SEGUNDO ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
FENTANILO EN OVEJAS ANESTESIADAS CON ISOFLUORANO**

Este estudio se realizó en 20 ovejas hembras (41.1 ± 4.5 kg), dividiéndose aleatoriamente en dos grupos de 10 animales cada uno durante el mantenimiento anestésico:

- Grupo F: fentanilo ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).
- Grupo P: Suero salino (mismo ritmo de infusión que grupo F).

Una vez registrado los valores basales y tomado una muestra venosa basal, las ovejas se premedicaron con dexmedetomidina ($4 \mu\text{g}/\text{kg}$) y morfina ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$), evaluándose la calidad de la sedación a los 10 minutos.

La inducción anestésica de las ovejas se realizó con propofol dosis efecto a un ritmo de $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min.}$, registrándose la dosis de propofol y la calidad de inducción. Cinco minutos después de la inducción anestésica, se obtuvo una muestra sanguínea venosa.

El mantenimiento anestésico se realizó con isofluorano vaporizado en O_2 100%. En este momento se procedió a la administración de la INF. C a las ovejas en función del grupo al que se asignaron. El vaporizador se inició al 3% con un flujo de gas fresco de $50 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$ durante los primeros 5 minutos. A continuación, el vaporizador y flujo de gas fresco se redujeron al 1.5% y $20 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$, respectivamente, y a partir de este momento se ajustó cada 10 minutos siempre por el mismo anestesista. La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos, realizando una modificación del rotámetro del vaporizador para obtener un aumento o una disminución del 0.2 % en la $F_{E\text{Iso}}$ en función de si el plano anestésico era considerado ligero o profundo, respectivamente. Si

MATERIAL Y MÉTODOS

no se observaban cambios en el plano anestésico de las ovejas, el rotámetro del vaporizador se modificó para obtener una disminución del 0.2% en la $F_{E}Iso$. Sin embargo, cuando la profundidad anestésica se consideraba ligera, el rotámetro del vaporizador se modificó para conseguir un incremento del 0.2% en la $F_{E}Iso$. Este proceso se repitió hasta que la profundidad anestésica se consideró adecuada. La $F_{E}Iso$ requerida para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

Se cateterizó la arteria femoral para la medición del gasto cardiaco mediante el monitor PiCCO y para la obtención de muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico. El mantenimiento anestésico tuvo una duración de 100 minutos, tras los cuales se retiró la monitorización y se cesó la administración de fármacos y fluidos a los animales.

Los tiempos de recuperación y la calidad de recuperación se evaluaron en ambos grupos.

**5.2.1.3 TERCER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
DEXMEDETOMIDINA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON
SEVOFLUORANO**

En este estudio se utilizaron 20 ovejas (50.4 ± 8.4 kg), realizando dos grupos aleatorios durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano:

- Grupo DEX: dexmedetomidina ($1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) ($n = 9$).
- Grupo P: Suero salino (mismo volumen que grupo F) ($n = 11$).

Una vez registrado los valores basales y tomado una muestra venosa basal, las ovejas se premedicaron con dexmedetomidina ($4 \mu\text{g}/\text{kg}$) y morfina ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$), evaluándose la calidad de la sedación transcurridos 10 minutos de la administración de la premedicación. En este momento se obtuvo una muestra sanguínea venosa postsedación.

La inducción anestésica de las ovejas se realizó con propofol dosis efecto a un ritmo de $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min.}$, registrándose la dosis de propofol y la calidad de inducción. Cinco minutos después de la inducción anestésica, se obtuvo una muestra sanguínea arterial y otra venosa.

Durante el mantenimiento anestésico las ovejas recibieron sevoflurano vaporizado en O_2 100% y una INF. C de dexmedetomidina o salino, en función del grupo al que habían sido asignadas. El vaporizador se inició al 4% con un flujo de gas fresco de $50 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$ durante los primeros 5 minutos. A continuación, el vaporizador y flujo de gas

MATERIAL Y MÉTODOS

fresco se redujeron al 2.5% y 20 ml/kg/min, respectivamente, y a partir de este momento se ajustó cada 10 minutos siempre por el mismo anestésista. La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos, realizando una modificación del rotámetro del vaporizador para obtener un aumento o una disminución del 0.2 % en la F_{ESevo} en función de si se consideraba el plano anestésico ligero o profundo, respectivamente. Si no se observaban cambios en el plano anestésico de las ovejas, el rotámetro del vaporizador se modificó para obtener una disminución del 0.2% en la F_{ESevo} . Sin embargo, cuando la profundidad anestésica se consideraba ligera, el rotámetro del vaporizador se modificó para conseguir un incremento del 0.2% en la F_{ESevo} . Este proceso se repitió hasta que la profundidad anestésica se consideró adecuada. La F_{ESevo} requerido para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

Se cateterizó la arteria pedal derecha para la medición del gasto cardiaco mediante monitor LiDCO y obtener muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico. Además, durante el mantenimiento anestésico, también se obtuvieron muestras sanguíneas venosas de la vena yugular izquierda al mismo tiempo que las arteriales. El mantenimiento anestésico tuvo una duración de 100 minutos, tras los cuales se retiró la monitorización y se cesó la administración de fármacos y fluidos a los animales.

Los tiempos de recuperación y la calidad de recuperación fueron evaluados en ambos grupos.

5.2.1.4 CUARTO ESTUDIO. EFECTOS DEL SEVOFLUORANO E ISOFLUORANO EN PARÁMETROS CARDIORESPIRATORIOS Y RECUPERACIÓN ANESTÉSICA EN OVEJAS

Este estudio se realizó en 21 ovejas (45.8 ± 8.3 kg), realizando dos grupos aleatorios durante el mantenimiento anestésico:

- Grupo Iso: isofluorano ($n = 10$).
- Grupo Sevo: sevofluorano ($n = 11$).

Una vez registrado los valores basales y tomado una muestra venosa basal, las ovejas se premedicaron con dexmedetomidina ($4 \mu\text{g}/\text{kg}$) y morfina ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$). La calidad de la sedación se evaluó transcurridos 10 minutos.

La inducción anestésica de las ovejas se realizó con propofol dosis efecto a un ritmo de $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min.}$, registrándose la dosis de propofol y la calidad de inducción. Se obtuvo una muestra sanguínea venosa 5 minutos después de la inducción anestésica.

El mantenimiento anestésico se realizó con isofluorano o sevofluorano vaporizado en O_2 100%. El vaporizador se inició al 3% para el isofluorano y al 4% para el sevofluorano, con un flujo de gas fresco de $50 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$ durante los primeros 5 minutos, y a partir de este momento se ajustó cada 10 minutos siempre por el mismo anestesista. La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos realizando una modificación del rotámetro del vaporizador para obtener un aumento o una disminución del 0.2 % en la $F_E\text{Gas}$ en función de si se consideraba el plano anestésico ligero o profundo, respectivamente, Si se observaba una respuesta positiva al estímulo quirúrgico, se aumentaba la $F_E\text{Gas}$ un 0.2 %. Si no se observaba una respuesta positiva, se disminuía la $F_E\text{Gas}$ un 0.2 %. Este proceso se repitió hasta que la profundidad

MATERIAL Y MÉTODOS

anestésica se consideró adecuada. La $F_E\text{Gas}$ requerida para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

Se cateterizó la arteria femoral para la medición del GC mediante el monitor PiCCO y para la obtención de muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico hasta el final del procedimiento. El mantenimiento anestésico tuvo una duración de 100 minutos, tras los cuales se retiró la monitorización y se cesó la administración de fármacos y fluidos a los animales.

Los tiempos de recuperación y la calidad de recuperación fueron evaluados en ambos grupos.

5.2.2 VARIABLES ESTUDIADAS

5.2.2.1 PREMEDICACIÓN

5.2.2.1.1 Calidad de sedación

La calidad de la sedación se evaluó mediante una escala visual numérica subjetiva que comprende desde el valor mínimo 0 (pobre) al máximo 10 (excelente) en base a la actividad, reacción al acercamiento, caída de la cabeza, ataxia y presencia de decúbito esternal que presenta el animal. La evaluación se realizó transcurridos diez minutos desde la administración de la premedicación (Kastner et al. 2006b).

Tabla 1. Valoración visual de la calidad de sedación

Grado	Actividad	Reacción al acercamiento	Caída de la cabeza	Ataxia	Decúbito esternal
0	+++	+++	-	-	-
1	++	+++	-	-	-
2	+	+++	-	-	-
3	+	++	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	+	-	-
6	+	+	+	+	-
7	-	+	+	+	-
8	-	+	++	++	-
9	-	-	+++	+++	-
10	-	-	+++	+++	+

5.2.2.2 INDUCCIÓN

5.2.2.2.1 Calidad de inducción

La calidad de inducción se evaluó mediante una escala visual subjetiva de acuerdo a la siguiente escala: 1 = pobre (dificultad a la intubación, excitación o ambos), 2 = regular (reflejos presentes, mediana excitación o ambos), 3 = buena (facilidad a la intubación traqueal con mínimos reflejos y tono mandibular), 4 = excelente (sin signos de excitación, buena relajación muscular, facilidad a intubación) (Ambros et al. 2008).

Tabla 2. Valoración visual de la calidad de inducción anestésica.

grado 1 (Pobre)	Dificultad a intubación, excitación o ambos
grado 2 (Regular)	reflejos presentes, mediana excitación o ambos
grado 3 (Buena)	facilidad a intubación traqueal con mínimos reflejos y tono mandibular
grado 4 (Excelente)	sin signos excitación, buena relajación muscular, facilidad a intubación

5.2.2.2.2 Requerimientos del agente inductor

La inducción anestésica se realizó con el anestésico inductor inyectable seleccionado en función del estudio, administrado de forma intravenosa a través del catéter situado en la vena yugular izquierda a un ritmo de 1 mg/kg/min mediante el uso de un perfusor de infusión de fluidos hasta obtener la pérdida de reflejo palpebral, tono mandibular y reflejo deglutor. La dosis necesaria administrada para conseguir la pérdida de estos reflejos fue registrada.

5.2.2.2.3 *Tiempo de inducción anestésica*

Tiempo en segundos empleado desde el inicio de la administración del agente anestésico inductor hasta el final de su administración.

La inducción anestésica se realizó de forma intravenosa a través del catéter situado en la vena yugular izquierda con el agente inductor inyectable seleccionado en función del estudio, a un ritmo de 1 mg/kg/min mediante el uso de un perfusor de infusión de fluidos hasta obtener la pérdida de reflejo palpebral, tono mandibular y reflejo deglutor.

5.2.2.3 MANTENIMIENTO ANESTÉSICO

5.2.2.3.1 *Variables cardiorrespiratorias y ácido-base*

Las variables estudiadas en los cuatro estudios fueron similares, existiendo sólo diferencias entre los estudios en base al gas anestésico y la INF. C administrada, y al método de determinación del GC.

Las variables cuantitativas que se evaluaron cada 5 minutos durante el mantenimiento anestésico fueron frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura (T^a), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAS) invasivas, fracción inspirada y espirada de dióxido de carbono (F_iCO_2 , F_ECO_2), fracción inspirada y espirada de oxígeno (F_iO_2 , F_EO_2), fracción inspirada y espirada de gases anestésicos (F_iGas , F_EGas), gasto cardíaco (GC), resistencia vascular sistémica (RVS), volumen sistólico (VS) y variación de volumen sistólico (VVS). Además, en los estudios en los que se utilizó el método PiCCO para la evaluación del GC, también se registró la contractilidad de ventrículo izquierdo (dPmx). Los índices de GC, RVS y VS se obtuvieron realizando la división de cada uno de estos parámetros entre el peso corporal

MATERIAL Y MÉTODOS

de la oveja en estudio (IC, IRVS, IVS, respectivamente). La presión venosa central (PVC) sólo se evaluó en el primer y segundo estudio.

Además, en todos los estudios se evaluaron la FC, FR y T^a previo a la administración de la premedicación, tomando estos valores como los basales. Los valores basales de los parámetros evaluados se obtuvieron realizando la media aritmética obtenida de tres mediciones realizadas en un periodo de 10 minutos. La recogida de los datos de los valores basales se realizó en el corral pequeño donde las ovejas se alojaron el día del estudio, para evitar estímulos externos.

Para el estudio del estatus ácido-base, se obtuvieron muestras sanguíneas en diferentes tiempos en todos los estudios con una jeringa de 3ml heparinizada con heparina de litio. Se obtuvo una muestra de sangre venosa en tiempo basal (T_b) en todos los estudios. Además, en el tercer estudio se obtuvo otra muestra sanguínea a los 5 minutos de la premedicación (T_s). Posteriormente, se tomaron muestras sanguíneas venosas tras la inducción anestésica (T_i) en todos los estudios, y en el tercer estudio, que también se obtuvo una muestra sanguínea arterial en este tiempo. A partir de este momento, se tomaron muestras sanguíneas arteriales cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico hasta el final del procedimiento. En el tercer estudio además se obtuvieron muestras sanguíneas venosas de forma simultánea a las muestras sanguíneas arteriales. De estas muestras se evaluaron pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (P_vCO₂) y arterial (P_aCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (P_vO₂) y arterial (P_aO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB). Además, en el cuarto estudio se evaluó la presión parcial de oxígeno arterio/alveolar (P_{a/A} O₂).

5.2.2.3.2 Evaluación de la profundidad anestésica

Durante el mantenimiento anestésico, la $F_{E\text{Gas}}$ requerida se ajustó siempre por el mismo anestesista, en función de la evaluación de signos clínicos del reflejo palpebral, la posición ocular, ausencia de movimiento en respuesta a la estimulación quirúrgica y la ausencia de respuesta autónoma (cambios de frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial). La profundidad anestésica se evaluó cada 10 minutos; si no se observaron cambios, el rotámetro del vaporizador se modificó para obtener una determinada disminución en la $F_{E\text{Gas}}$. Sin embargo, cuando la profundidad anestésica se consideró ligera, el rotámetro del vaporizador se modificó para conseguir un determinado incremento en la $F_{E\text{Gas}}$. El porcentaje que se disminuyó o incrementó la $F_{E\text{Gas}}$ fue diferente en función del gas anestésico empleado en el estudio, previamente descrito. Este proceso se repitió hasta que la profundidad anestésica se consideró adecuada. La $F_{E\text{Gas}}$ requerida para mantener una adecuada profundidad anestésica fue evaluada.

5.2.2.4 RECUPERACIÓN ANESTÉSICA

5.2.2.4.1 Calidad de recuperación anestésica

La calidad de recuperación anestésica se evaluó mediante una escala visual subjetiva de la siguiente forma: 1 = pobre (gran excitación necesitando retención física), 2 = regular (menor excitación sin necesidad de retención física), 3 = buena (recuperación sin problemas con mínima vocalización. Requiere asistencia para el decúbito esternal o para levantarse), 4 = excelente (recuperación sin problemas. Se levanta y camina sin asistencia) (Ambros et al. 2008).

Tabla 3. Valoración visual de la calidad de recuperación anestésica.

grado 1 (Pobre)	gran excitación necesitando retención física
grado 2 (Regular)	menor excitación sin necesidad de retención física
grado 3 (Buena)	recuperación sin problemas con mínima vocalización (requiere asistencia para decúbito esternal o levantarse)
grado 4 (Excelente)	recuperación sin problemas (se levanta y camina sin asistencia)

5.2.2.4.2 Tiempos de recuperación anestésica

En este periodo se evaluaron los tiempos de recuperación transcurridos desde el cierre del vaporizador hasta:

- Primera deglución (Td).
- Primera masticación-extubación (Tme).
- Tiempo en mantener la cabeza elevada durante 5 minutos (Tce).

5.2.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis de los resultados para cada variable se elaboró con el programa informático SPSS para Windows versión 15.0 (SPSSTM Inc. Headquarters, 233 S. Chicago, Illinois, USA).

La normalidad de las variables estudiadas en cada uno de los estudios se comprobó mediante el test Kolmogorov Smirnov, observándose que la distribución de los datos no estaba normalmente distribuida en el primer estudio, aunque en los otros tres siguientes estudios si se observó una distribución normal de los parámetros.

Por ello, en el primer estudio, debido al pequeño número de animales y debido a que los datos no estaban normalmente distribuidos, los datos se consideraron como no paramétricos y los dos grupos fueron analizados como dos muestras independientes y se compararon realizando un test U Mann-Whitney. Con el objetivo de comparar los parámetros durante la anestesia, los datos se agruparon en periodos de 15 minutos y las comparaciones se realizaron entre cada periodo de tiempo para cada una de las variables estudiadas durante el mantenimiento anestésico.

En el segundo, tercer y cuarto estudio, los grupos estudiados dentro de cada uno de los estudios se compararon como dos muestras independientes realizando una prueba t. En estos tres estudios, los parámetros se compararon cada 5 minutos, en lugar de agruparlos en periodos de 15 minutos, entre los grupos de cada estudio durante el mantenimiento anestésico.

Se realizaron comparaciones para detectar diferencias entre ambos grupos de estudio de cada uno de los cuatro estudios para el valor medio de cada variable estudiada durante todo el mantenimiento anestésico (desde que se monitoriza hasta el final del

MATERIAL Y MÉTODOS

mantenimiento anestésico) y en los tiempos de recuperación. Los valores de gases sanguíneos se compararon entre grupos en Tb, Ti y cada 30 minutos durante el mantenimiento anestésico.

Los valores medios de FC, FR, pH, PCO₂, HCO₃⁻ y EB registrados durante el mantenimiento se compararon con Tb en el segundo (basal: muestra venosa vs. mantenimiento: muestra arterial), tercer (basal: muestra venosa vs. mantenimiento: muestra venosa) y cuarto estudio (basal: muestra venosa vs. mantenimiento: muestra arterial). En el primer estudio estos valores fueron comparados entre su valor basal y cada periodo de 15 minutos del mantenimiento anestésico. Además, la FC y la FR se comparó entre el valor basal y tras la inducción anestésica.

El análisis estadístico para la calidad de sedación, inducción y recuperación se realizó mediante el test U Mann-Whitney.

Por otro lado se realizó un ANOVA de una vía para comparar las medias entre Tb, Ts y Ti de las variables evaluadas en el tercer estudio seguido de un post-hoc de Bonferroni cuando las varianzas fueron iguales o Tamhane cuando hubo diferencia en las varianzas.

Los valores se consideraron significativos cuando $P < 0.05$, con un nivel de significación del 95%. Los resultados cuantitativos se muestran como media \pm desviación típica. Las variables no paramétricas y ordinales se expresan como mediana (rango).

6 RESULTADOS

**6.1 PRIMER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
ALFAXALONA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON DESFLUORANO**

Parámetros evaluados en sedación, inducción y recuperación

Las ovejas mostraron una calidad de sedación ligera [1 (1-3)], que permitió una excelente manipulación. De las 12 ovejas incluidas en este estudio, nueve fueron evaluadas con una calidad de grado 1, dos con grado 2 y una con grado 3.

Respecto a la inducción anestésica, las ovejas obtuvieron una calidad de inducción grado 4 (2-4). Diez ovejas se calificaron con un grado 4, una oveja con grado 3 debido al elevado tono mandibular presente durante la intubación y otra oveja con grado 2 debido a la dificultad de visualizar la glotis en el momento de la intubación a causa de la presencia de edema laríngeo. Cinco de las doce ovejas presentaron apnea tras la inducción anestésica.

La dosis requerida de alfaxolona para la inducción anestésica fue de 1.7 mg/kg (1.2-2.6 mg/kg) administrada en 92 segundos (70 - 150 segundos).

No se observó una diferencia significativa en la FC entre Tb y Ti [101 (62-125) vs. 114 (82-135) latidos/min, respectivamente]. Sin embargo, se registró una disminución significativa en la FR en Ti respecto a Tb [35 (18-49) vs. 19 (6-34) respiraciones/min; $P = 0.02$].

La calidad de recuperación anestésica fue similar entre ambos grupos. Todas las ovejas del grupo A se calificaron con grado 3 mientras que en el grupo P cinco ovejas obtuvieron un grado 3 y una un grado 4.

RESULTADOS

Los tiempos de recuperación evaluados fueron significativamente mayores en las ovejas anestesiadas con la INF. C de alfaxolona respecto al grupo P (Tabla 5).

Tabla 4. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol, inducidas con alfaxolona y mantenidas con desflurano y una INF. C de alfaxolona (Grupo A) o sólo con desflurano (Grupo P) durante 150 minutos.

CALIDAD		MEDIANA	RANGO
SEDACIÓN		1	1 - 3
INDUCCIÓN		4	2 - 4
RECUPERACIÓN	Grupo A	3	3
	Grupo P	3	3 - 4

Los datos son expresados como mediana (rango). *Diferencias significativas entre grupos para la calidad de recuperación ($P < 0.05$).

Tabla 5. Tiempos de recuperación (minutos) en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano y una INF. C de alfaxolona (Grupo A) durante 150 minutos.

<i>Tiempos de recuperación</i>	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO P</i>
Primera deglución (Td)	6 (4.5-6.5)	2.2 (2-4) *
Primera masticación-extubación (Tme)	10 (6.3-16)	3 (2.5-5) *
Mantener la cabeza elevada 5 min (Tce)	25.4 (20-30)	9.5 (7-12) *

Los datos son expresados como mediana (rango). *Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$).

Requerimientos de agente anestésico

En las ovejas mantenidas con desflurano y alfaxolona se obtuvo un valor medio de F_{EDes} de 5.4 (1.7-10) % durante todo el procedimiento, siendo de 6.9 (3.7-15.4) % para el grupo P ($P = 0$). Los requerimientos de desflurano fueron un 22% inferior en las ovejas del grupo A, observándose una disminución de los requerimientos de desflurano en este grupo de forma progresiva a lo largo de todo el procedimiento.

Parámetros cardiorrespiratorios

Los valores medios de FC ($P = 0$), dP_{mx} ($P = 0$), IVS ($P = 0$), IC ($P = 0.002$), y PVC ($P = 0.005$) durante todo el procedimiento se mostraron significativamente mayores, y la RVS menor en los animales anestesiados con alfaxolona y desflurano comparado con el grupo que sólo recibió el gas durante el mantenimiento anestésico. Durante la anestesia, la dP_{mx} y el IVS fueron significativamente mayores en el grupo A en cada uno de los periodos de 15 minutos de tiempo evaluados. Cuando la FC se evaluó en los periodos de 15 minutos, se observó que fue significativamente mayor en el grupo A al principio de la anestesia, hasta el minuto 45, y al final, desde el minuto 125 al minuto 150. La FC fue significativamente menor que su valor basal desde el minuto 65 en el grupo P. El IC fue mayor en el grupo A desde el minuto 45 al minuto 75, y desde el minuto 120 al minuto 150. No se observaron diferencias significativas entre grupos en el valor de PVC en ningún periodo estudiado, aunque el valor medio de PVC obtenido de todo el procedimiento fue significativamente mayor en el grupo A ($P=0.005$).

No se encontraron diferencias significativas en las presiones arteriales durante todo el procedimiento, aunque en el grupo A la PAM y PAD fueron estadísticamente

RESULTADOS

inferiores en el periodo 45-60 de anestesia, al igual que la PAS en el periodo 60-75 y las RVS desde el minuto 45 al 75 y entre el minuto 120 al 150. Sin embargo, la VVS fue mayor desde el minuto 45 al 105 en las ovejas anestesiadas con INF. C de alfaxolona.

El valor basal del pH fue significativamente diferente entre los grupos estudiados, aunque no se observaron diferencias significativas para la PaCO₂, el bicarbonato y el EB entre ambos grupos.

Comparando todo el procedimiento anestésico, el valor medio de la FR (P=0.005) y la PaO₂ (P=0.001) fueron significativamente mayores en las ovejas del grupo A, aunque, cuando se comparan los periodos de 15 minutos, la FR sólo fue significativamente mayor desde el minuto 20 al 30 y la PaO₂ sólo desde el minuto 50 al 60. La FR fue significativamente menor que su valor basal en cada uno de los periodos de tiempo estudiados en el grupo P, pero en el grupo A la FR fue significativamente inferior a su valor basal sólo desde el minuto 65 al minuto 90.

Tabla 6. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxalona (Grupo A) durante 150 minutos.

<i>Variables</i>	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO P</i>	<i>Significación</i>
FC (latidos/min)	90 (62-143)	88 (57-129)	$P=0^*$
PAM (mmHg)	71 (46-99)	81 (45-106)	$P=0.17$
PAS (mmHg)	81 (58-121)	94 (56-119)	$P=0.15$
PAD (mmHg)	63 (35-90)	73 (35-96)	$P=0.22$
IC (ml/kg/min)	114 (80-207)	95 (64-148)	$P=0.021^*$
IRVS (dyn/seg/cm/kg)	1190 (650-1728)	1481 (730-2379)	$P=0.002^*$
IVS (ml/kg)	1.3(1.0-2.2)	1.2 (0.9-2)	$P=0^*$
VVS (%)	20 (14-29)	16 (4-26)	$P=0.001^*$
dPmx (mmHg/seg)	350 (250-435)	248 (200-460)	$P=0^*$
PVC (mmHg)	2 (-3-3)	-1 (-3-4)	$P=0.005^*$
FR (respiraciones/min)	23 (7-44)	18 (7-49)	$P=0.005^*$
F _E Des (%)	5.4 (1.7-10)	6.9 (3.7-15.4)	$P=0^*$
pH	7.30 (7.22-7.40)	7.32 (7.21-7.42)	$P=0.09$
PaCO ₂ (mmHg)	51 (44-74)	49 ± (29-68)	$P=0.19$
PaO ₂ (mmHg)	426 (312-444)	345 (137-515)	$P=0.001^*$
HCO ₃ ⁻ (mmol/ L)	27 (13-31)	25 ± (10-34)	$P=0.8$
EB (mmol/ L)	-1.2 (-12.4-3.8)	-0.8 (-12.5-6.9)	$P=0.7$

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), contractilidad (dPmx), presión venosa central (PVC), frecuencia respiratoria (FR) fracción espirada de desflurano (F_EDes), pH, presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [mediana (rango)] durante 150 de anestesia. PAM, PAS, PAD, CI, IRVS, IVS, VVS, dPmx, PVC fueron medidos desde el minute 45 al 150 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$).

Tabla 7. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxalona (Grupo A) durante 150 minutos.

<i>TIEMPO (minutos)</i>		Basal	5-15	20-30	35-45	50-60	65-75	80-90	95-105	110-120	125-135	140-150
FC	<i>A</i>	108 (62-124)	134* (80-143)	111* (88-138)	99 * (84-122)	95 (79-111)	87 (73-105)	84 (77-95)	82 (80-91)	87 (82-129)	89* (81-103)	90* (82-98)
(latidos/min)	<i>P</i>	106 (80-110)	108 (85-127)	95 (74-125)	92 (70-106)	85# (67-109)	88# (67-93)	83# (62-100)	71# (60-107)	78# (57-129)	82# (74-100)	77# (67-89)
PAM	<i>A</i>					55* (46-77)	57 (46-61)	62 (53-70)	74 (62-87)	88 (65-93)	93 (70-99)	96 (67-99)
(mmHg)	<i>P</i>					70 (48-93)	58 (50-89)	68 (45-93)	85 (56-98)	84 (65-106)	83 (74-97)	83 (75-104)
PAS	<i>A</i>					66 (59-81)	64* (58-72)	75 (58-84)	86 (75-100)	102 (79-111)	107 (80-121)	114 (74-116)
(mmHg)	<i>P</i>					88 (56-103)	75 (58-101)	83 (54-103)	97 (62-112)	96 (74-119)	98 (84-115)	98 (86-114)
PAD	<i>A</i>					41* (35-68)	47 (36-57)	55 (43-60)	66 (53-77)	79 (55-85)	83 (59-89)	85 (58-90)
(mmHg)	<i>P</i>					65 (38-87)	49 (40-84)	58 (35-87)	75 (56-91)	76 (62-83)	71 (64-89)	72 (67-96)
IC	<i>A</i>					107* (76-156)	109* (81-166)	98 (84-207)	102 (80-194)	115 (88-196)	119* (87-193)	121* (86-198)
(ml/kg/minuto)	<i>P</i>					78 (64-111)	82 (64-133)	100 (66-123)	95 (64-122)	98 (67-138)	84 (74-148)	84 (66-138)
RVS	<i>A</i>					720* (650-1520)	750* (650-1330)	1120 (650-1640)	1330 (680-1610)	1360 (710-1540)	1380* (740-1640)	1360 (810-1728)
(dyn/seg/cm⁵)	<i>P</i>					1300 (730-2110)	1230 (730-2110)	1300 (780-1730)	1410 (1050-2220)	1495 (740-2340)	1660 (770-2000)	1690 (800-2379)
IVS	<i>A</i>					1.3* (1.0-1.7)	1.3* (1.1-1.8)	1.2* (1.1-2.0)	1.2* (1.0-2.0)	1.2* (1.1-2.2)	1.2* (1.0-1.9)	1.2* (1.1-2.1)
(ml/kg)	<i>P</i>					1.1 (1.0-2.0)	1.1 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.9-2.0)	1.1 (0.9-2.0)	0.9 (0.9-2.0)	1.0 (0.9-2.0)

VVS	A				17*	15*	16*	19*	19	18	20	
					(11-22)	(14-23)	(11-23)	(11-29)	(7-23)	(12-25)	(16-23)	
	P				11	11	12	14	15	19	20	
					(6-20)	(6-20)	(4-19)	(7-26)	(7-21)	(16-21)	(9-26)	
dPmx	A				400*	400*	350*	350*	340*	340*	360*	
					(300-450)	(320-500)	(310-490)	(330-450)	(330-450)	(310-470)	(250-480)	
	P				310	300	290	310	330	270	210	
					(210-350)	(210-460)	(220-450)	(200-350)	(210-450)	(200-350)	(200-360)	
PVC	A				1.5	1.5	1.5	2.5	2	2	1.5	
					(-3-2)	(-3-2)	(-3-2)	(-3-3)	(-3-3)	(-3-3)	(-3-3)	
	P				-2	-2	-1.5	0	0.5	-1	-1	
					(-3-4)	(-3-4)	(-3-4)	(-3-4)	(-3-4)	(-3-4)	(-3-4)	
FR	A	28	25	26*	25	21	19#	19#	21	23	22	21
		(18-44)	(10-42)	(10-43)	(10-40)	(8-35)	(8-32)	(8-31)	(8-34)	(8-39)	(7-29)	(8-26)
	P	30	18#	18#	18#	18#	16#	16#	14#	12#	17#	17#
		(18-49)	(6-33)	(7-42)	(8-44)	(8-42)	(7-40)	(6-45)	(5-45)	(4-46)	(10-42)	(10-43)
F_EDes	A		7.3	6.5	6.9	6.6*	6*	5*	4.3*	3.6*	2.9*	2*
			(6.2-10)	(5-8)	(4.3-8.1)	(4.1-8)	(4.8-7)	(4-5.8)	(3.2-5.5)	(2.6-5)	(2-7.3)	(1.7-6)
	P		6.5	5.5	6.4	7.9	6.7	6.4	10	10.8	7.8	7.9
			(4.4-12.2)	(4.6-8.9)	(4.4-10.5)	(4.3-11.6)	(5.4-11.3)	(4.5-15)	(3.8-12.8)	(3.7-15.4)	(4-11.5)	(4.3-9.5)

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), contractilidad (dPmx), presión venosa central (PVC), frecuencia respiratoria (FR) y fracción espirada de desflorano (F_EDes) [mediana (rango)] en periodos de 15 minutos durante 150 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05). #Diferencia significativa con valor basal.

Tabla 8. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con desflurano (Grupo P) o con desflurano e INF. C de alfaxalona (Grupo A) durante 150 minutos.

<i>TIEMPO (minutos)</i>		Basal	5	30	60	90	120	150
pH	<i>A</i>	7.25* (7.24-7.33)	7.26 (7.25-7.33)	7.28* (7.27-7.29)	7.32# (7.30-7.39)	7.35 (7.23-7.36)	7.39 (7.22-7.40)	7.39 (7.29-7.39)
	<i>P</i>	7.36 (7.26-7.39)	7.24 (7.21-7.37)	7.32 (7.29-7.37)	7.40 (7.33-7.41)	7.36 (7.28-7.42)	7.32 (7.25-7.33)	7.32 (7.29-7.41)
PvCO₂ (mmHg)	<i>A</i>	31 (29-43)	43# (35-56)					
	<i>P</i>	34 (27-43)	48# (31-59)					
PaCO₂ (mmHg)	<i>A</i>			54# (51-70)	51# (51-57)	53# (52-74)	47# (44-69)	45# (45-60)
	<i>P</i>			47# (34-63)	53# (34-56)	46# (36-57)	63# (29-68)	41 (30-54)
PvO₂ (mmHg)	<i>A</i>	69 (63-111)	86 (71-116)					
	<i>P</i>	65 (59-83)	101 (68-133)					
PaO₂ (mmHg)	<i>A</i>			401 (312-444)	430* (395-433)	432 (424-440)	414 (410-434)	436 (436-438)
	<i>P</i>			348 (307-515)	339 (301-345)	360 (237-460)	350 (247-443)	335 (297-454)
HCO₃⁻ (mmol/ L)	<i>A</i>	15 (13-17)	18 (18-24)	25# (23-28)	28# (26-30)	29# (29-31)	27# (27-30)	27*# (27-28)
	<i>P</i>	18 (10-25)	24 (13-28)	28 (16-33)	30# (21-34)	28 (17-31)	27 (16-32)	20 (19-27)
EB (mmol/ L)	<i>A</i>	-9 (-12.4-3.8)	-6.6 (-8-3.1)	-2.1# (-4.1-3.8)	0.1# (-1.3-3.8)	1.9# (-2.7-3.1)	0.9# (-1.5-3.7)	1.5# (-0.1-1.5)
	<i>P</i>	-5.6 (-12.4-1.1)	-3.5 (-12.5-3.5)	0.6 (8-9.4-5.6)	3.2# (-2.8-6.9)	1.8 (-9.6-4.1)	-1.6 (-9.1-3.9)	-4.7(-7.1-0.4)

pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [mediana (rango)] durante 150 de anestesia. Los valores basales y a los 5 minutos de anestesia son venosos y los valores tomados en los demás tiempos son arteriales. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05). #Diferencia significativa con valor basal.

**6.2 SEGUNDO ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
FENTANILO EN OVEJAS ANESTESIADAS CON ISOFLUORANO**

Parámetros evaluados en sedación, inducción y recuperación

Las ovejas incluidas en este estudio presentaron una calidad de sedación ligera [1 (0-3)] aunque presentaron una excelente manipulación a los diez minutos de la premedicación. De las 20 ovejas incluidas en este estudio, siete fueron evaluadas con una calidad de grado 0, otras siete de grado 1 y tres de grado 2 y grado 3.

Con respecto a la inducción anestésica, todas las ovejas se calificaron con una calidad de inducción excelente 4 (4). Sólo una oveja de las 20 incluidas en este estudio presentó apnea tras la inducción anestésica.

La dosis requerida de propofol para la inducción anestésica fue de 4.7 ± 2.4 mg/kg administrado en 256 ± 84 segundos.

No se observó una diferencia significativa en la FC entre Tb y Ti (80 ± 17 vs. 118 ± 50 latidos/min, respectivamente). Sin embargo, se registró una disminución significativa en la FR en Ti respecto a Tb (37 ± 14 vs. 21 ± 8 respiraciones/min; $P = 0$).

La calidad de recuperación anestésica fue estadísticamente similar entre ambos grupos, presentando un grado 3 (1-4) en los dos grupos. En el grupo F, tres animales se evaluaron con un grado 1, otros tres con un grado 2, cuatro con un grado 3 y dos con un grado 4. En el grupo P, sólo una oveja obtuvo un grado 1 y otra un grado 2, seis obtuvieron un grado 3 y dos un grado 4.

RESULTADOS

Los tiempos registrados hasta la primera deglución y primera masticación-extubación fueron más prolongados en las ovejas que recibieron fentanilo, aunque no estadísticamente diferentes entre grupos. El tiempo que tardaron los animales en mantener la cabeza elevada durante 5 minutos fue menor en las ovejas anestesiadas con fentanilo e isoflurano, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tiempos evaluados ($P < 0.05$).

Tabla 9. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con isoflurano y una INF. C de fentanilo (Grupo F) o sólo con isoflurano (Grupo P) durante 100 minutos.

CALIDAD		MEDIANA	RANGO
SEDACIÓN		1	0 - 3
INDUCCIÓN		4	4
RECUPERACIÓN	Grupo F	3	1 - 4
	Grupo P	3	1 - 4

Los datos son expresados como mediana (rango). *Diferencias significativas entre grupos para la calidad de recuperación ($P < 0.05$).

Tabla 10. Tiempos de recuperación (minutos) en ovejas anestesiadas con isofluorano (Grupo P) o con isofluorano y una INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

<i>Tiempos de recuperación</i>	<i>GRUPO F</i>	<i>GRUPO P</i>
Primera deglución (Td)	7.1 ± 8.8	5.9 ± 3.5
Primera masticación-extubación (Tme)	12.2 ± 10.9	8.5 ± 3.6
Mantener la cabeza elevada 5 min (Tce)	34.1 ± 20.9	37.5 ± 12.3

Los datos son expresados como media ± SD.*Diferencias significativas entre grupos (P<0.05).

Requerimientos de agente anestésico

En las ovejas mantenidas con isofluorano y fentanilo se obtuvo un valor medio de F_EIso de 1.06 ± 0.28 % durante todo el procedimiento, siendo de 1.37 ± 0.57 % para el grupo P (P = 0). Los requerimientos de isofluorano fueron un 22.6 % inferior en las ovejas del grupo F, disminuyendo los requerimientos de isofluorano de forma progresiva a lo largo de todo el procedimiento para el grupo F.

Parámetros cardiorrespiratorios

El IC fue el único parámetro cardiovascular significativamente diferente entre los grupos comparados. El IC fue inferior (90 ± 15 vs. 102 ± 35 ml/kg/min) en animales anestesiados con fentanilo e isofluorano (P = 0.012), aunque no se observaron diferencias significativas entre grupos cuando se compararon cada 5 minutos.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas entre grupos para los parámetros dPmx, PVC, IVS, PAM, PAS, PAD, VVS o IRVS.

La FR fue significativamente inferior (19 ± 7 vs. 23 ± 7 respiraciones/min) en el grupo F ($P = 0$). Durante la anestesia, cuando los parámetros se compararon cada 5 minutos, la FR en el grupo F fue significativamente menor que en el grupo P desde el minuto 65 al 80.

La PaO₂ aumentó progresivamente a lo largo de la anestesia en ambos grupos, no observándose diferencias significativas entre ellos. Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos para pH, PaCO₂, bicarbonato ni EB.

Tabla 11. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con isofluorano (Grupo P) o con isofluorano e INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

<i>Variables</i>	<i>GRUPO F</i>	<i>GRUPO P</i>	<i>Significación</i>
FC (latidos/min)	87 ± 28	87 ± 16	P=0.746
PAM (mmHg)	68 ± 12	67 ± 19	P=0.602
PAS (mmHg)	80 ± 12	78 ± 19	P=0.454
PAD (mmHg)	59 ± 11	59 ± 18	P=0.989
IC (ml/kg/min)	90 ± 15	102 ± 35	P=0.012*
IRVS (dyn/seg/cm/kg)	38.88 ± 13.91	37.09 ± 21.7	P=0.56
IVS (ml/kg)	1.18 ± 0.33	1.29 ± 0.43	P=0.095
VVS (%)	19 ± 4	18 ± 5	P=0.39
Pmx (mmHg/seg)	335 ± 85	350 ± 78	P=0.279
PVC (mmHg)	2 ± 3	3 ± 4	P=0.327
FR (respiraciones/min)	19 ± 7	23 ± 7	P=0*
F _E Iso (%)	1.06 ± 0.28	1.37 ± 0.57	P=0*
pH	7.24 ± 0.06	7.26 ± 0.08	P=0.208
PaCO ₂ (mmHg)	66 ± 10	64 ± 7	P=0.337
PaO ₂ (mmHg)	275 ± 112	248 ± 80	P=0.281
HCO ₃ ⁻ (mmol/ L)	27 ± 4	29 ± 4	P=0.233
EB (mmol/ L)	-1.5 ± 4.1	-0.1 ± 4.7	P=0.22

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), contractilidad (dPmx), presión venosa central (PVC), frecuencia respiratoria (FR) fracción espirada de isofluorano (F_EIso), pH, presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 minutos de anestesia. PAM, PAS, PAD fueron medidos desde el minuto 15 al 100 de anestesia. IC, IRVS, IVS, VVS, dPmx y PVC fueron medidos desde el minute 45 al 100 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

Tabla 12. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano e INF. C de fentanilo (GrupoF) durante 100 minutos.

<i>TIEMPO</i> (min)	Basal	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
FC F (latidos/min)	83 ±21	108 ±64	112 ±34	106 ±25	104 ±25	107* ±25	95 ±26	92 ±27	91 ±27	97 ±23	83 ±23	87 ±27	83 ±25	79 ±22	76 ±17	74 ±20	71 ±22	72 ±23	67 ±19	63 ±24	53* ±10
FC P (latidos/min)	77 ±14	127 ±44	103 ±25	92 ±13	88 ±14	86 ±15	89 ±15	86 ±14	88 ±15	87 ±13	86 ±12	86 ±11	86 ±12	87 ±11	86 ±12	85 ±17	83 ±10	80 ±9	77 ±8	88 ±21	89 ±19
PAM F (mmHg)				65 ±6 ±7	60 ±7	56 ±8	59 ±6	64* ±8	64 ±8	65 ±9	68 ±11	68 ±11	69 ±10	70 ±11	71 ±13	71 ±12	72 ±13	73 ±15	74 ±16	72 ±13	75 ±15
PAM P (mmHg)				56 ±26	52 ±17	60 ±20	55 ±17	50 ±5	54 ±23	54 ±23	59 ±22	66 ±21	67 ±18	69 ±19	68 ±18	73 ±13	70 ±9	80 ±12	83 ±13	84 ±20	84 ±22
PAS F (mmHg)				78 ±10	68 ±7	67 ±7	71 ±9	76 ±10	75 ±8	75 ±10	78 ±11	78 ±9	81 ±11	83 ±12	83 ±12	83 ±13	85 ±11	87 ±16	88 ±16	84 ±14	90 ±14
PAS P (mmHg)				66 ±22	64 ±16	70 ±16	67 ±17	67 ±8	67 ±21	69 ±26	72 ±24	78 ±22	78 ±19	80 ±20	78 ±19	83 ±13	80 ±9	89 ±15	94 ±15	95 ±21	95 ±24
PAD F (mmHg)				52 ±4 ±4	48 ±4	47 ±9	51 ±5	54* ±8	56 ±9	57 ±8	60 ±11	60 ±11	60 ±11	61 ±10	62 ±13	62 ±12	63 ±13	64 ±15	64 ±16	62 ±11	64 ±16
PAD P (mmHg)				49 ±33	45 ±16	53 ±22	48 ±17	43 ±7	45 ±23	44 ±22	50 ±19	58 ±19	59 ±17	60 ±17	59 ±17	65 ±13	63 ±12	71 ±12	74 ±12	75 ±19	76 ±21
IC F (ml/kg/min)										91 ±3	87 ±3	85 ±3	85 ±3	85 ±15	89 ±17	91 ±18	91 ±17	91 ±17	95 ±19	92 ±19	
IC P (ml/kg/min)										90 ±21	124 ±58	114 ±43	110 ±44	109 ±37	106 ±37	95 ±26	94 ±28	94 ±32	93 ±36	87 ±42	
IRVS F (dyn/seg/cm ⁵ /kg)										35.25 ±11	36.63 ±8.8	38.60 ±10	40.85 ±17	41.59 ±16.8	39.58 ±15.9	32.23 ±16.4	40.83 ±18.1	37.73 ±12.4	36.75 ±14	40.70 ±15.2	
IRVS P (dyn/seg/cm ⁵ /kg)										26.56 ±7.92	23.83 ±12.6	28.18 ±12	30.47 ±13.1	32.19 ±13.9	33.47 ±13.7	39.67 ±17.3	39.97 ±17.9	47.64 ±26.2	36.69 ±11.9	62.36 ±50.1	

IVS (ml/kg)	F											0.92* ±0.24	0.88* ±0.27	0.90 ±0.30	1.13 ±0.44	1.16 ±0.32	1.22 ±0.35	1.23 ±0.29	1.18 ±0.34	1.31 ±0.33	1.35 ±0.24	1.28 ±0.16
IVS (ml/kg)	P											1.55 ±0.02	1.72 ±0.41	1.44 ±0.50	1.43 ±0.47	1.28 ±0.40	1.29 ±0.44	1.23 ±0.43	1.21 ±0.42	1.19 ±0.44	1.23 ±0.50	1.11 ±0.51
VVS (%)	F												19 ±6	21 ±3	22 ±4	19 ±5	18 ±5	19 ±4	18 ±5	20 ±4	19 ±5	17 ±3
VVS (%)	P												15 ±8	15 ±7	21 ±3	20 ±6	17 ±7	16 ±4	20 ±3	20 ±4	19 ±3	20 ±5
dPmx (mmHg/seg)	F											390 ±26	337 ±54	325 ±99	290 ±71	357 ±90	327 ±77	329 ±89	322 ±97	313 ±83	313 ±97	362 ±99
dPmx (mmHg/seg)	P											575 ±205	437 ±60	382 ±60	350 ±66	333 ±47	333 ±49	324 ±47	323 ±76	320 ±55	347 ±48	343 ±55
PVC (mmHg)	F											3 ±4	2.5 ±5	2 ±6	2 ±3	2 ±3	1.5 ±3	2 ±3	1.5 ±3	2 ±3	2 ±4	1 ±4
PVC (mmHg)	P											1.5 ±2	4 ±3.5	2 ±4	2 ±3	2 ±4	3 ±4	2 ±1	3 ±3.5	4 ±4	4 ±4	3 ±4
FR (respiraciones/min)	F	44 ±14	21 ±7	18 ±5	19 ±7	19 ±8	21 ±8	23 ±9	23 ±9	23 ±10	17 ±7	18 ±5	19 ±6	18 ±5	17* ±4	17* ±4	17* ±4	17* ±4	18 ±3	17 ±4	17 ±2	18 ±2
FR (respiraciones/min)	P	31 ±11	22 ±9	22 ±7	23 ±8	24 ±8	25 ±6	23 ±9	21 ±10	21 ±10	23 ±7	23 ±8	22 ±8	23 ±7	23 ±7	23 ±7	24 ±6	24 ±8	23 ±6	19 ±7	18 ±3	17 ±4
F_EIso (%)	F		1.4 ±0.2	1.5 ±0.2	1.3 ±0.1	1.2 ±0.1	1.1* ±0.1	1.1* ±0.1	1.1* ±0.2	1.0 ±0.2	1.0 ±0.2	1.0 ±0.1	0.9 ±0.1	0.9* ±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.3	1.0 ±0.3	1.1 ±0.4	0.9 ±0.3	0.9 ±0.3	0.7 ±0.1
F_EIso (%)	P		1.4 ±0.5	1.5 ±0.3	1.5 ±0.4	1.4 ±0.3	1.4 ±0.3	1.3 ±0.3	1.6 ±0.7	1.6 ±0.7	1.5 ±0.7	1.5 ±0.7	1.4 ±0.6	1.4 ±0.5	1.3 ±0.5	1.2 ±0.6	1.1 ±0.4	1.2 ±0.4	1.1 ±0.3	1.0 ±0.3	1.1 ±0.3	1.0 ±0.4

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), contractilidad (dPmx), presión venosa central (PVC), frecuencia respiratoria (FR) y fracción espirada de isofluorano (F_EIso) [media ± SD] cada 5 minutos durante 100 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

RESULTADOS

Tabla 13. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con isoflurano (Grupo P) o con isoflurano e INF. C de fentanilo (Grupo F) durante 100 minutos.

<i>TIEMPO minutos</i>		Basal	5	30	60	90
pH	F	7.35 ±0.49	7.16* ±0.05	7.23 ±0.06	7.25 ±0.05	7.26 ±0.06
	P	7.37 ±0.06	7.26 ± 0.03	7.27 ± 0.04	7.25 ±0.09	7.27 ±0.07
PvCO₂ (mmHg)	F	45 ±1	62 ±17			
	P	44 ±5	64 ±9			
PaCO₂ (mmHg)	F			65 ±11	67 ±10	67 ±12
	P			66 ±10	63 ±6	62 ±5
PvO₂ (mmHg)	F	49 ±6	146 ±102			
	P	47 ±8	81 ±22			
PaO₂ (mmHg)	F			274 ±102	293 ±104	272 ±128
	P			238 ±110	256 ±62	261 ±45
HCO₃⁻ (mmol/ L)	F	23 ±4	22 ±5	26 ±5	29 ±3	30 ±4
	P	24 ±5	27 ±5	29 ±3	29 ±4	28 ±5
EB (mmol/ L)	F	-3.5 ±4.6	-7.6* ±5.4	-2.2 ±4.6	-0.4 ±2.9	0.4 ±3.1
	P	-0.7 ±5.3	-1.2 ±4.6	0.9 ±2.7	-0.4 ±4.7	-0.3 ±5.3

pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 de anestesia. Los valores basales y a los 5 minutos de anestesia son venosos y los valores tomados en los demás tiempos son arteriales. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

**6.3 TERCER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
DEXMEDETOMIDINA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON
SEVOFLUORANO**

Parámetros evaluados en sedación, inducción y recuperación

Las ovejas incluidas en este estudio presentaron una calidad de sedación ligera [4 (0-4)], permitiendo una excelente manipulación diez minutos después de la premedicación. De las 20 ovejas incluidas en este estudio, dos se evaluaron con una calidad de grado 0, otras dos grado 1 y grado 2, once de grado 4 y tres no se evaluaron.

Las ovejas obtuvieron una calidad de inducción anestésica con un grado 4 (2-4), presentando doce ovejas un grado 4, cinco un grado 3 debido a un elevado tono mandibular en el momento de la intubación, y tres ovejas un grado 2 debido a presencia de reflejos en el momento de la intubación. Sólo una oveja de las 20 incluidas en este estudio presentó apnea tras la inducción anestésica.

La dosis requerida de propofol para la inducción anestésica fue de 3.1 ± 1.4 mg/kg en un tiempo de administración de 180 ± 61 segundos.

La FC presentó un incremento significativo en T_i respecto a T_b (81 ± 23 vs. 106 ± 22 latidos/min; $p = 0.01$). Sin embargo, se registró una disminución significativa en la FR en T_i respecto a T_b (37 ± 13 vs. 20 ± 8 respiraciones/min; $P = 0$).

Durante la recuperación, el T_d y T_{ce} fueron más prolongados, pero el T_{me} fue menor en las ovejas anestesiadas sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina, aunque no

RESULTADOS

se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tiempos evaluados.

La calidad de recuperación fue estadísticamente similar entre ambos grupos, presentando un grado 4 (3-4) en ambos grupos. En el grupo DEX, sólo un animal se evaluó con un grado 3 y ocho con un grado 4. Similares resultados se observaron en el grupo P, donde una oveja también fue evaluada con un grado 3 y diez ovejas con un grado 4.

Tabla 14. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) o sólo con sevoflurano (Grupo P) durante 100 minutos.

CALIDAD		MEDIANA	RANGO
SEDACIÓN		4	0 - 4
INDUCCIÓN		4	2 - 4
RECUPERACIÓN	Grupo DEX	4	3 - 4
	Grupo P	4	3 - 4

Los datos son expresados como mediana (rango). *Diferencias significativas entre grupos para la calidad de recuperación ($P < 0.05$).

Tabla 15. Tiempos de recuperación en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

<i>Tiempos de recuperación</i>	<i>GRUPO DEX</i>	<i>GRUPO P</i>
Primera deglución (Td)	4 ± 2.5	3.5 ± 2.5
Primera masticación-extubación (Tme)	4.3 ± 2.7	4.7 ± 2.2
Mantener la cabeza elevada 5 min (Tce)	25.1 ± 12.4	22.7 ± 7

Los datos son expresados como media ± SD. *Diferencias significativas entre grupos (P<0.05).

Requerimientos de agente anestésico

No se observaron diferencias significativas para el valor medio de F_ESevo durante todo el procedimiento entre el grupo DEX y el grupo P (2.44 ± 0.84 % vs. 2.37 ± 0.71 %, respectivamente; P = 0.418).

Parámetros cardiorrespiratorios

Los valores de la PvO₂ y la PvCO₂ aumentaron significativamente (P < 0.05) en Ti respecto a Tb y Ts. PvO₂ fue 43 ± 7, 46 ± 7 y 78 ± 17 mmHg, y PvCO₂ fue 40 ± 7, 41 ± 6 y 57 ± 8 mmHg en Tb, Ts y Ti, respectivamente. Consecuentemente, el pH fue inferior en Ti comparado con Tb y Ts (P < 0.05).

El valor medio de FC, PAM, PAS, PAD e IC durante todo el procedimiento fue significativamente inferior (P = 0), y VVS fue significativamente mayor (P = 0.027) en los animales anestesiados con dexmedetomidina y sevoflurano. La FC aumentó

RESULTADOS

durante el mantenimiento anestésico en ambos grupos comparado con su valor basal, pero este incremento sólo fue significativo para el grupo P ($P = 0.001$).

Durante todo el periodo de anestesia, el valor medio de FR y PaO_2 fue mayor en las ovejas del grupo DEX, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para estas variables. No se registraron valores que indicasen hipoxemia en ningún momento de la anestesia en ninguno de los grupos. No se observaron diferencias significativas para los parámetros PaCO_2 , pH, bicarbonato o EB entre ambos grupos. Se observó una disminución significativa en la FR y pH venoso y un incremento en la PvCO_2 durante el mantenimiento anestésico en ambos grupos cuando se compararon con sus respectivos valores basales ($P < 0.05$).

Tabla 16. Valores venosos de pH y gases sanguíneos en tiempo basal (Tb), 5 minutos tras la sedación con dexmedetomidina y morfina (Ts) y 5 minutos tras la inducción anestésica con propofol (Ti)

<i>Variables</i>	<i>Tb</i>	<i>Ts</i>	<i>Ti</i>
pH	$7.36 \pm 0.04^{\S}$	$7.37 \pm 0.06^{\S}$	$7.26 \pm 0.07^{\dagger\delta}$
PvCO_2 (mmHg)	$40 \pm 4^{\S}$	$41 \pm 6^{\S}$	$57 \pm 8^{\dagger\delta}$
PvO_2 (mmHg)	$43 \pm 7^{\S}$	$46 \pm 7^{\S}$	$78 \pm 17^{\dagger\delta}$
HCO_3^- (mmol/ L)	22 ± 4	23 ± 5	25 ± 4
EB (mmol/ L)	-2.5 ± 3.5	-1.8 ± 5.1	-2.5 ± 5.1

pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO_2), presión parcial de oxígeno venosa (PvO_2), bicarbonato (HCO_3^-) y exceso de bases (EB) [media \pm SD] en tiempo basal (Tb), 5 minutos tras la sedación (Ts) y 5 minutos tras la inducción (Ti). \dagger Diferencias significativas con basal ($P < 0.05$). δ Diferencias significativas con sedación ($P < 0.05$). \S Diferencias significativas con inducción ($P < 0.05$).

Tabla 17. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

<i>Variables</i>	<i>GRUPO DEX</i>	<i>GRUPO P</i>	<i>Significación</i>
FC (latidos/min)	84 ± 24	102 ± 20	P=0*
PAM (mmHg)	65 ± 13	77 ± 14	P=0*
PAS (mmHg)	84 ± 14	95 ± 17	P=0*
PAD (mmHg)	54 ± 13	66 ± 13	P=0*
IC (ml/kg/min)	118 ± 3	150 ± 3	P=0*
IRVS (dyn/seg/cm/kg)	21.45 ± 7.1	22 ± 8.7	P=0.756
IVS (ml/kg)	1.39 ± 0.28	1.46 ± 0.21	P=0.086
VVS (%)	39 ± 14	32 ± 12	P=0.027*
FR (respiraciones/min)	25 ± 9	23 ± 8	P=0.257
F _E Sevo (%)	2.44 ± 0.84	2.37 ± 0.71	P=0.418
pH	7.29 ± 0.05	7.26 ± 0.13	P=0.149
PvCO ₂ (mmHg)	63 ± 13	69 ± 22	P=0.207
PaCO ₂ (mmHg)	61 ± 13	68 ± 27	P=0.247
PvO ₂ (mmHg)	97 ± 28	115 ± 31	P=0.138
PaO ₂ (mmHg)	376 ± 89	368 ± 125	P=0.777
HCO ₃ ⁻ (mmol/ L)	29 ± 5	28 ± 5	P=0.691
EB (mmol/ L)	1.2 ± 3.9	-0.4 ± 5.5	P=0.223

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), frecuencia respiratoria (FR), fracción espirada de sevoflurano (F_ESevo), pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 minutos de anestesia. PAM, PAS, PAD fueron medidos desde el minuto 15 al 100 de anestesia. IC, IRVS, IVS y VVS fueron medidos desde el minuto 45 al 100 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

RESULTADOS

Tabla 18. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX) durante 100 minutos.

<i>TIEMPO</i> (min)	Basal	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
FC DEX (latidos/min)	79 ±23	99 ±38	99 ±35	96 ±33	101± 32	94 ±30	82 ±32	84 ±20	82 ±17	83* ±17	82* ±17	81* ±16	78* ±12	78* ±16	76* ±14	79* ±19	80* ±17	77* ±16	77 ±15	76 ±16	71* ±20
FC P (latidos/min)	82 ±24	115 ±25	118 ±23	118 ±18	109 ±20	110 ±22	101 ±21	103 ±23	103 ±25	103 ±23	105 ±21	100 ±22	99 ±20	100 ±20	102 ±24	105 ±19	111 ±20	101 ±15	95 ±9	97 ±11	96 ±10
PAM DEX (mmHg)				68 ±12	65 ±9	64 ±19	66 ±9	66 ±11	60* ±12	60 ±12	60 ±14	60* ±12	65* ±13	62* ±14	62* ±16	63* ±15	59* ±14	60 ±17	62 ±16	68 ±11	72 ±12
PAM P (mmHg)				70 ±12	65 ±14	64 ±14	71 ±12	69 ±16	75 ±15	70 ±18	71 ±15	76 ±13	82 ±12	79 ±16	87 ±11	84 ±14	84 ±16	84 ±20	78 ±17	79 ±18	80 ±18
PAS DEX (mmHg)				87 ±16	86 ±9	86 ±8	87 ±12	86 ±11	79* ±11	78 ±15	79 ±14	80* ±13	83* ±14	81* ±14	82* ±17	82* ±18	81 ±17	82 ±19	86 ±19	92 ±13	93 ±11
PAS P (mmHg)				88 ±14	81 ±19	79 ±11	87 ±11	87 ±14	93 ±14	84 ±25	87 ±13	92 ±11	99 ±13	97 ±19	105 ±15	103 ±17	102 ±20	102 ±26	94 ±24	96 ±25	99 ±25
PAD DEX (mmHg)				58 ±12	56 ±9	53 ±10	56 ±8	56 ±11	50 ±11	50 ±11	49 ±13	50* ±12	54* ±12	52* ±14	50* ±15	54* ±13	47* ±12	50* ±15	52 ±15	58 ±10	59 ±9
PAD P (mmHg)				60 ±10	52 ±13	55 ±14	62 ±12	58 ±15	62 ±15	60 ±16	61 ±15	65 ±13	69 ±10	68 ±14	75 ±8	73 ±11	71 ±14	73 ±15	69 ±14	69 ±15	71 ±16
IC DEX (ml/kg/min)									134 ±25	132 ±26	130 ±28	134 ±36	127 ±26	98 ±35	99 ±36	103* ±31	108 ±26	118 ±34	117 ±36	120 ±39	121 ±27
IC P (ml/kg/min)									154 ±14	148 ±14	161 ±25	149 ±22	147 ±19	141 ±29	155 ±48	152 ±27	169 ±47	167 ±44	147 ±23	148 ±28	150 ±30
IRVS DEX (dyn/seg/cm ⁵ /kg)									15.41 ±4.03	15.68 ±2.73	14.61 ±4.45	14.14 ±5.27	15.65 ±5.14	30.71 ±12.4	29.49 ±13.3	24.93 ±11.8	19.7 ±9.96	21.28 ±8.8	21.58 ±8.34	22.48 ±7.62	29.25 ±10.6
IRVS P (dyn/seg/cm ⁵ /kg)									25.5 ±11.7	28.21 ±12.1	21.25 ±9.93	21.66 ±9.12	20.5 ±8.24	21.58 ±9.23	23.71 ±9.73	26.21 ±11.8	22.32 ±8.62	21.86 ±6.85	21.96 ±9.17	21.3 ±8.76	21.84 ±8.52

IVS DEX (ml/kg)									1.48 ±0.34	1.52 ±0.26	1.4 ±0.17	1.48 ±0.18	1.45 ±0.14	1.29 ±0.26	1.32 ±0.21	1.21 ±0.24	1.3 ±0.16	1.37 ±0.23	1.4 ±0.2	1.31 ±0.38	1.71 ±0.86
IVS P (ml/kg)									1.57 ±0.48	1.52 ±0.35	1.26 ±0.47	1.45 ±0.08	1.43 ±0.12	1.5 ±0.23	1.48 ±0.14	1.41 ±0.19	1.48 ±0.17	1.61 ±0.2	1.53 ±0.21	1.6 ±0.21	1.43 ±0.39
VVS DEX (%)									42 ±16	47 ±13	37 ±15	37 ±10	36 ±14	41 ±17	36 ±13	37 ±13	39 ±13		39 ±14	38 ±13	34 ±12
VVS P (%)									29 ±3	36 ±6	30 ±8	27 ±12	27 ±19	31 ±13	30 ±8	31 ±10	29 ±17		36 ±13	49 ±14	39 ±16
FR DEX (respiraciones/min)	37 ±6	20 ±8	21 ±8	22 ±9	23 ±10	23 ±10	23 ±9	24 ±10	25 ±10	25 ±9	24 ±9	25 ±9	25 ±8	27 ±8	27 ±8	23 ±8	25 ±10	21 ±8	25 ±10	25 ±9	25 ±7
FR P (respiraciones/min)	37 ±8	22 ±7	20 ±7	22 ±7	25 ±7	28 ±11	25 ±8	23 ±10	23 ±10	21 ±7	22 ±6	25 ±9	23 ±7	24 ±10	23 ±8	21 ±8	23 ±9	19 ±5	20 ±6	19 ±5	21 ±6
F_ESevo DEX (%)		2 ±0.2	2* ±0.3	2.1 ±0.1	2 ±0.4	2.1 ±0.5	2.2 ±0.4	2.2 ±0.5	2.3 ±0.6	2.3 ±0.6	2.4 ±0.7	2.4 ±0.7	2.5 ±0.8	3 ±0.8	3 ±0.9	2.9 ±0.9	2.9 ±1.0	2.9 ±0.9	2.7 ±0.9	2.7 ±0.8	2.6 ±0.8
F_ESev P (%)		2.3 ±0.7	2.4 ±0.4	2.4 ±0.6	2.2 ±0.5	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.4 ±0.8	2.5 ±0.8	2.6 ±0.9	2.6 ±0.9	2.4 ±0.6	2.8 ±0.8	2.4 ±0.9	2.1 ±0.8	2.2 ±0.7	2.2 ±0.6

Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardíaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), frecuencia respiratoria (FR) y fracción espirada de sevoflurano (F_ESevo) [media ± SD] cada 5 minutos durante 100 de anestesia. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

RESULTADOS

Tabla 19. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo P) o con sevoflurano e INF. C de dexmedetomidina (Grupo DEX).

<i>TIEMPO minutos</i>		Tb	Ts	Ti	T30	T60	T90
pH	DEX	7.37 ±0.3	7.38 ±0.05	7.31 ±0.05	7.31 ±0.04	7.30 ±0.07	7.28 ±0.06
	P	7.36 ±0.05	7.36 ±0.07	7.23 ± 0.1	7.25 ±0.1	7.21 ±0.14	7.21 ±0.21
PvCO₂ (mmHg)	DEX	40 ±5	42 ±8	56 ±10	61 ±10	64 ±12	73 ±16
	P	40 ±4	40 ±3	60 ±5	57 ±11	75 ±22	95 ±53
PaCO₂ (mmHg)	DEX			59 ±7	57 ±9	61 ±14	69 ±17
	P			59 ±9	61 ±9	79 ±20	88 ±28
PvO₂ (mmHg)	DEX	40 ±5	45 ±6	77 ±20	101 ±30	100 ±24	117 ±46
	P	46 ±8	47 ±7	85 ±24	115 ±50	114 ±41	115 ±66
PaO₂ (mmHg)	DEX			358 ±130	391 ±86	383 ±87	361 ±77
	P			297 ±85	352 ±91	317 ±95	409 ±89
HCO₃⁻ (mmol/ L)	DEX	22 ±3	23 ±6	27 ±5	28 ±5	29 ±5	31 ±5
	P	22 ±5	22 ±4	22 ±1	26 ±3	30 ±6	31 ±4
EB (mmol/ L)	DEX	-2.2 ±3	0 ±5.8	0.2* ±5.3	0.9 ±4.4	1.3 ±3.6	2.2 ±3.3
	P	-2.5 ±3.6	-2.7 ±4.5	-6.4 ±1.5	-2.6 ±4.8	-0.1 ±6.1	0.6 ±5.6

pH, presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 de anestesia. Los valores basales (Tb), a los 10 minutos de la premedicación (Ts) y a los 5 minutos de la inducción anestésica (Ti) son venosos y los valores tomados en los demás tiempos son arteriales. *Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

6.4 CUARTO ESTUDIO. EFECTOS DEL SEVOFLUORANO E ISOFLUORANO EN PARÁMETROS CARDIORRESPIRATORIOS Y RECUPERACIÓN ANESTÉSICA EN OVEJAS

Parámetros evaluados en sedación, inducción y recuperación

Las ovejas incluidas en este estudio presentaron una ligera calidad sedación, aunque permitiendo una excelente manipulación. La calidad de sedación fue variable, con una mediana de 4 (0-4) diez minutos tras la premedicación. Cuatro ovejas presentaron un grado 0 y otras cuatro grado 1, tres presentaron un grado 2 y otras tres grado 3, y cinco un grado 4. Dos ovejas no fueron evaluadas.

La calidad de inducción anestésica fue 4 (2 – 4), con dieciséis ovejas evaluadas con un grado 4, tres con un grado 3 debido a un elevado tono mandibular durante la intubación endotraqueal, y dos ovejas con grado 2 por presencia de reflejo palpebral y deglutor en la intubación. Sólo una oveja de las 21 incluidas en este estudio presentó apnea tras la inducción anestésica.

La dosis de propofol requerida para la inducción anestésica fue de 3.9 ± 1.4 mg/kg administrada en 234 ± 61 segundos.

La FC presentó un incremento significativo en Ti respecto a Tb (80 ± 20 vs. 118 ± 30 latidos/min; $P = 0$). Sin embargo, se registró una disminución significativa en la FR en Ti respecto a Tb (33 ± 14 vs. 22 ± 8 respiraciones/min; $P = 0.002$).

La calidad de la recuperación anestésica fue significativamente mejor en el grupo Sevo [4 (3 – 4)] que en las ovejas anestesiadas con isofluorano [3 (1 – 4)] ($P =$

RESULTADOS

0.02). En el grupo Iso, sólo una oveja obtuvo un grado 1, otra un grado 2, seis un grado 3 y dos un grado 4. Sin embargo, en el grupo Sevo, una oveja obtuvo un grado 3 y diez ovejas un grado 4.

Respecto a los tiempos de recuperación, el Td fue estadísticamente similar entre ambos grupos ($P = 0.91$). Sin embargo, el grupo Sevo mostró un Tme ($P = 0.009$) y Tce ($P = 0.034$) significativamente más cortos que en las ovejas anestesiadas con isofluorano.

Tabla 20. Calidad de sedación, inducción y recuperación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina, inducidas con propofol y mantenidas con sevofluorano (Grupo Sevo) o con isofluorano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

CALIDAD		MEDIANA	RANGO
SEDACIÓN		4	0 - 4
INDUCCIÓN		4	2 - 4
RECUPERACIÓN	Grupo Sevo	4	3 - 4
	Grupo Iso	3*	1 - 4

Los datos son expresados como mediana (rango). *Diferencias significativas entre grupos para la calidad de recuperación ($P < 0.05$).

Tabla 21. Tiempos de recuperación en ovejas anestesiadas con sevofluorano (Grupo Sevo) o con isofluorano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

<i>Tiempos de recuperación</i>	<i>GRUPO Sevo</i>	<i>GRUPO Iso</i>
Primera deglución (Td)	3.4 ± 2.1	5.7 ± 3.2
Primera masticación-extubación (Tme)	4.4 ± 2.4	8.6 ± 3.3 *
Mantener la cabeza elevada 5 min (Tce)	21.4 ± 6.5	35.2 ± 11.3 *

Los datos son expresados como media \pm SD. *Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$).

Requerimientos de agente anestésico

La $F_{E\text{Gas}}$ de los agentes anestésicos estudiados no se puede comparar directamente, pero el valor medio de $F_{E\text{Iso}}$ y $F_{E\text{Sevo}}$ durante el mantenimiento anestésico fueron $1.38 \pm 0.57 \%$ y $2.38 \pm 0.75 \%$, respectivamente.

Parámetros cardiorrespiratorios

Los valores de FC, PAM, PAS, PAD, IC, IVS y VVS durante el tiempo anestésico estudiado fueron significativamente mayores en los animales anestesiados con sevoflurano, aunque el IRVS fue significativamente menor en este grupo ($p < 0.05$). En ambos grupos se observó un incremento de la FC durante el tiempo anestésico estudiado respecto a su valor basal ($P < 0.05$).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos durante el tiempo anestésico estudiado para las variables FR, PaCO_2 , pH, bicarbonato, EB ni T^a . Sin embargo, se observó un descenso significativo en la FR y pH y un incremento en PCO_2 durante el tiempo anestésico estudiado cuando se compararon con su valor basal en ambos grupos ($P < 0.05$). Sin embargo, esta diferencia no se observó cuando se compararon el EB y el bicarbonato con sus valores basales.

El valor medio de PaO_2 durante el mantenimiento anestésico fue inferior en el grupo Iso ($P = 0.027$), aunque no se observó diferencias significativas en la Pa/A O_2 entre ambos grupos ($P = 0.08$).

RESULTADOS

Tabla 22. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

<i>Variables</i>	<i>GRUPO Sevo</i>	<i>GRUPO Iso</i>	<i>Significación</i>
FC (latidos/min)	102 ± 19	85 ± 13	<i>P=0*</i>
PAM (mmHg)	79 ± 15	70 ± 10	<i>P=0.001*</i>
PAS (mmHg)	96 ± 19	81 ± 19	<i>P=0*</i>
PAD (mmHg)	68 ± 13	62 ± 17	<i>P=0.014*</i>
IC (ml/kg/min)	152 ± 28	100 ± 31	<i>P=0*</i>
IRVS (dyn/seg/cm/kg)	22.57 ± 10.5	38.19 ± 12.5	<i>P=0*</i>
IVS (ml/kg)	1.47 ± 0.22	1.31 ± 0.33	<i>P=0.009*</i>
VVS (%)	31 ± 19	16 ± 6	<i>P=0*</i>
FR (respiraciones/min)	22 ± 9	23 ± 7	<i>P=0.844</i>
F_EGas (%)	2.38 ± 0.75	1.38 ± 0.57	-
pH	7.23 ± 0.13	7.24 ± 0.09	<i>P=0.292</i>
PaCO₂ (mmHg)	71 ± 28	63 ± 8	<i>P=0.258</i>
PaO₂ (mmHg)	347 ± 130	252 ± 82	<i>P=0.004*</i>
HCO₃⁻ (mmol/ L)	27 ± 5	30 ± 4	<i>P=0.324</i>
EB (mmol/ L)	-1.8 ± 5.3	-0.2 ± 4.3	<i>P=0.243</i>

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice cardiaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), variación de volumen sistólico (VVS), frecuencia respiratoria (FR) fracción espirada de agente anestésico (F_EGas), pH, presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 minutos de anestesia. PAM, PAS, PAD fueron medidos desde el minuto 15 al 100 de anestesia. IC, IRVS, IVS y VVS fueron medidos desde el minuto 45 al 100 de anestesia. F_EGas fue evaluada durante 100 minutos de anestesia aunque no fue comparada entre los grupos. *Diferencias significativas entre grupos (*P* < 0.05).

Tabla 23. Variables cardiorrespiratorias en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

<i>TIEMPO (min)</i>	Basa	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
FC Sevo (latidos/min)	81 ±22	114 ±23	117 ±24	118* ±16	109* ±19	111* ±21	102 ±23	102 ±24	105 ±25	101 ±22	105* ±20	101 ±21	98 ±21	100 ±22	103 ±25	106* ±18	112* ±21	101* ±16	96* ±9	98 ±12	97 ±11
FC Iso (latidos/min)	78 ±13	126 ±45	104 ±26	91 ±12	87 ±13	87 ±14	87 ±17	87 ±16	89 ±17	87 ±12	84 ±11	87 ±10	87 ±13	89 ±12	88 ±14	87 ±15	82 ±11	80 ±10	77 ±9	89 ±22	92 ±17
PAM Sevo (mmHg)				71 ±13	67 ±14	65 ±15	71* ±12	69* ±16	76* ±15	70* ±18	73 ±15	78 ±13	82 ±12	79 ±16	87* ±11	84 ±14	84 ±16	84 ±20	79 ±19	79 ±18	80 ±18
PAM Iso (mmHg)				58 ±24	54 ±17	63 ±23	58 ±18	51 ±6	54 ±23	53 ±23	58 ±22	68 ±21	67 ±18	69 ±19	68 ±18	75 ±13	72 ±9	80 ±12	83 ±13	83 ±20	85 ±22
PAS Sevo (mmHg)				89* ±15	82 ±19	79 ±11	86* ±11	88* ±14	94* ±14	84* ±25	87 ±13	93 ±11	99* ±13	98 ±19	108* ±15	103* ±17	103* ±22	104 ±26	95 ±24	97 ±25	98 ±25
PAS Iso (mmHg)				67 ±24	65 ±16	71 ±16	66 ±17	67 ±8	68 ±19	69 ±26	74 ±24	76 ±22	78 ±19	82 ±20	79 ±19	83 ±13	80 ±9	88 ±15	94 ±17	95 ±21	95 ±24
PAD Sevo (mmHg)				61 ±10	53 ±13	56 ±14	62* ±12	58* ±15	63* ±15	60* ±16	61 ±15	66 ±13	69 ±10	68 ±14	75* ±8	74 ±11	71 ±14	75 ±15	70 ±14	69 ±15	71 ±16
PAD Iso (mmHg)				50 ±28	48 ±16	54 ±22	49 ±17	43 ±7	47 ±17	45 ±18	50 ±19	58 ±19	59 ±17	60 ±17	58 ±17	65 ±13	63 ±12	71 ±12	75 ±12	74 ±19	76 ±21
IC Sevo (ml/kg/min)										147 ±17	161* ±23	149 ±22	148* ±19	143 ±28	156* ±26	154* ±25	167* ±47	168* ±48	149* ±26	148* ±26	151* ±32
IC Iso (ml/kg/min)										92 ±22	127 ±24	113 ±43	112 ±34	110 ±35	104 ±36	97 ±27	92 ±25	95 ±33	95 ±38	86 ±27	88 ±38

Tabla 24. Valores de pH y gases sanguíneos en ovejas anestesiadas con sevoflurano (Grupo Sevo) o con isoflurano (Grupo Iso) durante 100 minutos.

<i>TIEMPO minutos</i>		Basal	5	30	60	90
pH	Sevo	7.36 ±0.06	7.22 ±0.1	7.26 ±0.2	7.22 ±0.15	7.22 ±0.22
	Iso	7.37 ±0.05	7.21 ± 0.2	7.28 ± 0.1	7.26 ±0.11	7.30 ±0.09
PvCO₂ (mmHg)	Sevo	42 ±5	58 ±9			
	Iso	44 ±7	63 ±8			
PaCO₂ (mmHg)	Sevo			63 ±8	76 ±22	86 ±35
	Iso			69 ±11	60 ±10	64 ±9
PvO₂ (mmHg)	Sevo	48 ±8	83 ±29			
	Iso	45 ±9	84 ±24			
PaO₂ (mmHg)	Sevo			360 ±104	319 ±148	409* ±149
	Iso			259 ±101	265 ±68	223 ±99
HCO₃⁻ (mmol/ L)	Sevo	24 ±5	26 ±4	26* ±4	31 ±6	30 ±4
	Iso	25 ±6	27 ±7	29 ±2	29 ±3	29 ±6
EB (mmol/ L)	Sevo	-2.4 ±3.5	-3.4 ±4.6	-2.4 ±4.5	-0.1 ±6.5	0.6 ±5.9
	Iso	-0.8 ±5.2	-1.6 ±4.1	1.3 ±2.9	-0.5 ±4.7	0.6 ±5.4

pH, Presión parcial de dióxido de carbono venosa (PvCO₂) y arterial (PaCO₂), presión parcial de oxígeno venosa (PvO₂) y arterial (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻) y exceso de bases (EB) [media ± SD] durante 100 de anestesia. Los valores basales y a los 5 minutos de anestesia son venosos y los valores tomados en los demás tiempos son arteriales.*Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05).

6.5 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Tabla 25. Fármacos administrados en premedicación, inducción y mantenimiento anestésico de las ovejas incluidas en el estudio 1, estudio 2, estudio 3 y estudio 4.

ESTUDIO	PREMEDICACIÓN	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO
ESTUDIO 1	Butorfanol + dexmedetomidina	Alfaxolona	Grupo P
			Grupo A
ESTUDIO 2	Morfina + dexmedetomidina	Propofol	Grupo P
			Grupo F
ESTUDIO 3	Morfina + dexmedetomidina	Propofol	Grupo P
			Grupo DEX
ESTUDIO 4	Morfina + dexmedetomidina	Propofol	Grupo Iso
			Grupo Sevo

Grupo placebo (Grupo P), grupo alfaxolona (Grupo A), grupo fentanilo (Grupo F), grupo dexmedetomidina (Grupo DEX), grupo isofluorano (Grupo Iso) y grupo sevofluorano (Grupo Sevo).

RESULTADOS

CALIDAD DE SEDACIÓN

La calidad de la sedación evaluada 10 minutos tras la administración de la premedicación, no presentó diferencias significativas entre los grupos evaluados dentro de un mismo estudio ($P > 0.05$). Las ovejas de los cuatro estudios presentaron un ligero grado de sedación mostrando los animales reacción ante la proximidad de los operarios, aunque con un excelente grado de manipulación.

Tabla 26. Calidad de sedación en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol (estudio 1) y dexmedetomidina y morfina (estudio 2, estudio 3 y estudio 4).

Estudio	Mediana	Rango
Estudio 1	1	1 – 3
Estudio 2	1	0 – 3
Estudio 3	4	0 – 4
Estudio 4	4	0 – 4

Tabla 27. Número de ovejas evaluadas en los distintos grados de sedación de los cuatro estudios evaluados.

Estudio	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Grado 6	Grado 7	Grado 8	Grado 9	Grado 10	No evaluado
Estudio 1	-	9	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Estudio 2	7	7	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Estudio 3	-	-	3	5	12	-	-	-	-	-	-	-
Estudio 4	4	4	3	3	5	-	-	-	-	-	-	2

INDUCCIÓN

La calidad de la inducción anestésica, la dosis de agente anestésico y el tiempo de inducción anestésico no presentaron diferencias significativas entre los grupos evaluados dentro de un mismo estudio ($P > 0.05$).

Tabla 28. Parámetros evaluados en la inducción anestésica de los cuatro estudios

ESTUDIO	AGENTE INDUCTOR	CALIDAD INDUCCIÓN	DOSIS AGENTE ANESTÉSICO (mg/kg)	TIEMPO INDUCCIÓN (segundos)
Estudio 1	Alfaxalona	4 (2 – 4)	1.7 (1.2-2.6)	92 (70-150)
Estudio 2	Propofol	4 (4)	4.7 ± 2.4	256 ± 84
Estudio 3	Propofol	4 (2 – 4)	3.1 ± 1.4	180 ± 61
Estudio 4	Propofol	4 (2 – 4)	3.9 ± 1.4	234 ± 61

La dosis de agente anestésico y tiempo de inducción del estudio 2, estudio 3 y estudio 4 se muestran como media ± SD. La calidad de sedación de todos los estudios y la dosis de agente anestésico y tiempo de inducción del estudio 1 se expresan como mediana (rango).

Tabla 29. Número de ovejas evaluadas en los distintos grados de inducción de los cuatro estudios evaluados.

ESTUDIO	AGENTE INDUCTOR	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Estudio 1	Alfaxalona	-	1	1	10
Estudio 2	Propofol	-	-	-	20
Estudio 3	Propofol	-	3	5	12
Estudio 4	Propofol	-	2	3	16

RESULTADOS

REQUERIMIENTOS ANESTÉSICO INHALATORIO

En los animales con infusión continua de alfaxalona y fentanilo de los estudios 1 y 2, respectivamente, se observó una significativa reducción en los requerimientos de gas anestésico durante todo el procedimiento cuando se compararon con sus respectivos grupos control ($P = 0$). La reducción en los requerimientos de gas inhalatorio fue del 22 % para el primer estudio y del 22.6 % para el segundo estudio. No se observaron diferencias significativas entre los requerimientos de sevofluorano del grupo que recibió dexmedetomidina con respecto a su control en el tercer estudio.

Tabla 30. Fracción espirada de gas anestésico ($F_{E\text{Gas}}$) y reducción de requerimientos del agente anestésico

ESTUDIO	ANESTÉSICO VOLATIL	$F_{E\text{GAS}}$ GRUPO CON IC (%)	$F_{E\text{Gas}}$ GRUPO PLACEBO (%)	Reducción requerimientos anestésicos con INF. C (%)
ESTUDIO 1	Desfluorano	5.4 (1.7-10)	6.9 (3.7-15.4)	22
ESTUDIO 2	Isofluorano	1.06 ± 0.28	1.37 ± 0.57	22.6
ESTUDIO 3	Sevofluorano	2.44 ± 0.84	2.37 ± 0.71	-

En el cuarto estudio se obtuvieron unos valores medios de $F_{E\text{Iso}}$ y $F_{E\text{Sevo}}$ durante todo el procedimiento anestésico de 1.38 ± 0.57 % y 2.38 ± 0.75 %, respectivamente.

Tabla 31. Fracción espirada de gas anestésico (Gas) durante el mantenimiento anestésico de las ovejas

ESTUDIO	GRUPO	Tiempo (minutos)																			
		5-15		20-30		35-45		50-60		65-75		80-90		95-105		110-120		125-135		140-150	
ESTUDIO 1	F _E Des A	7.3 (6.2-10)		6.5 (5-8)		6.9 (4.3-8.1)		6.6* (4.1-8)		6* (4.8-7)		5* (4-5.8)		4.3* (3.2-5.5)		3.6* (2.6-5)		2.9* (2-7.3)		2* (1.7-6)	
	F _E Des P	6.5 (4.4-12.2)		5.5 (4.6-8.9)		6.4 (4.4-10.5)		7.9 (4.3-11.6)		6.7 (5.4-11.3)		6.4 (4.5-15)		10 (3.8-12.8)		10.8 (3.7-15.4)		7.8 (4-11.5)		7.9 (4.3-9.5)	
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
ESTUDIO 2	F _E Iso F	1.4 ±0.2	1.5 ±0.2	1.3 ±0.1	1.2 ±0.1	1.1* ±0.1	1.1* ±0.1	1.1* ±0.2	1.0 ±0.2	1.0 ±0.2	1.0 ±0.1	0.9 ±0.1	0.9* ±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.2	0.9 ±0.3	1.0 ±0.3	1.1 ±0.4	0.9 ±0.3	0.9 ±0.3	0.7 ±0.1
	F _E Iso P	1.4 ±0.5	1.5 ±0.3	1.5 ±0.4	1.4 ±0.3	1.4 ±0.3	1.3 ±0.3	1.6 ±0.7	1.6 ±0.7	1.5 ±0.7	1.5 ±0.7	1.4 ±0.6	1.4 ±0.5	1.3 ±0.5	1.2 ±0.6	1.1 ±0.4	1.2 ±0.4	1.1 ±0.3	1.0 ±0.3	1.1 ±0.3	1.0 ±0.4
ESTUDIO 3	F _E Sevo DEX	2 ±0.2	2* ±0.3	2.1 ±0.1	2 ±0.4	2.1 ±0.5	2.2 ±0.4	2.2 ±0.5	2.3 ±0.6	2.3 ±0.6	2.4 ±0.7	2.4 ±0.7	2.5 ±0.8	3 ±0.8	3 ±0.9	2.9 ±0.9	2.9 ±1.0	2.9 ±0.9	2.7 ±0.9	2.7 ±0.8	2.6 ±0.8
	F _E Sevo P	2.3 ±0.7	2.4 ±0.4	2.4 ±0.6	2.2 ±0.5	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.4 ±0.8	2.5 ±0.8	2.6 ±0.9	2.6 ±0.9	2.4 ±0.6	2.8 ±0.8	2.4 ±0.9	2.1 ±0.8	2.2 ±0.7	2.2 ±0.6
ESTUDIO 4	F _E Iso ISO	1.5 ±0.5	1.5 ±0.3	1.5 ±0.4	1.4 ±0.3	1.4 ±0.3	1.3 ±0.3	1.6 ±0.7	1.6 ±0.6	1.5 ±0.6	1.5 ±0.7	1.4 ±0.6	1.3 ±0.6	1.3 ±0.5	1.4 ±0.6	1.1 ±0.4	1.2 ±0.4	1.1 ±0.4	1.0 ±0.3	1.1 ±0.4	1.0 ±0.4
	F _E Sevo SEVO	2.3 ±0.7	2.4 ±0.4	2.4 ±0.6	2.2 ±0.5	2.3 ±0.7	2.3 ±0.8	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.3 ±0.7	2.4 ±0.8	2.5 ±0.8	2.6 ±0.9	2.6 ±1.1	2.4 ±0.6	2.8 ±1.2	2.4 ±1.1	2.1 ±0.7	2.1 ±0.7	2.2 ±0.6

F_EGas expresado en mediana (rango) durante los periodos de 15 minutos durante 150 minutos de anestesia para el primer estudio; F_EGas expresado en media ± SD para el segundo, tercer y cuarto estudio, cada 5 minutos durante 100 minutos de anestesia. *Diferencia significativa dentro los grupos de los estudios 1, 2 y 3 (P < 0.05). Los dos grupos del cuarto estudio no fueron comparados entre ellos.

7 DISCUSIÓN

**7.1 PRIMER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
ALFAXOLONA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON DESFLUORANO**

La administración de una INF. C de alfaxolona en ovejas redujo los requerimientos de desflurano y mantuvo su función cardiorrespiratoria comparado con las ovejas que sólo recibieron desflurano durante su mantenimiento anestésico. El índice cardiaco aumentó en algunos de los periodos de 15 minutos evaluados durante el mantenimiento anestésico en las ovejas que recibieron alfaxolona, debido principalmente a un incremento en la contractibilidad, pero por otro lado, la INF. C de alfaxolona redujo la resistencia vascular sistémica.

La administración preanestésica de la combinación dexmedetomidina y butorfanol produjo una ligera sedación, aunque permitió una buena manipulación de los animales. La administración de 0.5 mg/kg de butorfanol por vía subcutánea en ovejas presenta efectos analgésicos y sedantes a los 15 minutos tras su administración, con un pico de acción máximo a los 30 minutos y una duración de 120 minutos (O'Hair et al. 1988), por lo que el butorfanol podría haber proporcionado un efecto analgésico y sedante con una duración aproximada al procedimiento quirúrgico realizado en las ovejas de nuestro estudio. En ovejas anestesiadas con sevoflurano la vida media de distribución y la vida media de eliminación tras la administración de 2 µg/kg de dexmedetomidina fueron muy rápidas (1.97 y 33.52 minutos, respectivamente) (Kastner et al. 2006b), por lo que la influencia de la dexmedetomidina sobre los requerimientos de isoflurano probablemente no habría tenido efecto durante todo el procedimiento quirúrgico de nuestro estudio. Sin embargo, se ha demostrado que el α_2 agonista xilacina, que tiene una vida media de eliminación de 50 minutos (Garcia-Villar et al. 1981), puede producir

DISCUSIÓN

en caballos una reducción dosis y tiempo dependiente en la CAM del isoflurano durante un tiempo mínimo de 3 horas después de su administración (Steffey et al. 2000). Esto sugiere que el efecto de los fármacos en la CAM de los gases anestésicos puede durar más tiempo del efecto clínico analgésico y sedante esperado. En ninguna oveja de nuestro estudio se observó una respuesta cardiovascular simpática al estímulo quirúrgico o un incremento de los requerimientos de desflurano durante los 150 minutos de mantenimiento anestésico que pudiese indicar una analgesia inadecuada. La analgesia se consideró satisfactoria durante la cirugía, por lo que no se administró ninguna dosis adicional de dexmedetomidina ni de butorfanol. En el postoperatorio las ovejas recibieron morfina y buprenorfina.

La calidad de inducción con alfaxolona se consideró buena o excelente con una dosis media de 1.7 mg/kg de alfaxolona administrada lentamente en 92 segundos. La dosis de alfaxolona administrada en este estudio para la inducción anestésica fue inferior a la publicada en estudios previos en ovejas no premedicadas (Andaluz et al. 2012). En perros sedados con medetomidina y butorfanol, la dosis de inducción de alfaxolona necesaria ha sido ligeramente inferior a la requerida en este estudio (Maddern et al. 2010). La administración de medetomidina a 5-10 µg/kg produjo una reducción de los requerimientos de propofol durante la inducción anestésica en ovejas de 4.7 mg/kg a 3.2 y 2.3 mg/kg, respectivamente (Kastner et al. 2006a), por lo que se puede esperar una reducción similar con los requerimientos de alfaxolona.

La incidencia de apnea tras la administración de alfaxolona en gatos es variable (Zaki et al. 2009; Taboada & Murison 2010). Sin embargo, no se han observado diferencias en la incidencia de apnea cuando se comparó el propofol con la alfaxolona durante la inducción anestésica en perros (Ambros et al. 2008). La administración de dosis mayores de alfaxolona (6 y 20 mg/kg) produjo una mayor incidencia de apnea perros,

con una duración de hasta tres minutos (Muir et al. 2008). Aunque en ovejas no premedicadas no se ha descrito la presencia de apnea tras la inducción anestésica con 2 mg/kg de alfaxolona solubilizada en HPCD (Andaluz et al. 2012), nuestros resultados revelan una disminución de la FR tras la inducción anestésica comparado con su valor basal, así como la presencia de apnea postinducción en cinco de las doce ovejas, incluso administrando una dosis inferior a la reportada en estudios previos y administrándola a un ritmo lento. Esta mayor tasa de apnea observada en nuestro estudio sugiere una acción potencial de la premedicación en la función respiratoria.

La mayoría de las ovejas se intubaron fácilmente excepto una oveja, debido a dificultad en la visualización de la glotis por presencia de edema laríngeo. En gatos, la administración de Saffan se ha asociado a presencia de hiperemia o edemas de los pabellones auriculares o de las extremidades delanteras en un 69% de los casos, así como la presencia de tos, espasmo laríngeo parcial (Dodman 1980) y edema laríngeo, relacionando la aparición de estos efectos no deseados con el solvente empleado (Cremaphor EL) (Stogdale 1978). No se han descrito complicaciones asociadas con la administración de alfaxolona solubilizada en HPCD durante la intubación en ninguna especie, por lo que el edema observado en una oveja podría estar relacionado con la inflamación debida a la dificultad de colocar el tubo endotraqueal.

Los resultados de este estudio confirman la hipótesis de que la administración de una INF. C de alfaxolona a 0.07 mg/kg/min durante el mantenimiento anestésico con desflurano en ovejas proporciona una adecuada anestesia para la realización de una cirugía ortopédica, a la vez que permite reducir los requerimientos de desflurano (22%). La dosis de INF. C de alfaxolona administrada en nuestro estudio ha sido utilizada previamente en perros, aunque no se evaluó su efecto sobre los requerimientos de agente anestésico, debido a su administración como TIVA (Ambros et al. 2008). No

DISCUSIÓN

hay estudios publicados en los que se haya evaluado el efecto de una INF. C de alfaxolona sobre los requerimientos anestésicos de los agentes volátiles. Sin embargo, la administración de varias INF. C de propofol (0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg/min) produjo una disminución dosis-dependiente de los requerimientos de isoflurano en cabras (16, 34 y 60 %, respectivamente) (Dzikiti et al. 2011a). La reducción de los requerimientos de agente anestésico de las dos últimas dosis citadas fue mayor que la obtenida en nuestro estudio, si bien las cabras no recibieron ningún estímulo quirúrgico. Los requerimientos de desflurano disminuyeron progresivamente a lo largo de la anestesia en las ovejas que recibieron INF. C de alfaxolona, siendo significativamente inferior desde el minuto 50 hasta el final de la anestesia comparado con el grupo P. Este incremento del efecto en el tiempo podría ser debido a la falta de concentración plasmática estable, a que posibles metabolitos activos aumenten el efecto anestésico o el resultado de la influencia de la alfaxolona en la farmacocinética del desflurano. Por otro lado, los requerimientos de desflurano aumentaron al comienzo de la cirugía en las ovejas del grupo placebo.

La administración de infusiones continuas con anestésicos intravenosos pueden mejorar la función hemodinámica comparado con la administración única de anestésicos inhalatorios (Gaynor et al. 1998). Un objetivo de este estudio fue determinar la posible reducción de depresión cardiopulmonar asociada al desflurano mediante la administración de una INF. C de alfaxolona. En nuestro estudio se observó que el IC y el IVS fueron significativamente mayores en las ovejas que recibieron alfaxolona y desflurano, debido a un incremento en la FC y la dPmx. Sin embargo, no está claro si esta mejoría se debió al efecto de la administración de la INF. C de alfaxolona o a la reducción de los requerimientos de desflurano en el grupo A. La FC fue mayor desde el comienzo de la anestesia en las ovejas que recibieron la INF. C de alfaxolona,

pudiéndose atribuir este hallazgo a un efecto directo de la alfaxolona puesto que la FC fue mayor incluso cuando no existían diferencias en la F_E Des (desde el minuto 5 al 45). Por lo tanto, podría argumentarse que, al menos en parte, la mejoría del IC se debió al efecto directo de la INF. C de alfaxolona. Sin embargo, durante el mantenimiento anestésico, desde el minuto 75 al 120, en el grupo A la dP_{mx} y el IVS fueron significativamente mayores que en el grupo P, aunque el IC y la FC no se modificaron, a pesar de que la F_E Des fue significativamente inferior en las ovejas que recibieron este fármaco. En ovejas se ha observado un incremento de la FC tras la inducción con alfaxolona, aunque este aumento se ha asociado al posicionamiento de los animales en decúbito lateral (Andaluz et al. 2012; Moll et al. 2013). En nuestro estudio todas las ovejas se posicionaron en decúbito dorsal por lo que las diferencias de la FC observada entre ambos grupos no se pueden atribuir a su decúbito. En un estudio realizado en perros se observó que el IC y la FC no se afectaron durante una TIVA de alfaxolona en comparación con una TIVA de propofol (Ambros et al. 2008). Tampoco se observó una modificación del IC tras la administración de 2, 6 y 20 mg/kg de alfaxolona, aunque la FC aumentó significativamente cuando se administró la dosis más alta (Muir et al. 2008).

Los valores de presiones arteriales no presentaron diferencias significativas entre las ovejas anestesiadas con desflurano o con desflurano y alfaxolona. Debido al incremento del IC, las presiones arteriales deberían haber aumentado en las ovejas del grupo A, aunque este efecto no se produjo debido a la reducción en las RVS de las ovejas que recibieron la INF. C de alfaxolona. Esto podría sugerir un efecto vascular aditivo de la alfaxolona al efecto vascular ya conocido del desflurano (Clarke et al. 1996). Un resultado similar ha sido descrito por Muir et al. (2009), describiendo una moderada vasodilatación inducida por la alfaxolona en gatos cuando esta se administró

DISCUSIÓN

a dosis clínicas (2 – 5 mg/kg). Sin embargo, en los estudios publicados en ovejas que han utilizado alfaxolona solubilizada en HPCD no se han observado diferencias en las presiones sanguíneas arteriales respecto al valor basal (Andaluz et al. 2012; Moll et al. 2013).

En el grupo A se observó un aumento de la VVS, debido al descenso en RVS, ya que ambos grupos recibieron el mismo volumen de fluidos. Este parámetro aumentó progresivamente durante la anestesia en ambos grupos. El aumento de la PVC en el grupo A indicó una mayor precarga en las ovejas que recibieron INF. C de alfaxolona, aunque la VVS parece ser un mejor indicador que la PVC en la evaluación de la capacidad de respuesta de la carga de volumen (Berkenstadt et al. 2005; Hofer et al. 2005; Liu et al. 2006).

Los animales que recibieron INF. C de alfaxolona tendieron a tener una mayor FR, aunque no se observó una mejoría en la ventilación de los animales de este grupo ya que no se evidenciaron diferencias significativas en el valor de PaCO₂, manteniéndose este parámetro en un rango clínicamente aceptable durante la anestesia de ambos grupos. Por lo tanto, la combinación de alfaxolona con desflurano no mejoró la ventilación respecto al mantenimiento anestésico con desflurano sólo. Esto sugiere que la alfaxolona reduce el volumen tidal en un grado similar al propofol (Ambros et al. 2008; Taboada & Murison 2010), lo cual puede ser coherente con la relativa alta tasa de apnea observada en el estudio. Sin embargo, la FR no disminuyó ni la PaCO₂ aumentó tras la inducción anestésica con alfaxolona en ovejas no premedicadas (Andaluz et al. 2012). Los efectos respiratorios observados en nuestro estudio pueden ser explicados por el efecto adicional del butorfanol, dexmedetomidina, desflurano y alfaxolona.

La presencia de hipoxemia no se puede descartar tras la inducción anestésica, ya que la muestra sanguínea obtenida en este momento fue venosa, aunque la PvO_2 registrada en este momento se encontró dentro de los valores normales en ambos grupos. La PaO_2 durante todo el procedimiento fue significativamente mayor en las ovejas que recibieron INF. C de alfaxolona, aunque no se registró ningún valor de PaO_2 que indicase hipoxemia en ninguno de los grupos, manteniéndose dentro de los límites normales. Sin embargo, cuando se compara esta variable entre los periodos de 15 minutos establecidos durante el mantenimiento anestésico, la PaO_2 fue similar entre ambos grupos, excepto desde el minuto 45 al 60. Esta diferencia observada en la PaO_2 durante el mantenimiento anestésico podría ser debida probablemente a la reducción en la relación ventilación/perfusión de las ovejas que recibieron INF. C de alfaxolona.

La calidad y el tiempo de recuperación de ovejas anestesiadas con desflorano se consideró bueno y rápido (Mohamadnia et al. 2008). En nuestro estudio, las ovejas del grupo A presentaron unos tiempos de recuperación más prolongados, aunque dentro de los límites aceptables tras una anestesia de larga duración. El Tce fue similar al tiempo en levantarse en ovejas anestesiadas con alfaxolona (Andaluz et al. 2012). Una recuperación prolongada podría incrementar el riesgo de regurgitación y timpanismo, aunque no se observó ninguna complicación en las ovejas, presentando de este modo una recuperación agradable y sin incidentes, similar a la observada previamente en ovejas tras la administración de 2 mg/kg de alfaxolona (Andaluz et al. 2012). La calidad de recuperación fue similar en ambos grupos. La INF. C de alfaxolona produjo un variable grado de recuperación anestésica, siendo en su mayoría excelente o buena, similar a la observada previamente en perros (Ambros et al. 2008).

En conclusión, en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol e inducidas con alfaxolona, la administración de una INF. C de alfaxolona durante el mantenimiento

DISCUSIÓN

anestésico con desflurano redujo los requerimientos de desflurano y mantuvo una función cardiorrespiratoria similar a las ovejas mantenidas sólo con desflurano, aunque se registró una mejoría en la contractibilidad y el índice de volumen sistólico. La recuperación fue más larga pero dentro de los límites aceptables cuando se administró una INF. C de alfaxolona, y con una calidad de recuperación similar.

***7.2 SEGUNDO ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
FENTANILO EN OVEJAS ANESTESIADAS CON ISOFLUORANO***

La administración de una INF. C de fentanilo en ovejas redujo los requerimientos de isofluorano y mantuvo su función cardiorrespiratoria sin afectar a los tiempos de recuperación ni a la calidad de recuperación comparada con las ovejas que sólo recibieron isofluorano durante su mantenimiento anestésico. Los parámetros cardiorrespiratorios evaluados fueron similares entre ambos grupos, excepto para el IC que fue significativamente inferior en el grupo F.

La calidad de sedación producida por la combinación dexmedetomidina-morfina en la premedicación anestésica fue ligera pero suficiente para el manejo de los animales, similar al grado de sedación obtenido por Granados et al. (2012) en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y butorfanol. Un estudio realizado en ovejas por Upton et al. (2003) demostró que la morfina no produjo alteraciones cardiovasculares o respiratorias mayores que las observadas tras la administración única de dexmedetomidina (Kastner et al. 2005). En las ovejas de nuestro estudio no se observaron alteraciones de comportamiento, a pesar de que se ha descrito que la morfina produce moderado grado de disforia en ovejas (Upton et al. 2003). La premedicación con morfina podría haber proporcionado en las ovejas de nuestro estudio un efecto sedante y analgésico con una duración similar al tiempo quirúrgico (Riebold 2007). En ovejas anestesiadas con sevofluorano la vida media de distribución y la vida media de eliminación tras la administración de 2 µg/kg de dexmedetomidina fueron muy rápidas (1.97 y 33.52 minutos, respectivamente) (Kastner et al. 2006b), por lo que la influencia de la dexmedetomidina sobre los requerimientos de isofluorano probablemente no

DISCUSIÓN

habría tenido efecto durante todo el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, se ha descrito que el tiempo durante el cual un α_2 agonista tiene efecto sobre la CAM es superior a la vida media de este fármaco. La xilacina, un α_2 agonista, tiene una vida media de eliminación de 50 minutos (García-Villar et al. 1981), aunque se ha observado en caballos que puede producir una reducción dosis y tiempo dependiente en la CAM del isofluorano durante un tiempo mínimo de 3 horas después de su administración (Steffey et al. 2000). Esto sugiere que el efecto de los α_2 agonistas sobre la CAM de los gases anestésicos puede durar más tiempo del efecto clínico analgésico y sedante esperado. Sin embargo, en ninguna oveja incluida en el estudio se observó una respuesta cardiovascular simpática al estímulo quirúrgico así como un incremento en los requerimientos de isofluorano durante los 100 minutos, que pudiese indicar una analgesia inadecuada. La analgesia se consideró satisfactoria durante la cirugía, por lo que no se administró ninguna dosis adicional de dexmedetomidina ni de morfina. En el postoperatorio todas las ovejas recibieron morfina y buprenorfina para proporcionar analgesia.

En ovejas se ha descrito que el propofol produce depresión respiratoria y cardiovascular de forma dosis dependiente (Upton et al. 2009). La administración de un bolo intravenoso de propofol a ovejas no afectó a la FC, a pesar de la disminución del GC y la presencia de hipotensión (Andaluz et al. 2005). La velocidad de administración de propofol en la inducción anestésica es de vital importancia, habiéndose descrito en ovejas una relación directa con sus efectos cardiovasculares, ya que la administración rápida de este agente se asoció a un mayor descenso de la PAM y de la dPmx que cuando se administró de forma lenta (Zheng et al. 1998). En nuestro estudio el propofol se administró en 256 segundos, presentando las ovejas una inducción anestésica agradable y sin presencia de depresión cardiovascular. En ovejas inducidas con propofol

se ha observado una depresión respiratoria manifestada con un descenso del pH como consecuencia de un incremento en la PaCO₂ (Andaluz et al. 2005). Además, esta depresión respiratoria también se ha asociado con una alta tasa de apnea tras la administración de este agente inductor en ovejas (Andaluz et al. 2005), perros (Ambros et al. 2008) y cabras (Pablo et al. 1997; Dzikiti et al. 2009). En nuestro estudio se observó una disminución significativa de la FR tras la administración de propofol, aunque sólo una oveja tuvo apnea tras la inducción anestésica, presentando una menor tasa de apnea respecto a otros estudios; esta baja tasa de apnea puede ser debida a la administración lenta de propofol en la inducción.

En nuestro estudio no se observaron efectos secundarios asociados a la administración de propofol, como opistótonos (Torres et al. 2012) o mioclonias (Pablo et al. 1997), los cuales han sido descritos en cabras y ovejas tras la inducción anestésica con este agente. Esta ausencia de efectos secundarios observada en nuestro estudio puede ser debida a la buena calidad de sedación que presentaron las ovejas tras su premedicación con dexmedetomidina y morfina. La calidad de inducción anestésica se consideró excelente (grado 4), presentando una suave intubación endotraqueal con una dosis media de propofol de 4.3 mg/kg, siendo esta inferior a la descrita previamente en ovejas y cabras no premedicadas (Lin et al. 1997; Pablo et al. 1997; Dzikiti et al. 2009). Por lo tanto, la premedicación con dexmedetomidina y morfina redujo la dosis necesaria de propofol para la inducción anestésica de las ovejas, y esta reducción pudo contribuir a una menor tasa de apnea y depresión cardiovascular.

El isoflurano es un agente anestésico volátil que produce depresión cardiovascular y respiratoria dosis dependiente en ovejas (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008). La CAM del isoflurano en ovejas es de 1.53 ± 0.12 % (Bernards et al. 1996). Sin embargo, la F_EIso obtenida en el grupo P (1.37 ± 0.57 %) fue inferior a la MAC

DISCUSIÓN

reportada previamente, probablemente debido al efecto de la premedicación (Kastner et al. 2006a).

Los resultados confirman la hipótesis de que la INF. C de fentanilo durante el mantenimiento anestésico con isofluorano proporciona una adecuada analgesia para el procedimiento quirúrgico a la vez que reduce los requerimientos anestésicos del isofluorano. La disminución de la CAM de los anestésicos inhalatorios por la administración de una INF. C de fentanilo se ha descrito en distintas especies (Criado & Gomez e Segura 2003; Liehmann et al. 2006; Thomasy et al. 2006; Ueyama et al. 2009; Dziki et al. 2011b). La dosis de fentanilo administrada en nuestro estudio está basada en estudios realizados en perros, puesto que no hay estudios científicos en los que se evalúe la farmacocinética de este opioide en ovejas. La administración de una INF. C de fentanilo a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en perros produjo una reducción en los requerimientos anestésicos de isofluorano del 41.6% (Gutierrez-Blanco et al. 2013), aportando una concentración plasmática de fentanilo estable (Sano et al. 2006). En un estudio realizado en cabras anestesiadas con isofluorano, una INF. C de fentanilo administrada a diferentes dosis redujo los requerimientos de isofluorano de forma dosis-dependiente hasta un 56.6 %. Sin embargo, cuando la INF. C de fentanilo se administró a un ritmo de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, la reducción en los requerimientos anestésicos de isofluorano fue ligeramente mayor (27.6 %) que la observada en nuestro estudio (22.6%), aunque estas cabras no se sometieron a una cirugía (Dziki et al. 2011b).

En las ovejas que recibieron una INF. C de fentanilo durante el mantenimiento anestésico se observó que los requerimientos de isofluorano disminuyeron progresivamente a lo largo de la anestesia. Este descenso en los requerimientos del agente anestésico puede ser debido a una mayor concentración plasmática de fentanilo

como consecuencia de una acumulación a lo largo del tiempo, lo cual ha sido descrito en perros (Sano et al. 2006).

En caballos anestesiados con sevoflurano y una INF. C de fentanilo se ha descrito una disminución en los requerimientos del gas anestésico y una mejoría en los parámetros hemodinámicos (Ohta et al. 2010). En nuestro estudio, a pesar de la reducción de los requerimientos anestésicos de isoflurano observado en el grupo que recibió fentanilo durante el mantenimiento anestésico, no se registró una mejoría en el estatus cardiovascular en este grupo, e incluso se observó una disminución significativa del IC en el grupo F. Las ovejas que recibieron fentanilo tuvieron unos valores de IVS y dPmx inferiores, lo cual pudo contribuir al descenso en el IC, aunque no se observaron diferencias significativas para estos parámetros. Además, durante la anestesia, la FC registrada en el grupo F disminuyó a lo largo del tiempo, aunque esta diferencia no se observó cuando se comparó el valor medio de la FC registrado durante todo el procedimiento entre ambos grupos. Sin embargo, un valor de FC menor en el grupo F podría explicar una disminución en el IC, a pesar de que el IVS no se modificara significativamente. Desafortunadamente, no hay estudios experimentales en los que se haya evaluado el IC en ovejas anestesiadas con isoflurano y una INF. C de fentanilo. En cabras se ha observado que la función cardiovascular no se afectó negativamente durante la administración de una INF. C de fentanilo administrada a diferentes dosis (Dzikiti et al. 2011b) aunque se ha descrito una disminución de la FC y la PAM tras la administración de un bolo o una INF. C de fentanilo a ratas, gatos y perros anestesiados con isoflurano o halotano (Nolan & Reid 1991; Criado & Gomez e Segura 2003; Liehmann et al. 2006).

La administración de fentanilo produce depresión respiratoria, reflejada por un incremento en la PaCO₂ y un descenso en la FR, en perros (Nolan & Reid 1991), gatos

DISCUSIÓN

(Liehmann et al. 2006), caballos (Thomasy et al. 2006), cabras (Dzikiti et al. 2010) y ovejas (Kronen et al. 2005). Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la PaCO₂ entre ambos grupos, aunque si se observó una disminución de FR en el grupo F. El aumento significativo de la FR en el grupo P desde el minuto 65 al 80 pudo ser debido a la perforación del hueso como parte del procedimiento quirúrgico, aunque no se observaron cambios clínicos, movimiento como respuesta al estímulo quirúrgico u otra respuesta autónoma en este periodo de tiempo que indicase una inadecuada analgesia.

La presencia de hipoxemia no se puede descartar tras la inducción anestésica, ya que la muestra sanguínea obtenida en este momento fue venosa, aunque la PvO₂ registrada en este momento se encontró dentro de los valores normales en ambos grupos. Durante el mantenimiento anestésico la PaO₂ se mantuvo dentro de los límites normales en ambos grupos, no presentando la INF. C de fentanilo ninguna influencia en la PaO₂. Sin embargo, en un caso clínico reportado por Kronen et al. (2005) observaron un valor de PaO₂ bajo en una oveja sometida a una reconstrucción de la válvula mitral, aunque la dosis administrada de fentanilo en nuestro estudio fue inferior a la administrada por este autor. En ambos grupos se observó un aumento progresivo de PaO₂ a lo largo de la anestesia, lo cual puede ser debido a la administración de oxígeno 100 % durante el mantenimiento anestésico.

Kronen et al. (2005) observó una recuperación prolongada en el caso reportado sobre una oveja después de la administración de la dosis alta de INF. C fentanilo (0.15 – 0.4 µg/kg/min). En nuestro estudio, el Td y el Tme fueron prolongados en el grupo F, pero el Tce fue menor en las ovejas anestesiadas con isofluorano y una INF. C de fentanilo, aunque no se observaron diferencias significativas para ninguno de los tiempos estudiados entre ambos grupos. La diferencia en los tiempos de recuperación entre

nuestro estudio y el caso descrito por Kronen et al. (2005) puede ser debida a una menor concentración plasmática de fentanilo, ya que en nuestro estudio el tiempo de administración de fentanilo fue de menor duración.

Durante la recuperación anestésica se ha descrito alteración del comportamiento y agitación en cabras (Dzikiti et al. 2010), ovejas (Waterman et al. 1990) y caballos (Knych et al. 2009) que recibieron una dosis alta de fentanilo en bolo o una INF. C durante un periodo prolongado. Este estudio muestra que la calidad de recuperación fue estadísticamente similar entre ambos grupos, aunque menor número de ovejas que recibieron fentanilo tuvieron un muy buen grado de recuperación.

En conclusión, en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina e inducidas con propofol, la administración de una INF. C de fentanilo durante el mantenimiento anestésico con isoflurano redujo los requerimientos de isoflurano y mantuvo una función cardiorrespiratoria similar al grupo placebo, aunque la administración de una INF. C de fentanilo disminuyó el IC y la FR. Los tiempos de recuperación y la calidad de recuperación fueron similares entre ambos grupos.

**7.3 TERCER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
DEXMEDETOMIDINA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON
SEVOFLUORANO**

La administración de una INF. C de dexmedetomidina en ovejas no redujo los requerimientos de sevoflurano y redujo los valores de los parámetros cardiovasculares sin afectar a los parámetros respiratorios, los tiempos de recuperación ni la calidad de recuperación.

La calidad de sedación obtenida en ovejas premedicadas con la combinación dexmedetomidina-morfina ha sido descrita como ligera pero suficiente para el manejo de los animales (Funes et al. 2014), obteniéndose un efecto similar en las ovejas de nuestro estudio. Upton et al. (2003) observaron que la morfina no produjo alteraciones cardiovasculares o respiratorias mayores que las observadas tras la administración única de dexmedetomidina (Kastner et al. 2005). En las ovejas de nuestro estudio no se observaron alteraciones de comportamiento, a pesar de que se ha descrito que la morfina produce moderado grado de disforia en ovejas (Upton et al. 2003). Como previamente ha sido descrito, la morfina administrada en la premedicación anestésica podría haber proporcionado un efecto analgésico y sedante durante todo el procedimiento quirúrgico de las ovejas de nuestro estudio (Riebold 2007). Por otro lado, en ovejas anestesiadas con sevoflurano la vida media de distribución y la vida media de eliminación tras la administración de 2 µg/kg de dexmedetomidina fueron muy rápidas (1.97 y 33.52 minutos, respectivamente) (Kastner et al. 2006b), por lo que la influencia de la

DISCUSIÓN

dexmedetomidina administrada en la premedicación probablemente no habría tenido efecto sobre los requerimientos de sevoflurano durante todo el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, se ha descrito que el tiempo durante el cual un α_2 agonista tiene efecto sobre la CAM es superior a la vida media de este fármaco (García-Villar et al. 1981; Steffey et al. 2000), lo que sugiere que el efecto de los α_2 agonista en la CAM de los gases anestésicos puede durar más tiempo del efecto clínico analgésico y sedante esperado. Sin embargo, no se observó ninguna respuesta cardiovascular simpática al estímulo quirúrgico durante los 100 minutos de mantenimiento anestésico que pudiera sugerir una inadecuada analgesia de las ovejas. En nuestro estudio se observó que la F_E Sevo aumentó progresivamente a lo largo del procedimiento quirúrgico en ambos grupos, como ha sido descrito previamente en caballos anestesiados con isoflurano y una IC de dexmedetomidina o solución salina (Marcilla et al. 2012). Sin embargo, no se necesitó administrar ninguna dosis adicional de dexmedetomidina o morfina durante el procedimiento ya que la duración de sedación y analgesia aportada por la premedicación se consideró satisfactoria para la duración de la cirugía. En el postoperatorio todas las ovejas recibieron morfina y buprenorfina para el control del dolor.

En ovejas se ha descrito que el propofol produce depresión respiratoria y cardiovascular de forma dosis dependiente (Upton et al. 2009). La administración de un bolo intravenoso de propofol a ovejas no afectó a la FC, a pesar de la disminución en el GC y la presencia de hipotensión (Andaluz et al. 2005). La velocidad de administración de propofol en la inducción anestésica es de vital importancia, habiéndose descrito en ovejas una relación directa con sus efectos cardiovasculares, ya que la administración rápida de este agente se asoció a un mayor descenso de la PAM y de la dPmx que cuando se administró de forma lenta (Zheng et al. 1998). En nuestro estudio el propofol se administró en 180 segundos, presentando las ovejas una inducción anestésica

agradable y sin presencia de depresión cardiovascular. En ovejas inducidas con propofol se ha observado una depresión respiratoria manifestada con un descenso del pH como consecuencia de un incremento en la PaCO₂ (Andaluz et al. 2005). Además, esta depresión respiratoria también se ha asociado con una alta tasa de apnea tras la administración de este agente inductor en ovejas (Andaluz et al. 2005), perros (Ambros et al. 2008) y cabras (Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009) y. En nuestro estudio se observó una disminución significativa de la FR tras la administración de propofol, aunque sólo una oveja tuvo apnea tras la inducción anestésica, presentando una menor tasa de apnea respecto a otros estudios; esta baja tasa de apnea puede ser debida a la administración lenta de propofol en la inducción.

En nuestro estudio no se observaron efectos secundarios asociados a la administración de propofol, como opistótonos (Torres et al. 2012) o mioclonias (Pablo et al. 1997), los cuales han sido descritos en cabras y ovejas tras la inducción anestésica con este agente. Esta ausencia de efectos secundarios observada en nuestro estudio puede ser debida a la buena calidad de sedación que presentaron las ovejas tras su premedicación con dexmedetomidina y morfina. La calidad de inducción anestésica se consideró buena o excelente [4 (2 - 4)], presentando una suave intubación endotraqueal con una dosis media de propofol de 3.1 mg/kg, siendo esta inferior a la descrita previamente en ovejas y cabras no premedicadas (Lin et al. 1997; Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009). Por lo tanto, la premedicación con dexmedetomidina y morfina reduce la dosis necesaria de propofol para la inducción anestésica de las ovejas, y esta reducción puede contribuir a una menor tasa de apnea y depresión cardiovascular.

La administración de 10 µg/kg de medetomidina en ovejas produjo una reducción en los requerimientos de isoflurano del 30% en comparación con un grupo control (Kastner et al. 2006a). Se recomienda administrar una dosis bolo de dexmedetomidina previa al

DISCUSIÓN

inicio de la INF. C para producir una adecuada concentración plasmática de forma rápida (White 1989). De este modo, los niveles plasmáticos de dexmedetomidina deberían ser similares en ambos grupos de estudio durante la fase inicial de la anestesia. La administración de la combinación dexmedetomidina (4 µg/kg, IV) y un opioide (morfina o butorfanol) en la premedicación de ovejas no gestantes sometidas a un procedimiento quirúrgico ortopédico, mostró una ligera sedación y una función cardiopulmonar mantenida en los límites clínicamente aceptables durante el mantenimiento anestésico con gas halogenado (Granados et al. 2012; Funes et al. 2014). Respecto a la dosis empleada para la INF. C de dexmedetomidina, se ha descrito que la administración de un bolo de dexmedetomidina (1 µg/kg) seguido por una INF. C (1 µg/kg/h) en ovejas gestantes produjo una profunda sedación y unos cambios cardiovasculares moderados, aunque las ovejas no se sometieron a anestesia general ni se les realizó ningún estímulo quirúrgico (Uemura et al. 2012). En perros anestesiados con isoflurano la administración de una INF. C de dexmedetomidina a la dosis de 1 µg/kg/h se consideró mejor que a 2 o 3 µg/kg/h tras la administración de una dosis de 5 µg/kg de dexmedetomidina en bolo, basado en el ritmo cardíaco, las presiones arteriales y en la recuperación anestésica (Uilenreef et al. 2008). La administración de este ritmo de infusión (1 µg/kg/h) en ponis premedicados con dexmedetomidina (3.5 µg/kg, IV) durante el mantenimiento anestésico con isoflurano presentó muy poca influencia en la PaO₂, mientras que la administración de una INF. C de dexmedetomidina a 1.75 µg/kg/h produjo un descenso significativo en la PvO₂ y PaO₂ (Marcilla et al. 2010). Una INF. C de dexmedetomidina (2 µg/kg/h) administrada sin previo bolo durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano ha sido estudiada en ovejas, observándose una severa depresión cardiorrespiratoria (Kastner et al. 2007a). Basado en estos estudios, la dosis de dexmedetomidina utilizada en nuestro estudio (4 µg/kg de bolo y 1

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de INF. C) fue elegida para proporcionar una adecuada sedación y prevenir una depresión cardiorrespiratoria severa.

El efecto de una INF. C de dexmedetomidina sobre los requerimientos de sevoflurano en ovejas sometidas a un procedimiento ortopédico no ha sido evaluado previamente. La administración de una INF. C de dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano produjo una reducción en los requerimientos anestésicos de sevoflurano en humanos (Aantaa et al. 1997), perros (Pascoe et al. 2006; Gutierrez-Blanco et al. 2013), gatos (Escobar et al. 2012) y ponis (Gozalo-Marcilla et al. 2013), aunque en nuestro estudio este efecto no se observó en el grupo DEX. Resultados similares han sido descritos en caballos sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos, en los cuales no se observó una reducción en los requerimientos anestésico de isoflurano durante la administración de una INF. C de romifidina, detomidina o dexmedetomidina (Devisscher et al. 2010; Schauvliege et al. 2011; Marcilla et al. 2012). La razón por la que no se observó una clara reducción en los requerimientos del gas anestésico en nuestro estudio podría ser debida a la dificultad de evaluación de la profundidad anestésica cuando se administra una INF. C de un α_2 agonista. Esta complicación se ha descrito en caballos anestesiados con un anestésico volátil y una INF. C de medetomidina, en los cuales se observó un plano anestésico más superficial, aunque no se registró una respuesta al estímulo doloroso (Ringer et al. 2007). En nuestro estudio, al igual que en el de Ringer et al. (2007), los ajustes de la profundidad anestésica se basaron en la evaluación de los signos clínicos y respuesta autónoma para evitar movimiento, y los animales con una INF. C de un α_2 agonista parecen presentar un plano más superficial. Por esta razón, la ausencia de diferencia en la $F_E\text{Sevo}$ no debe ser sobrevalorada. Son necesarios estudios farmacocinéticos para determinar la dosis de

DISCUSIÓN

dexmedetomidina requerida para alcanzar adecuadas concentraciones plasmáticas que produzcan una reducción de los requerimientos anestésicos en ovejas.

En el presente estudio, las ovejas del grupo DEX presentaron un descenso de la FC, PAM, PAS, PAD e IC, así como un aumento de la VVS, aunque no se observaron diferencias significativas para el IRVS ni para el IVS entre ambos grupos. Los signos cardiovasculares clásicos de los α_2 agonistas son un descenso de la FC y del GC, un aumento seguido por un descenso de las presiones arteriales y un aumento de las RVS (Bryant et al. 1996; Bryant et al. 1998; Gomez-Villamandos et al. 2005; Gomez-Villamandos et al. 2006; Kastner et al. 2006a; Marcilla et al. 2012; Rauser et al. 2012). Sin embargo, en nuestro estudio no se observó una fase de hipertensión inicial tras la administración de la dexmedetomidina, aunque esto puede ser debido a que los primeros valores de presiones arteriales fueron registrados a partir del minuto 15 de anestesia. Del mismo modo, Kastner et al. (2007a) no describieron cambios en las presiones arteriales y la RVS con respecto a sus valores basales cuando administraron una INF. C de dexmedetomidina (2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en ovejas anestesiadas con sevoflurano, si bien esto podría ser debido a la ausencia de una dosis previa de dexmedetomidina en bolo. Los valores de presión arterial observados en el grupo DEX fueron inferiores a los registrados en las ovejas que sólo recibieron sevoflurano durante el mantenimiento anestésico. El menor valor de presión arterial observado en las ovejas que recibieron la INF. C de dexmedetomidina puede ser atribuido a que la FC y el IC fueron también inferiores en este grupo, y no influido por el IRVS como ha sido descrito por otros autores (Mutoh et al. 1997; Gómez-Villamandos et al. 1999). Esto indica que el descenso de la FC representa la principal causa de la reducción del IC, ya que el IVS fue similar en los dos grupos. Estos resultados se ajustan a los observados en ovejas no anestesiadas, en las cuales dosis inferiores a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de medetomidina no produjeron

ningún efecto sobre el VS cuando se compararon con un grupo salino (Bryant et al. 1996). El incremento de la VVS en perros normovolémicos ha sido asociado a la hipotensión inducida por isoflurano (Valverde et al. 2012), por lo que el aumento de la VVS en el grupo DEX puede ser debido a un mayor efecto vasodilatador producido por la interacción dexmedetomidina-sevoflurano, si bien, aunque el valor del IRVS en el grupo DEX fue ligeramente inferior, no hubo diferencias significativas en este parámetro entre grupos. Kastner et al. (2007a) describieron un efecto vasodilatador durante y tras la administración de una INF. C de dexmedetomidina en ovejas, manifestado mediante una reducción significativa de la precarga debida a un descenso de la RVS respecto a su valor basal, evidenciándose que los efectos vasomotores periféricos no contrarrestaron los efectos simpaticolíticos centrales sobre el tono vascular. Por otra parte, en este estudio la disminución del IRVS, aunque no de forma significativa, podría contribuir en parte también a la disminución del IC. Sin embargo, actualmente no se han publicado estudios experimentales en los que se evalúe la función cardiovascular tras la administración un bolo seguido de una INF. C de dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico de ovejas con gas anestésico.

Los animales que recibieron una INF. C de dexmedetomidina con sevoflurano tuvieron similar FR y PaCO₂ que las ovejas del grupo P, aunque en el grupo DEX los valores de la PaCO₂ fueron ligeramente inferiores. Este estudio también revela que en ambos grupos se produjo similar grado de acidosis respiratoria como resultado de un aumento de PaCO₂, aunque sin diferencia significativa entre ellos. Por lo tanto, según estos resultados la combinación de una INF. C de dexmedetomidina y sevoflurano no mejoró la ventilación en comparación con sevoflurano sólo.

Los valores de PaO₂ durante toda la anestesia se mantuvieron dentro de los límites clínicamente aceptables en ambos grupos, no observándose hipoxemia en ningún

DISCUSIÓN

momento del estudio. Además, cinco minutos después de la inducción anestésica, la PaO₂ se encontró dentro de los límites normales, siendo un resultado diferente al descrito en estudios previos, en los cuales se observó una disminución significativa del valor de PaO₂ tras la premedicación con dexmedetomidina (Kastner et al. 2001; Kastner et al. 2007b) o medetomidina (Celly et al. 1997b; Bryant et al. 1998) en rumiantes. Sin embargo, las ovejas de nuestro estudio se preoxigenaron con O₂ 100% durante 5 minutos previo a la inducción anestésica y recibieron O₂ al 100% desde el momento de la intubación traqueal. La presencia de hipoxemia también se ha descrito durante el mantenimiento anestésico de ovejas anestesiadas con sevoflurano y una INF. C de dexmedetomidina (2 µg/kg/h) y sin una dosis bolo de dexmedetomidina (Kastner et al. 2007a). Sin embargo, dado que el grado de hipoxemia arterial se ha descrito que es dosis dependiente y con una alta variabilidad individual (Eisenach 1988; Talke et al. 2000), la administración de una dosis inferior de INF. C de dexmedetomidina podría haber contribuido a que la PaO₂ se mantuviera dentro de los límites normales. El mecanismo exacto por el que los α₂ agonistas producen hipoxemia en ovejas no está demostrado, a pesar de que varios estudios han intentado evaluar este efecto. En base a estos estudios, la hipoxemia se atribuye a diferentes mecanismos: vasoconstricción pulmonar (Bacon et al. 1998), reacciones tóxicas que activan a los macrófagos pulmonares intravasculares (Celly et al. 1999), trombos en el lecho capilar (Eisenach 1988) y/o vasoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo (Nolan et al. 1986). Además, se ha demostrado que la hipoxemia se mantiene en el tiempo por una dificultad en la difusión debido a la presencia de edema alveolar (Kastner et al. 2007b). Sin embargo, no hay estudios previos en los que se evalúe la PaO₂ en ovejas anestesiadas con sevoflurano vehiculado en 100 % de oxígeno y en las que se haya administrado una dosis de carga de dexmedetomidina seguido de una INF. C de este agente.

En el presente estudio, la calidad y el tiempo de recuperación fueron similares entre ambos grupos. De hecho, el Td y el Tce fueron ligeramente mayores en el grupo DEX, pero el Tme fue ligeramente inferior en las ovejas anestesiadas con una INF. C de dexmedetomidina, aunque esas diferencias no fueron significativas en ninguno de los tiempos evaluados. Estos resultados son similares a los publicados en perros anestesiados con desflorano y con una INF. C de medetomidina, en el cual no se observó ninguna diferencia significativa en los tiempos de recuperación entre perros anestesiados sólo con desflorano y perros anestesiados con desflorano y una INF. C de medetomidina (Gomez-Villamandos et al. 2008).

Respecto a la calidad de recuperación, se ha observado que tras 150 minutos de mantenimiento anestésico con isoflurano y una INF. C de dexmedetomidina fue buena o excelente en ponis (Marcilla et al. 2010). Igualmente, en caballos anestesiados con isoflurano se observó una recuperación anestésica de mayor calidad, aunque más larga, en aquellos caballos que recibieron una INF. C de dexmedetomidina, aunque todos los caballos recibieron una dosis extra de sedación antes de la recuperación anestésica (Marcilla et al. 2012).

En conclusión, en ovejas premedicadas con dexmedetomidina y morfina e inducidas con propofol, la administración de una INF. C de dexmedetomidina a 1 µg/kg/h durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano no redujo los requerimientos de sevoflurano y disminuyó los valores de los parámetros cardiovasculares sin afectar a la función respiratoria, los tiempos de recuperación o la calidad de recuperación. Son necesarios más estudios experimentales para encontrar la dosis de INF. C de dexmedetomidina que reduzca la CAM de sevoflurano en ovejas.

7.4 CUARTO ESTUDIO. EFECTOS DEL SEVOFLUORANO E ISOFLUORANO EN PARÁMETROS CARDIORRESPIRATORIOS Y RECUPERACIÓN ANESTÉSICA EN OVEJAS

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que las ovejas anestesiadas con sevofluorano tienen una recuperación más rápida y una calidad de recuperación de mayor calidad que las ovejas anestesiadas con isofluorano. Además, en el grupo Sevo el estatus cardiovascular fue ligeramente superior que en el grupo Iso. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros respiratorios medidos.

La calidad de sedación producida por la combinación dexmedetomidina-morfina en la premedicación anestésica fue ligera pero suficiente para el manejo de los animales (Funes et al. 2014), obteniéndose un efecto similar en las ovejas incluidas en este estudio. Un estudio realizado en ovejas por Upton et al. (2003) demostró que la morfina no produjo alteraciones cardiovasculares o respiratorias mayores que las observadas tras la administración única de dexmedetomidina (Kastner et al. 2005). En las ovejas de nuestro estudio no se observaron alteraciones de comportamiento, a pesar de que se ha descrito que la morfina produce moderado grado de disforia en ovejas (Upton et al. 2003). La premedicación con morfina podría haber proporcionado en las ovejas de nuestro estudio un efecto sedante y analgésico con una duración similar al tiempo quirúrgico (Riebold 2007). En ovejas anestesiadas con sevofluorano la vida media de distribución y la vida media de eliminación tras la administración de 2 µg/kg de dexmedetomidina fueron muy rápidas (1.97 y 33.52 minutos, respectivamente) (Kastner et al. 2006b), por lo que la influencia de la dexmedetomidina sobre los requerimientos de isofluorano probablemente no habría tenido efecto durante todo el procedimiento

DISCUSIÓN

quirúrgico. Sin embargo, se ha descrito que el tiempo durante el cual un $\alpha 2$ agonista tiene efecto sobre la CAM es superior a la vida media de este fármaco. La xilacina, un $\alpha 2$ agonista, tiene una vida media de eliminación de 50 minutos (Garcia-Villar et al. 1981), aunque se ha observado en caballos que puede producir una reducción dosis y tiempo dependiente en la CAM del isofluorano durante un tiempo mínimo de 3 horas después de su administración (Steffey et al. 2000). Esto sugiere que el efecto de los $\alpha 2$ agonistas sobre la CAM de los gases anestésicos puede durar más tiempo del efecto clínico analgésico y sedante esperado. Sin embargo, en ninguna oveja incluida en el estudio se observó una respuesta cardiovascular simpática al estímulo quirúrgico así como un incremento en los requerimientos de isofluorano durante los 100 minutos, que pudiese indicar una analgesia inadecuada. La analgesia se consideró satisfactoria durante la cirugía, por lo que no se administró ninguna dosis adicional de dexmedetomidina ni de morfina. En el postoperatorio todas las ovejas recibieron morfina y buprenorfina para proporcionar analgesia.

En ovejas se ha descrito que el propofol produce depresión respiratoria y cardiovascular de forma dosis dependiente (Upton et al. 2009). La administración de un bolo intravenoso de propofol a ovejas no afectó a la FC, a pesar de la disminución del GC y la presencia de hipotensión (Andaluz et al. 2005). La velocidad de administración de propofol en la inducción anestésica es de vital importancia, habiéndose descrito en ovejas una relación directa con sus efectos cardiovasculares, ya que la administración rápida de este agente se asoció a un mayor descenso de la PAM y de la dPmx que cuando se administró de forma lenta (Zheng et al. 1998). En nuestro estudio el propofol se administró en 234 segundos, siendo la inducción anestésica agradable y sin presencia de depresión cardiovascular. En ovejas inducidas con propofol se ha observado una depresión respiratoria manifestada con un descenso del pH como consecuencia de un

incremento en la PaCO₂ (Andaluz et al. 2005). Además, esta depresión respiratoria también se ha asociado con una alta tasa de apnea tras la administración de este agente inductor en ovejas (Andaluz et al. 2005), perros (Ambros et al. 2008) y cabras (Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009). En nuestro estudio se observó una disminución significativa de la FR tras la administración de propofol, aunque sólo una oveja tuvo apnea tras la inducción anestésica, presentando una menor tasa de apnea respecto a otros estudios; esta baja tasa de apnea puede ser debida a la administración lenta de propofol en la inducción.

En el presente estudio no se observaron efectos secundarios asociados a la administración de propofol, como opistótonos (Torres et al. 2012) o mioclonias (Pablo et al. 1997), los cuales han sido descritos en cabras y ovejas tras la inducción anestésica con este agente. Esta ausencia de efectos secundarios observada en nuestro estudio puede ser debida a la buena calidad de sedación que presentaron las ovejas tras su premedicación con dexmedetomidina y morfina. La calidad de inducción anestésica se consideró buena o excelente [4 (2 - 4)], presentando una suave intubación endotraqueal con una dosis media de propofol de 3.9 mg/kg, siendo esta inferior a la descrita previamente en ovejas y cabras no premedicadas (Lin et al. 1997; Pablo et al. 1997; Dziki et al. 2009). Por lo tanto, la premedicación con dexmedetomidina y morfina redujo la dosis necesaria de propofol para la inducción anestésica de las ovejas, y esta reducción pudo contribuir a una menor tasa de apnea y depresión cardiovascular.

La CAM del isoflurano publicada en ovejas no premedicadas es 1.53 ± 0.12 % (Bernards et al. 1996). Sin embargo, la F_EIso obtenida en el grupo Iso (1.38 ± 0.57 %) fue inferior al valor publicado probablemente debido al efecto de la premedicación, como se ha demostrado previamente en ovejas (Kastner et al. 2006a). El valor de referencia de la CAM del sevoflurano en ovejas no se ha estudiado ampliamente,

DISCUSIÓN

existiendo sólo la información de una comunicación en un congreso en el cual se describió que la CAM del sevoflurano en ovejas es 3.3 % (Lukasik et al. 1998b). Sin embargo, este valor es muy alto al compararlo con la CAM de otros rumiantes, como es en el caso de las cabras (2.33 ± 0.15 %) (Hikasa et al. 1998). Para poder garantizar la administración de una dosis equipotente de ambos agentes inhalatorios durante la anestesia, los anestésicos volátiles se compararon mediante una relación de sus respectivas F_E Gas. En nuestro estudio, la relación F_E Sevo/ F_E Iso (aproximadamente 1.7) obtenida durante el mantenimiento anestésico fue similar a la relación Sevo/Iso obtenida en ovejas (1.7) (Hikasa et al. 2000), cabras (1.8) (Hikasa et al. 1998) y humanos (1.6 – 1.7) (Scheller et al. 1988). Los ajustes del vaporizador durante el mantenimiento anestésico se realizaron en base a la evaluación de la profundidad anestésica, dependiendo de la presencia de signos clínicos (reflejo palpebral, posición globo ocular, ausencia de movimiento en respuesta al estímulo quirúrgico) y ausencia de respuesta del sistema nervioso autónomo (cambios en presiones arteriales, FC y FR). Este método de evaluación de la profundidad anestésica se ha descrito previamente en ovejas, comprobando que es útil para garantizar que los agentes anestésicos son administrados de forma adecuada a los requerimientos de cada oveja (Hikasa et al. 2000; Granados et al. 2012; Funes et al. 2014).

La anestesia inhalatoria produce depresión cardiovascular de manera dosis-dependiente (Fujita et al. 1993; Aida et al. 1996; Galloway et al. 2004). Aunque se ha descrito un descenso dosis-dependiente de la presión arterial inducido por agentes anestésicos volátiles, se ha observado que la depresión de la presión arterial es menor cuando el mantenimiento anestésico se realiza con sevofluorano en lugar de con isofluorano en cabras (Hikasa et al. 1998), corderos (Vettorato et al. 2012), gatos (Hikasa et al. 1996) y perros (Duke et al. 2006). Además, Driessen et al. (2006) observaron que los caballos

que recibieron sevoflurano durante el mantenimiento anestésico necesitaron menor administración de simpaticomiméticos para mantener la PAM por encima de 70 mmHg que los caballos que se mantuvieron con isoflurano. En nuestro estudio, el grupo Sevo presentó unos valores de PAM, PAS y PAD significativamente mayores durante todo el procedimiento anestésico que el grupo Iso, aunque con poca relevancia clínica ya que sólo hubo una diferencia de 9 mmHg para la PAM entre ambos grupos. El descenso de las presiones arteriales se ha atribuido parcialmente a un descenso en la RVS y por otro lado a un descenso en el VS (Mutoh et al. 1997; Gómez-Villamandos et al. 1999). Dado que el IRVS fue inferior en las ovejas anestesiadas con sevoflurano, el incremento de las presiones arteriales observado en el grupo Sevo se debió probablemente a un mayor valor de los parámetros de FC, IC e IVS observado en este grupo. El mayor valor de la VVS registrado en el grupo Sevo se puede deber a un mayor efecto vasodilatador (Valverde et al. 2012), ya que este grupo presentó un menor valor del IRVS y las ovejas de ambos grupos se consideraron normovolémicas y recibieron el mismo volumen de fluidos. Aunque en cabras (Hikasa et al. 1998) y caballos (Aida et al. 1996; Yamanaka et al. 2001) se ha observado que el sevoflurano produjo un mínimo descenso de la RVS, lo que sugiere que el sevoflurano tiene un mínimo efecto vasodilatador, en ovejas no hay información publicada sobre los efectos que el sevoflurano ejerce sobre el IRVS.

Las ovejas anestesiadas con sevoflurano tuvieron una FC mayor que en el grupo Iso, aunque esta diferencia no fue observada por Mohamadnia et al. (2008) entre ambos agentes inhalatorios en ovejas. Sin embargo, otros autores han descrito una FC más estable durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano que con isoflurano en humanos adultos (Ebert et al. 1995), niños (Dalal et al. 2008) y perros (Polis et al. 2001; de Mattos-Junior et al. 2011). Además, la FC durante el mantenimiento anestésico fue

DISCUSIÓN

mayor que en tiempo basal en ambos grupos. Estos resultados son similares a los obtenidos por Hikasa et al. (1998) en cabras, observando que la FC durante el mantenimiento anestésico fue mayor a los valores registrados en la preanestesia en ambos grupos. El principal responsable de este aumento de FC en perros no premedicados se ha atribuido a una activación del reflejo barorreceptor, inducido por un descenso de la presión arterial (Bernard et al. 1990; Mutoh et al. 1997).

En nuestro estudio el IC fue significativamente mayor en las ovejas anestesiadas con sevofluorano. Un resultado similar se ha observado en estudios previos, en los cuales se ha demostrado que el sevofluorano produce menor disminución del IC que el isofluorano (Lerman et al. 1990; Grosenbaugh & Muir 1998). Sin embargo, esta diferencia no ha sido observada en cabras (Hikasa et al. 1998), caballos (Driessen et al. 2006) y perros (Abed et al. 2014) cuando se comparó el IC entre ambos gases inhalatorios. En el presente estudio, el grupo Sevo tuvo mayores valores de presiones arteriales, FC e IVS que las ovejas anestesiadas con isofluorano, lo que podría explicar el mayor valor de IC observado en las ovejas anestesiadas con sevofluorano.

La depresión respiratoria dosis-dependiente asociada a la anestesia inhalatoria con isofluorano y sevofluorano, reflejada por un aumento de la PaCO₂ y un descenso de la FR, se ha descrito en humanos (Stachnik 2006), perros (Galloway et al. 2004), gatos (Hikasa et al. 1996) y ovejas (Hikasa et al. 2000). En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos durante el tiempo anestésico estudiado para estas variables, aunque la depresión respiratoria observada en las ovejas de nuestro estudio fue mayor que en estudios previos realizados en otras especies (perros, gatos y humanos). La mayor depresión respiratoria producida en rumiantes se ha asociado a una dificultad en la ventilación debida a un aumento de acumulación de gases y distensión del rumen (Ungerer et al. 1976), aunque en nuestro estudio se introdujo un tubo gástrico

hasta el rumen para evitar la distensión ruminal. Por otro lado, la depresión respiratoria también ha sido relacionada con el decúbito de las ovejas durante la anestesia (Fujimoto & Lenehan 1985). En nuestro estudio, las ovejas se posicionaron en decúbito dorsal, lo que puede causar dificultad ventilatoria e hipercapnia durante la anestesia, como ha sido observado en caballos posicionados en decúbito dorsal (Neto et al. 2000). El aumento de la P_vCO_2 registrado durante el mantenimiento anestésico respecto al valor basal produjo una acidosis respiratoria de la misma forma que ha sido publicado previamente en cabras (Hikasa et al. 1998) y ovejas (Hikasa et al. 2000) anestesiadas con isofluorano o sevofluorano.

La PaO_2 observada en las ovejas anestesiadas con sevofluorano fue significativamente mayor que durante la anestesia con isofluorano. En caballos se ha descrito un resultado similar, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos anestésicos inhalatorios (Driessen et al. 2006). En nuestro estudio no se observó hipoxemia, y la diferencia de PaO_2 observada entre ambos grupos no fue clínicamente relevante, ya que no se registraron valores que indicasen hipoxemia en ningún momento de la anestesia. Además, no se encontraron diferencias entre ambos grupos para la $Pa/A O_2$. En ovejas premedicadas con dexmedetomidina y anestesiadas con sevofluorano se observó un gran descenso de la PaO_2 (Kutter et al. 2006), aunque el EtSevo fue mayor que el administrado en nuestro estudio. La PaO_2 aumentó a lo largo de la anestesia en ambos grupos, de manera similar a lo descrito por Hikasa et al. (1998, 2000), probablemente debido a la administración de oxígeno 100 % durante la anestesia.

En la recuperación anestésica del presente estudio, el Tme y el Tce fueron significativamente más cortos en las ovejas que recibieron sevofluorano en lugar de isofluorano, así como la calidad de recuperación fue de mejor calidad también en el grupo Sevo. La recuperación anestésica está influenciada por diferentes factores. Las

DISCUSIÓN

diferencias en la solubilidad de los anestésicos volátiles presentan una gran influencia en esta fase de la anestesia. El sevoflurano tiene unos coeficientes sangre/gas y cerebro/sangre menores (0.68 y 1.7, respectivamente) que el isoflurano (1.4 y 1.6, respectivamente), lo cual produce un equilibrio más rápido de los niveles de la sangre y del cerebro con los gases alveolares cuando se administra sevoflurano (Eger 1995; Clarke 1999). La velocidad de eliminación del sevoflurano está también influida por el coeficiente de partición aceite/gas, el cual es inferior en el sevoflurano comparado con el isoflurano (47 vs. 91, respectivamente) (Strum & Eger 1987). Por otro lado, el mayor porcentaje de metabolización del sevoflurano respecto al isoflurano (3 vs. 0.17 %, respectivamente) podría haber influido en la recuperación anestésica, aunque esta influencia habría sido de forma limitada ya que el tiempo de mantenimiento anestésico en nuestro estudio fue corto (Holaday et al. 1975; Eger 1994).

Otros factores como el GC y la ventilación alveolar también podría haber influido en la recuperación tras el mantenimiento anestésico con agentes inhalatorios (Stoelting & Eger 1969; Carpenter et al. 1987). El IC registrado durante todo el procedimiento en el grupo Sevo fue significativamente mayor que en el grupo Iso, lo que podría haber acelerado la recuperación anestésica en las ovejas anestesiadas con sevoflurano. Con respecto a la ventilación alveolar, la PaCO₂ y la FR fueron estadísticamente similares entre ambos grupos.

Otros factores que podrían influir en la recuperación anestésica y que no mostraron diferencias significativas entre grupos fueron el estado de salud de las ovejas, edad, sexo, peso, T^a de los animales y duración de la anestesia. El sistema respiratorio utilizado durante el mantenimiento anestésico también podría haber tenido influencia en la recuperación, ya que en el sistema podría haber quedado alguna partícula de agente

anestésico. Para prevenir este efecto no deseado, las ovejas se desconectaron del sistema respiratorio al finalizar el periodo anestésico.

La administración de fármacos inyectables durante la premedicación y la inducción anestésica antes de la administración de agentes volátiles es una práctica común en la anestesia veterinaria (Granados et al. 2012), habiéndose evaluado la recuperación en animales premedicados en otros estudios. Hikasa et al. (2000) observaron que la recuperación anestésica después del mantenimiento anestésico con sevoflurano fue más rápida que con isoflurano en ovejas premedicadas sólo con atropina e inducidas con tiopental. Sin embargo, el uso de anestésicos inyectables, sedantes o analgésicos parece que produce una disminución en la diferencia de la velocidad de recuperación (Mohamadnia et al. 2008). Aunque el efecto de la dexmedetomidina y la morfina administrada en la premedicación de las ovejas no se puede descartar en el momento de la recuperación anestésica, en un estudio realizado en corderos anestesiados con isoflurano o sevoflurano y en los cuales también se administró medetomidina, meloxicam, morfina, una INF. C de ketamina y atracurio, los tiempos de recuperación fueron más cortos en el grupo sevoflurano (Vettorato et al. 2012). Por otro lado, la inducción anestésica de las ovejas se realizó con propofol en lugar de con gas anestésico, para de este modo reducir el riesgo de regurgitación y neumonía por aspiración en esta fase anestésica. La administración de propofol en ovejas tiene un rápido inicio de acción (Zheng et al. 1998) y una corta duración de acción (Ludbrook & Upton 1997). Por lo tanto, es improbable que la dosis de propofol administrada en la inducción anestésica tuviera influencia en el momento de la recuperación anestésica. Además, la dosis de propofol administrada fue similar en ambos grupos.

En rumiantes, la calidad de recuperación de la anestesia es tan importante como la velocidad de recuperación. La mayoría de las recuperaciones se clasificaron entre un

DISCUSIÓN

grado 3 o 4 (buena, excelente). Sin embargo, la calidad de recuperación fue significativamente mejor en el grupo Sevo en comparación con las ovejas anestesiadas con isoflurano, como ha sido observado en perros sometidos a un procedimiento no invasivo y premedicados con acepromacina y petidina (Love et al. 2007). Una mejor calidad de recuperación también se ha descrito después del mantenimiento anestésico con sevoflurano en comparación con isoflurano en caballos premedicados con xilacina e inducidos con ketamina y diacepam (Matthews et al. 1998). Sin embargo, en un estudio realizado en caballos no se observó ninguna diferencia en la calidad de recuperación después de la anestesia con isoflurano o sevoflurano, aunque algunos de los caballos incluidos en este estudio se sedaron con xilacina antes de la recuperación anestésica, lo cual puede reducir las diferencias entre ambos agentes (Leece et al. 2008). Tampoco se han observado diferencias en la recuperación anestésica de potros anestesiados con ambos gases anestésicos, aunque los potros se mantuvieron en decúbito lateral hasta que se consideró que tenían suficiente fuerza para mantenerse en pie (Read et al. 2002). En nuestro estudio, las ovejas no recibieron ningún fármaco adicional antes de la recuperación anestésica ni fueron asistidas en esta fase. Por ello, posiblemente se observó una mejor recuperación en el grupo Sevo.

En conclusión, el mantenimiento anestésico con sevoflurano produjo una rápida recuperación y una mayor calidad de recuperación que tras el mantenimiento anestésico con isoflurano en ovejas sometidas a una cirugía ortopédica, en las cuales también se administró dexmedetomidina, morfina y propofol. No se observaron diferencias significativas para los parámetros respiratorios evaluados, aunque las variables cardiovasculares presentaron un aumento en el grupo Sevo. Ambos anestésicos volátiles son adecuados para el mantenimiento anestésico en ovejas sometidas a un

procedimiento ortopédico, aunque el sevoflurano parece que proporciona mayores beneficios.

8 CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

**PRIMER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
ALFAXOLONA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON DESFLUORANO**

1. La combinación butorfanol-dexmedetomidina a las dosis utilizadas produce una ligera sedación aunque suficiente para el manejo de las ovejas.
2. La combinación butorfanol-dexmedetomidina no produce hipoxemia en los siguientes 150 minutos a su administración.
3. La inducción anestésica con alfaxolona en ovejas premedicadas presenta una calidad de inducción buena-excelente, cuando se administra una dosis media de 1.7 (1.2-2.6) mg/kg en un tiempo medio de 92 segundos.
4. La infusión continua de alfaxolona durante el mantenimiento anestésico con desfluorano mantiene un buen plano anestésico, mejorando el estatus cardiorrespiratorio al incrementar la FC, dPmx, IVS, IC, PVC, FR y PaO₂, y disminuir la RVS, sin alterar el estatus ácido-base. La infusión continua de alfaxolona produce una reducción del 22 % de la F_EDes.
5. La recuperación anestésica se alarga al introducir la infusión continua de alfaxolona en el protocolo, pero mantiene el mismo grado de calidad.

**SEGUNDO ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
FENTANILO EN OVEJAS ANESTESIADAS CON ISOFLUORANO**

1. La combinación morfina-dexmedetomidina a las dosis utilizadas produce una ligera sedación aunque suficiente para el manejo de las ovejas.
2. La combinación morfina-dexmedetomidina no produce hipoxemia en los siguientes 100 minutos a su administración.
3. La inducción anestésica con propofol en ovejas premedicadas presenta una calidad excelente, cuando se administra una dosis media de 4.7 ± 2.4 mg/kg en un tiempo medio de 256 ± 84 segundos.
4. La infusión continua de fentanilo durante el mantenimiento anestésico con isofluorano mantiene un buen plano anestésico, afectándose únicamente el IC y la FR, que fueron inferiores en las ovejas que recibieron fentanilo. La infusión continua de fentanilo produce una reducción del 22.6% de la $F_{E}Iso$.
5. La calidad y tiempos de recuperación fueron estadísticamente similares entre los dos grupos.

***TERCER ESTUDIO. EFECTOS ANESTÉSICOS Y
CARDIORRESPIRATORIOS DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE
DEXMEDETOMIDINA EN OVEJAS ANESTESIADAS CON
SEVOFLUORANO***

1. La combinación morfina-dexmedetomidina a las dosis utilizadas produce una ligera sedación aunque suficiente para el manejo de las ovejas.
2. La combinación morfina-dexmedetomidina no produce hipoxemia en los siguientes 100 minutos a su administración.
3. La inducción anestésica con propofol en ovejas premedicadas presenta una calidad de inducción buena-excelente, cuando se administra una dosis media de 3.1 ± 1.4 mg/kg en un tiempo medio de 180 ± 61 segundos.
4. La infusión continua de dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano mantiene un buen plano anestésico, sin producir cambios significativos a nivel respiratorio o ácido-base, aunque a nivel cardiovascular se observó un descenso de la FC, PAM, PAS, PAD e IC, y un aumento de la VVS en las ovejas que recibieron la INF. C de dexmedetomidina.
5. La calidad y tiempos de recuperación fueron estadísticamente similares entre los dos grupos.

CUARTO ESTUDIO. EFECTOS DE SEVOFLUORANO E ISOFLUORANO EN PARÁMETROS CARDIORRESPIRATORIOS Y RECUPERACIÓN ANESTÉSICA EN OVEJAS

1. La combinación morfina-dexmedetomidina a las dosis utilizadas produjo una ligera sedación, aunque suficiente para el manejo de las ovejas.
2. La combinación morfina-dexmedetomidina no produce hipoxemia en los siguientes 100 minutos a su administración.
3. La inducción anestésica con propofol en ovejas premedicadas presenta una calidad buena-excelente, cuando se administra una dosis media de propofol de 3.9 ± 1.4 mg/kg en un tiempo medio de 234 ± 61 segundos.
4. El mantenimiento anestésico con sevoflurano mantiene significativamente mayores valores de FC, PAM, PAS, PAD, IC, IVS y VVS, aunque el IRVS fue menor en este grupo. No se observaron cambios significativos a nivel respiratorio o ácido-base entre los dos grupos.
5. La calidad de recuperación es mejor y el tiempo total de recuperación menor en ovejas anestesiadas con sevoflurano con respecto a las anestesiadas con isoflurano.

CONCLUSIONES DE LA TESIS DOCTORAL

1. La premedicación anestésica con las combinaciones butorfanol-dexmedetomidina y morfina-dexmedetomidina produce una ligera calidad de sedación, aunque suficiente para el manejo de las ovejas.
2. La premedicación anestésica con las combinaciones butorfanol-dexmedetomidina y morfina-dexmedetomidina no produce hipoxemia durante el mantenimiento anestésico de las ovejas (100-150 minutos).
3. La calidad de inducción tras la administración de alfaxolona o propofol en ovejas premedicadas es buena-excelente sin presencia de complicaciones. Las dosis de los agentes anestésicos administrados para la inducción anestésica han sido inferiores a las publicadas en estudios previos en ovejas no premedicadas.
4. Las infusiones continuas de alfaxolona, fentanilo y dexmedetomidina, administradas durante el mantenimiento anestésico con anestésicos halogenados (desflurano, isoflurano y sevoflurano) mantienen la función cardiorrespiratoria y el estatus ácido-base en un rango clínico aceptable. Alfaxolona y fentanilo reducen las necesidades de anestésico inhalatorio, mientras que la dexmedetomidina no ejerce ningún efecto sobre los requerimientos anestésicos.
5. La calidad de recuperación es de mayor calidad en las ovejas anestesiadas con sevoflurano en comparación con isoflurano, aunque no se observan diferencias en la calidad de recuperación cuando se administran las infusiones continuas de alfaxolona, fentanilo y dexmedetomidina con sus respectivos grupos placebo. El tiempo de recuperación anestésica fue mayor en las ovejas que recibieron alfaxolona cuando se comparó con su grupo placebo, y mayor tras el mantenimiento anestésico con isoflurano comparado con sevoflurano. Las ovejas que reciben INF. C de fentanilo y

CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico presentan unos tiempos de recuperación estadísticamente similares a sus grupos placebo.

***FIRST STUDY. ANAESTHETIC AND CARDIORESPIRATORY EFFECTS
OF A CONSTANT RATE INFUSION OF ALFAXALONE IN
DESFLURANE-ANAESTHETIZED SHEEP***

1. The quality of sedation produced by the combination of butorphanol-dexmedetomidine was mild but sufficient for handling the animals.
2. The butorphanol-dexmedetomidine combination does not produce hypoxaemia within 150 minutes after administration.
3. The quality of anaesthetic induction with alfaxalone was considered to be good-excellent using a median dose of 1.7 (1.2-2.6) mg/kg administered during 92 seconds (70-150 seconds).
4. The administration of a continuous rate infusion of alfaxalone during anaesthetic maintenance with desflurane maintained a good anaesthetic plane, improving cardiorespiratory function increasing heart rate, contractility, stroke volume index, cardiac index, central venous pressure, respiratory rate and arterial oxygen partial pressure, and decreasing systemic vascular resistance, without altering the acid-base status. A continuous rate infusion of alfaxalone produces a 22% reduction of desflurane expiratory fraction requirements.
5. Recovery times were significantly longer in sheep given alfaxalone but recovery quality was similar in both groups.

SECOND STUDY. ANAESTHETIC AND CARDIORESPIRATORY EFFECTS OF A CONSTANT RATE INFUSION OF FENTANYL IN ISOFLURANE-ANAESTHETIZED SHEEP

1. The quality of sedation produced by the combination of morphine-dexmedetomidine was mild but sufficient for handling the animals.
2. The morphine-dexmedetomidine combination does not produce hypoxaemia within 100 minutes after administration.
3. The quality of anaesthetic induction with propofol was considered to be excellent using a median dose of 4.7 ± 2.4 mg/kg administered in 256 ± 84 second.
4. The administration of a continuous rate infusion of fentanyl during anaesthetic maintenance with isoflurane maintained a good anaesthetic plane. Cardiorespiratory parameters measured were similar in both groups except cardiac index and respiratory rate that were significantly lower in the fentanyl group, without altering the acid-base status. A continuous rate infusion of fentanyl produces a 22.6% reduction of isoflurane expiratory fraction requirements.
5. Recovery quality and recovery times were statistically similar in both groups.

THIRD STUDY. ANAESTHETIC AND CARDIORESPIRATORY EFFECTS OF A CONSTANT RATE INFUSION OF DEXMEDETOMIDINE IN SEVOFLURANE-ANAESTHETIZED SHEEP

1. The quality of sedation produced by the combination of morphine-dexmedetomidine was mild but sufficient for handling the animals.
2. The morphine-dexmedetomidine combination does not produce hypoxaemia within 100 minutes after administration.
3. The quality of anaesthetic induction with propofol was considered to be good-excellent using a median dose of 3.1 ± 1.4 mg/kg administered in 180 ± 61 second.
4. The administration of a continuous rate infusion of dexmedetomidine during anaesthetic maintenance with isoflurane maintained a good anaesthetic plane. No significant differences were observed in respiratory function or acid-base status. Mean values of heart rate, mean, systolic and diastolic arterial blood pressures and cardiac index were significantly lower in the dexmedetomidine group, and stroke volume variation was significantly higher in this group.
5. Recovery quality and recovery times were statistically similar in both groups.

FOURTH STUDY. EFFECTS OF SEVOFLURANE AND ISOFLURANE ON CARDIORESPIRATORY PARAMETERS AND RECOVERY IN ANAESTHETIZED SHEEP.

1. The quality of sedation produced by the combination of morphine-dexmedetomidine was mild but sufficient for handling the animals.
2. The morphine-dexmedetomidine combination does not produce hypoxaemia within 100 minutes after administration.
3. The quality of anaesthetic induction with propofol was considered to be good-excellent using a median dose of 3.9 ± 1.4 mg/kg administered in 234 ± 61 second.
4. Mean values of heart rate, mean, systolic and diastolic arterial blood pressures, cardiac index, stroke index and stroke volume variation were significantly higher in the sevoflurane group, and systemic vascular resistance index was significantly lower in this group. No significant differences were observed in respiratory function or acid-base status between groups.
5. Recovery quality was significantly better and total recovery time was significantly shorter in sheep anaesthetized with sevoflurane.

DOCTORAL THESIS CONCLUSIONS

1. Butorphanol-dexmedetomidine and morphine-dexmedetomidine combinations produce a mild sedation allowing a good handling of the animals.
2. The anaesthetic premedication using butorphanol-dexmedetomidine or morphine-dexmedetomidine combinations do not produce hypoxemia during anaesthetic maintenance in sheep (100-150 minutes).
3. Induction quality after propofol or alfaxalone administration in premedicated sheep is good-excellent without presence of complications. The anaesthetic agent dose administered for anaesthetic induction is lower than those reported in previous studies in non premedicated sheep.
4. Continuous rate infusions of alfaxalone, fentanyl and dexmedetomidine, administered during anesthetic maintenance with volatile anesthetics (desflurane, isoflurane and sevoflurane) maintain cardiorespiratory function and acid-base status in an acceptable clinical range. Fentanyl and alfaxalone continuous rate infusions reduce volatile anaesthetic requirements, while dexmedetomidine has no effect on anesthetic requirements.
5. Recovery quality in sevoflurane anaesthetized sheep is better compared with isoflurane anaesthetized sheep, although no differences are observed in the recovery quality when a continuous rate infusion of alfaxalone, fentanyl or dexmedetomidine is compared with their respective placebo group. Anaesthetic recovery time is longer in sheep receiving alfaxalone compared to placebo, and after anaesthetic maintenance with isoflurane compared to sevoflurane. Sheep receiving a constant rate infusion of fentanyl or dexmedetomidine during anaesthetic maintenance have statistically similar recovery time to their respective placebo groups.

9 AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Bueno chicos, pues parece que sí, que tengo la Tesis Doctoral redactada delante de mí. Son muchas las emociones y sentimientos vividos a lo largo de estos maravillosos cinco años, lo cual resulta difícil poder expresarlo con palabras, y aún más difícil escribirlo. Han sido muchas las personas que han aportado su granito de arena en este proyecto. A través de estas líneas quiero expresar mi agradecimiento y gratitud a todos aquellos que han formado parte de este trabajo y han contribuido para que finalmente se consiga el propósito establecido.

Este largo camino empezó por una casual visita a un departamento que desde fuera transmitía unas ganas inmensas de superación, y como no, de disfrutar con las largas horas de trabajo. La incertidumbre al “ya soy veterinario, ¿y ahora qué?” me hizo tropezar con esta gran familia. Hay que ver lo que puede cambiar el destino tan solo con unas extrañas palabras hasta ese entonces desconocidas por mí: FPU. Gracias José María por convencerme en tan sólo dos minutos que existía una beca para poder hacer investigación con vosotros, pero que mejor me lo explicara Juanito.

Este camino no hubiera sido igual sin la ayuda de mis directores de tesis María del Mar y Rafa, los cuales son los responsables de haber formado este grupo único. Gracias María del Mar por haber confiado siempre en mí y ser la máxima responsable de que este proyecto haya dado sus frutos. Por tu ambición contagiosa de esfuerzo, aprendizaje y superación como profesional. Por haber dedicado todo el tiempo necesario en corregirme una y otra vez esos interminables artículos en “spanglish”. Por haberme dado la oportunidad de poder realizar estancias en centros de referencia y poder ver que la forma de trabajo de nuestro grupo está al más alto nivel, lo cual es fruto de mucho esfuerzo y dedicación por tu parte. Y sobre todo gracias por asesorarme siempre y ser mi amiga. Gracias Rafa por transmitirnos que con humildad se pueden alcanzar grandes objetivos. Me has enseñado que la constancia ayuda a las personas a crecer y a alcanzar

AGRADECIMIENTOS

sus propósitos. Sólo las personas que persiguen de forma constante sus deseos, logran llevarlos a cabo. Por demostrarnos que para conseguir esos objetivos no se pueden olvidar otros iguales de importantes, la amistad. Por mantener este grupo de amigos tan unido. Es un orgullo para mí haberos tenido como mis directores.

A Juanma, por inculcarme el amor por el trabajo bien hecho y por ser tan buena persona. A Sete, por tu incondicionalidad en todo momento, por no haberte importado cubrirme cuando he estado fuera, por estar siempre dispuesta a ayudar con una sonrisa. Gracias por darme el “empujón” cuando lo he necesitado.

A Andrés y Juan, por acogerme desde un primer momento en vuestro piso y haberme hecho sentir uno más de esta familia. Gracias Andrés por tu compañerismo, por mostrarme que siempre se puede mejorar y por tu humildad. Gracias Juan por hacer tan ameno el día a día y por tu sentido del humor, y sobre todo por tu gran ayuda con la estadística. Hacéis fácil lo que parece imposible.

A Rocío, por transmitir esa tranquilidad que en muchos momentos es tan necesaria, por la ternura y sinceridad con lo que dices las cosas. A Pili, por demostrarme que se pueden hacer 20 cosas a la vez, por dar esa chispa a la sala de becarios y sacarnos esa sonrisa con tus espontaneidades. A Indalecio, por hacerme ver las cosas de otro modo y brindarme tu amistad.

A José Méndez y María Amengual, por haberme permitido trabajar con vosotros y haberme dado la experiencia inolvidable de sentirme como en casa durante mis estancias. Gracias Jose por tu optimismo y generosidad. Gracias María por ayudarme y poner calma cuando lo necesité, nunca se me olvidará. Ambos me habéis demostrado que los sueños se pueden cumplir.

A Raúl, María, Sergio y Álvaro, que aunque ya no estamos todos los días juntos en la sala de becarios, será difícil olvidar esas comidas-meriendas en las que al final la conversación siempre terminaba sobre alguna “historieta” de María. A Dani, Manu y Patri, por tener tantas ganas de aprender y haber aportado un aire nuevo.

A Carles, Carmen Martínez, Carmen Villalobos y Ali, por enseñarme todos los días en clínica y aconsejarme con extraordinaria paciencia sobre los casos de medicina. A los compañeros del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Córdoba, en especial Alba, Beatrice, Ignacio, Javi, José Carlos, Eli, Belén, Toñi, Jose y Juan Antonio, por la amabilidad con la que siempre me habéis tratado.

A Alex, gracias porque he podido contar contigo desde el primer día que nos conocimos en primero, por haber pasado tan buenos ratos juntos y haber hecho menos dolorosos otros menos agradables. Sin tu ayuda esto no habría sido posible.

A mis padres, Pepe y Antoñita, por el cariño y apoyo moral que siempre me han brindado y con el cual he logrado culminar este trabajo. Me han enseñado que no basta con soñar lo que deseas, sino que hay que vivir lo que se sueña. Nunca encontraré la forma de agradecer una vida de sacrificios y esfuerzos para ofrecernos lo que vosotros no habéis podido realizar. El objetivo alcanzado también es vuestro y la fuerza que me ayudó a conseguirlo fue vuestro ejemplo. A mis hermanos, Juan Manuel, José Antonio y María Dolores, por su apoyo incondicional en todas las decisiones que tomo. Por ayudarme siempre que lo he necesitado y aguantar mis locuras. A mi cuñada María Jesús, porque además de haber compartido muchas experiencias durante la carrera, aún podemos compartirlas. A mis abuelos, por todo el cariño y fuerza que me transmiten. A mis dos pequeños torbellinos, Cándida y Juanfra, por hacerme sentir un niño cada vez que estamos juntos.

AGRADECIMIENTOS

A Fátima, no existen palabras para poder agradecer todo lo que has hecho y haces por mí. Gracias por tu paciencia, comprensión, alegría y palabras de ánimo en los momentos de debilidad. Por apoyarme siempre a estudiar fuera y mantener la “chispa” a pesar de la distancia. Por tenderme la mano para levantarme cuando me caigo. Por tu sonrisa que calma mi cansancio. Por todos los momentos vividos juntos y los que nos quedan por vivir. Sin tu apoyo este momento no se habría alcanzado. Llegado este momento, lo justo es que crucemos la meta de la mano.

A todos y cada uno de vosotros, GRACIAS.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al. (1997) Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 86, 1055-1060.
2. Abed JM, Pike FS, Clare MC et al. (2014) The cardiovascular effects of sevoflurane and isoflurane after premedication of healthy dogs undergoing elective surgery. *J Am Anim Hosp Assoc* 50, 27-35.
3. Abrahamsen EJ (2008) Chemical restraint in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 24, 227-243, v.
4. Abrahamsen EJ (2013) Chemical restraint and injectable anesthesia of ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 29, 209-227.
5. Abreu M, Aguado D, Benito J et al. (2012) Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats. *Lab Anim* 46, 200-206.
6. Aida H, Mizuno Y, Hobo S et al. (1996) Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Surg* 25, 164-170.
7. Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391-1398.
8. Amengual M, Flaherty D, Auckburally A et al. (2013) An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg* 40, 115-123.

BIBLIOGRAFÍA

9. Andaluz A, Felez-Ocana N, Santos L et al. (2012) The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of the anaesthetic alfaxalone in a 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) formulation in sheep. *Vet J* 191, 389-392.
10. Andaluz A, Santos L, Garcia F et al. (2013) Maternal and foetal cardiovascular effects of the anaesthetic alfaxalone in 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in the pregnant ewe. *ScientificWorldJournal* 2013, 189843.
11. Andaluz A, Trasserras O, Garcia F (2005) Maternal and fetal effects of propofol anaesthesia in the pregnant ewe. *Vet J* 170, 77-83.
12. Anderson DE, Edmondson MA (2013) Prevention and management of surgical pain in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 29, 157-184.
13. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK et al. (1991) Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12, 535-539.
14. Axiak Flammer SM, Critchley LA, Weber A et al. (2013) Reliability of lithium dilution cardiac output in anaesthetized sheep. *Br J Anaesth* 111, 833-839.
15. Bacon PJ, Jones JG, Taylor P et al. (1998) Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. *Res Vet Sci* 65, 71-75.
16. Band DM, Linton RA, O'Brien TK et al. (1997) The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man. *J Physiol* 498 (Pt 1), 225-229.

17. Beaulieu KE, Kerr CL, McDonell WN (2005) Evaluation of a lithium dilution cardiac output technique as a method for measurement of cardiac output in anesthetized cats. *Am J Vet Res* 66, 1639-1645.
18. Beaulieu KE, Kerr CL, McDonell WN (2009) Evaluation of transpulmonary thermodilution as a method to measure cardiac output in anesthetized cats. *Can J Vet Res* 73, 1-6.
19. Bengtsson J, Bostrom E, Hammarlund-Udenaes M (2008) The use of a deuterated calibrator for in vivo recovery estimations in microdialysis studies. *J Pharm Sci* 97, 3433-3441.
20. Bengtsson J, Ederoth P, Ley D et al. (2009) The influence of age on the distribution of morphine and morphine-3-glucuronide across the blood-brain barrier in sheep. *Br J Pharmacol* 157, 1085-1096.
21. Bennett RC, Fancy SP, Walsh CM et al. (2008) Comparison of sevoflurane and isoflurane in dogs anaesthetised for clinical surgical or diagnostic procedures. *J Small Anim Pract* 49, 392-397.
22. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S et al. (2005) Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth* 94, 721-726.
23. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF et al. (1990) Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72, 659-662.

BIBLIOGRAFÍA

24. Bernards CM, Kern C, Cullen BF (1996) Chronic cocaine administration reversibly increases isoflurane minimum alveolar concentration in sheep. *Anesthesiology* 85, 91-95.
25. Bettschart-Wolfensberger R, Freeman SL, Bowen IM et al. (2005) Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. *Equine Vet J* 37, 60-64.
26. Borrallo JM, Martínez JL (2004) Catéteres de gasto cardíaco. Monitorización en Anestesia, Cuidados Críticos y Medicina de Urgencias, Vol. Elsevier, Madrid, Spain. pp. 199-207.
27. Bowman-Howard M (2007) Anesthesia review. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
28. Bowman WC (1989) Pharmacology of intravenous anaesthetics and hypnotics in general anaesthesia. . Butterworths, London, UK.
29. Branson KR, Gross ME, Booth NH (2001) Opioid agonists and antagonists. In: Adams HR (ed). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. Iowa State Press, Ames, EEUU. pp. 274-310.
30. Briggs LP, Dundee JW, Bahar M et al. (1982) Comparison of the effect of diisopropyl phenol (ICI 35, 868) and thiopentone on response to somatic pain. *Br J Anaesth* 54, 307-311.
31. Brunson DB, Majors LJ (1987) Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am J Vet Res* 48, 1087-1091.

32. Bryant CE, Clarke KW, Thompson J (1996) Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. *Res Vet Sci* 60, 267-271.
33. Bryant CE, Thompson J, Clarke KW (1998) Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Res Vet Sci* 65, 149-154.
34. Bufalari A, Short CE, Giannoni C et al. (1996) Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2-adrenergic medications in a canine model. *Acta Vet Scand* 37, 187-201.
35. Buhre W, Rex S (2008) Is continuous really continuous? *Crit Care Med* 36, 628-630.
36. Camburn MA (1982) Use of alphaxalone-alphadolone in ruminants. *Vet Rec* 111, 166-167.
37. Cardoso CG, Marques DR, da Silva TH et al. (2014) Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg*.
38. Carpenter RL, Eger EI, 2nd, Johnson BH et al. (1987) Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? *Anesth Analg* 66, 1-8.
39. Carroll GL, Hooper RN, Boothe DM et al. (1999) Pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in goats. *Am J Vet Res* 60, 986-991.

BIBLIOGRAFÍA

40. Caulkett NA, Cattet MR, Cantwell S et al. (2000) Anesthesia of wood bison with medetomidine-zolazepam/tiletamine and xylazine-zolazepam/tiletamine combinations. *Can Vet J* 41, 49-53.
41. Celly CS, Atwal OS, McDonell WN et al. (1999) Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha2-adrenergic receptor agonists. *Am J Vet Res* 60, 154-161.
42. Celly CS, McDonell WN, Black WD et al. (1997a) Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral alpha 2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 20, 472-478.
43. Celly CS, McDonell WN, Young SS et al. (1997b) The comparative hypoxaemic effect of four alpha 2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 20, 464-471.
44. Clarke KW (1999) Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29, 793-810, viii.
45. Clarke KW, Song DY, Alibhai HI et al. (1996) Cardiopulmonary effects of desflurane in ponies, after induction of anaesthesia with xylazine and ketamine. *Vet Rec* 139, 180-185.
46. Clarke RS, Dundee J, Garrett FT et al. (1975) Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth* 47, 575-585.
47. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R (1990) Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 535, 155-158.

48. Concas A, Santoro G, Serra M et al. (1991) Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABAA receptors. *Brain Res* 542, 225-232.
49. Cooper ES, Muir WW (2007) Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs. *Crit Care Med* 35, 1724-1729.
50. Corley KT, Donaldson LL, Furr MO (2002) Comparison of lithium dilution and thermodilution cardiac output measurements in anaesthetised neonatal foals. *Equine Vet J* 34, 598-601.
51. Costa MG, Della Rocca G, Chiarandini P et al. (2008) Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med* 34, 257-263.
52. Criado AB, Gomez e Segura IA (2003) Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanyl in rats. *Vet Anaesth Analg* 30, 250-256.
53. Chen HC, Sinclair MD, Dyson DH et al. (2005) Comparison of arterial pressure waveform analysis with the lithium dilution technique to monitor cardiac output in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 66, 1430-1436.
54. Dalal PG, Corner A, Chin C et al. (2008) Comparison of the cardiovascular effects of isoflurane and sevoflurane as measured by magnetic resonance imaging in children with congenital heart disease. *J Clin Anesth* 20, 40-44.
55. de Mattos-Junior E, Ito KC, Conti-Patara A et al. (2011) Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 38, 475-483.

BIBLIOGRAFÍA

- 56.** Della Rocca G, Costa MG, Coccia C et al. (2002) Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *Eur J Anaesthesiol* 19, 868-875.
- 57.** Devisscher L, Schauvliege S, Dewulf J et al. (2010) Romifidine as a constant rate infusion in isoflurane anaesthetized horses: a clinical study. *Vet Anaesth Analg* 37, 425-433.
- 58.** Dodman NH (1980) Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet Rec* 107, 481-483.
- 59.** Driessen B, Nann L, Benton R et al. (2006) Differences in need for hemodynamic support in horses anesthetized with sevoflurane as compared to isoflurane. *Vet Anaesth Analg* 33, 356-367.
- 60.** Duke T, Caulkett NA, Tataryn JM (2006) The effect of nitrous oxide on halothane, isoflurane and sevoflurane requirements in ventilated dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 33, 343-350.
- 61.** Dyson DH, Allen DG, Ingwersen W et al. (1987) Effects of saffan on cardiopulmonary function in healthy cats. *Can J Vet Res* 51, 236-239.
- 62.** Dzikiti BT, Stegmann FG, Cromarty D et al. (2011a) Effects of propofol on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet Anaesth Analg* 38, 44-53.
- 63.** Dzikiti BT, Stegmann FG, Dzikiti LN et al. (2010) Total intravenous anaesthesia (TIVA) with propofol-fentanyl and propofol-midazolam combinations in spontaneously-breathing goats. *Vet Anaesth Analg* 37, 519-525.

- 64.** Dzikiti TB, Stegmann GF, Dzikiti LN et al. (2011b) Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet Rec* 168, 429.
- 65.** Dzikiti TB, Stegmann GF, Hellebrekers LJ et al. (2009) Sedative and cardiopulmonary effects of acepromazine, midazolam, butorphanol, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol on propofol anaesthesia in goats. *J S Afr Vet Assoc* 80, 10-16.
- 66.** Eales FA, Small J (1982) Alphaxalone/alphadolone anaesthesia in the lamb. *Vet Rec* 110, 273-275.
- 67.** Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M (1995) Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81, S11-22.
- 68.** Ederoth P, Tunblad K, Bouw R et al. (2004) Blood-brain barrier transport of morphine in patients with severe brain trauma. *Br J Clin Pharmacol* 57, 427-435.
- 69.** Eger EI, 2nd (1994) New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80, 906-922.
- 70.** Eger EI, 2nd (1995) New drugs in anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 33, 61-80.
- 71.** Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26, 756-763.
- 72.** Eisenach JC (1988) Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha-2 adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 244, 247-252.
- 73.** Escobar A, Pypendop BH, Siao KT et al. (2012) Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 35, 163-168.

BIBLIOGRAFÍA

- 74.** Fakler U, Pauli C, Balling G et al. (2007) Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 224-228.
- 75.** Figueiredo JP, Muir WW, Sams R (2012) Cardiorespiratory, gastrointestinal, and analgesic effects of morphine sulfate in conscious healthy horses. *Am J Vet Res* 73, 799-808.
- 76.** Fujimoto JL, Lenehan TM (1985) The influence of body position on the blood gas and acid-base status of halothaneanesthetized sheep. *Vet Surg* 14, 169-172.
- 77.** Fujita Y, Yamasaki T, Takaori M et al. (1993) Sevoflurane anaesthesia for one-lung ventilation with PEEP to the dependent lung in sheep: effects on right ventricular function and oxygenation. *Can J Anaesth* 40, 1195-1200.
- 78.** Funes FJ, Granados MD, Morgaz J et al. (2014) Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of fentanyl in isoflurane-anaesthetized sheep. *Vet Anaesth Analg*.
- 79.** Galloway DS, Ko JC, Reaugh HF et al. (2004) Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. *J Am Vet Med Assoc* 225, 700-704.
- 80.** Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M et al. (1981) The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J Vet Pharmacol Ther* 4, 87-92.
- 81.** Gaynor JS, Wertz EM, Alvis M et al. (1998) A comparison of the haemodynamic effects of propofol and isoflurane in pregnant ewes. *J Vet Pharmacol Ther* 21, 69-73.

- 82.** Girard NM, Leece EA, Cardwell J et al. (2010) The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 1-6.
- 83.** Glen JB (1980) Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 52, 731-742.
- 84.** Godje O, Friedl R, Hannekum A (2001) Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 7, 1344-1350.
- 85.** Godje O, Hoke K, Goetz AE et al. (2002) Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 30, 52-58.
- 86.** Gomez-Villamandos RJ, Palacios C, Benitez A et al. (2008) Effect of medetomidine infusion on the anaesthetic requirements of desflurane in dogs. *Res Vet Sci* 84, 68-73.
- 87.** Gomez-Villamandos RJ, Palacios C, Benitez A et al. (2006) Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 157-163.
- 88.** Gomez-Villamandos RJ, Redondo JI, Martin EM et al. (2005) Romifidine or medetomidine premedication before propofol-sevoflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 28, 489-493.
- 89.** Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM et al. (1999) Sevoflurano: estudio comparativo con desflurano, isoflurano y halotano en el perro. *Med Vet* 16, 1-7.

BIBLIOGRAFÍA

90. Gozalo-Marcilla M, Hopster K, Gasthuys F et al. (2013) Effects of a constant-rate infusion of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Equine Vet J* 45, 204-208.
91. Granados MM, Dominguez JM, Fernandez-Sarmiento A et al. (2012) Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *Vet Rec* 171, 125.
92. Green WB, Jr. (1995) The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81, S23-26.
93. Grignola JC, Bia D, Gines F et al. (2003) [Acute pulmonary hypertension: protective role of vascular smooth muscle activation]. *Rev Esp Cardiol* 56, 1077-1084.
94. Grosenbaugh DA, Muir WW (1998) Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 59, 101-106.
95. Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA et al. (2013) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 599-609.
96. Gutstein HB, Akil H (2001) Opioid analgesics. In: Harman JG, Limbird LE & Goodman A (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Vol. McGraw-Hill, New York, EEUU. pp. 569-619.
97. Guyton AC, Hall JE (2011) *Tratado de fisiología médica*. Elsevier, Madrid etc.
98. Halvorsen PS, Espinoza A, Lundblad R et al. (2006) Agreement between PiCCO pulse-contour analysis, pulmonal artery thermodilution and transthoracic thermodilution

during off-pump coronary artery by-pass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50, 1050-1057.

99. Hall LW (1972) Althesin in the larger animal. *Postgrad Med J* 48, Suppl 2:55-58.

100. Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) *Veterinary anaesthesia*. W. B. Saunders,, London etc.

101. Hallowell GD, Corley KT (2005) Use of lithium dilution and pulse contour analysis cardiac output determination in anaesthetized horses: a clinical evaluation. *Vet Anaesth Analg* 32, 201-211.

102. Hamilton TT, Huber LM, Jessen ME (2002) PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 74, S1408-1412.

103. Haskins SC, Peiffer RL, Jr., Stowe CM (1975) A clinical comparison of CT1341, ketamine, and xylazine in cats. *Am J Vet Res* 36, 1537-1543.

104. Hayashi Y, Maze M (1993) Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 71, 108-118.

105. Hellyer PW, Mama KR, Shafford HL et al. (2001) Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl. *Am J Vet Res* 62, 555-560.

106. Herz A, Albus K, Metys J et al. (1970) On the central sites for the antinociceptive action of morphine and fentanyl. *Neuropharmacology* 9, 539-551.

BIBLIOGRAFÍA

- 107.** Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K et al. (1996) Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg* 25, 234-243.
- 108.** Hikasa Y, Okuyama K, Kakuta T et al. (1998) Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of sevoflurane in goats: comparison with isoflurane and halothane. *Can J Vet Res* 62, 299-306.
- 109.** Hikasa Y, Saito K, Takase K et al. (2000) Clinical, cardiopulmonary, hematological and serum biochemical effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in oxygen under spontaneous breathing in sheep. *Small Rumin Res* 36, 241-249.
- 110.** Hofer CK, Muller SM, Furrer L et al. (2005) Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 128, 848-854.
- 111.** Hogskilde S, Wagner J, Carl P et al. (1987) Anaesthetic properties of pregnanolone emulsion. A comparison with alphaxolone/alphadolone, propofol, thiopentone and midazolam in a rat model. *Anaesthesia* 42, 1045-1050.
- 112.** Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP et al. (1975) Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43, 325-332.
- 113.** Howard BW, Lagutchik MS, Januszkiewicz AJ et al. (1990) The cardiovascular response of sheep to tiletamine-zolazepam and butorphanol tartrate anesthesia. *Vet Surg* 19, 461-467.
- 114.** Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC et al. (1992) Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am J Vet Res* 53, 2323-2327.

- 115.** Johansson A, Chew M (2007) Reliability of continuous pulse contour cardiac output measurement during hemodynamic instability. *J Clin Monit Comput* 21, 237-242.
- 116.** Johnson RA, Striler E, Sawyer DC et al. (1998) Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am J Vet Res* 59, 478-481.
- 117.** Jonas MM, Hett DA (2004) Monitorización mínimamente invasiva del gasto cardíaco. *Monitorización en Anestesia, Cuidados Críticos y Medicina de Urgencias*, Vol. Elsevier, Madrid, Spain. pp. 208-216.
- 118.** Jonas MM, Untan RA, O'Brien TK (2001) The pharmacokinetics of intravenous lithium chloride in patients and normal volunteers. *Trace Elements Microprobe Techniques*, 313-320.
- 119.** Jones RM (1990) Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 65, 527-536.
- 120.** Kastner SB (2006) A2-agonists in sheep: a review. *Vet Anaesth Analg* 33, 79-96.
- 121.** Kastner SB, Boller J, Kutter A et al. (2007a) Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. *Small Ruminant Research* 71, 75-82.
- 122.** Kastner SB, Kull S, Kutter AP et al. (2005) Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. *Am J Vet Res* 66, 1496-1502.

BIBLIOGRAFÍA

- 123.** Kastner SB, Kutter AP, von Rechenberg B et al. (2006a) Comparison of two pre-anaesthetic medetomidine doses in isoflurane anaesthetized sheep. *Vet Anaesth Analg* 33, 8-16.
- 124.** Kastner SB, Ohlerth S, Pospischil A et al. (2007b) Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. *Res Vet Sci* 83, 217-226.
- 125.** Kastner SB, Pakarinen SM, Ramela MP et al. (2006b) Comparative pharmacokinetics of medetomidine enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 63-66.
- 126.** Kastner SB, Von Rechenberg B, Keller K et al. (2001) Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 48, 231-241.
- 127.** Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A et al. (1999) The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90, 398-405.
- 128.** Kazama T, Ikeda K (1988) Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 68, 435-437.
- 129.** Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999) alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146-165.
- 130.** Knych HK, Steffey EP, Mama KR et al. (2009) Effects of high plasma fentanyl concentrations on minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 70, 1193-1200.

- 131.** Ko JC, Weil AB, Inoue T (2009) Effects of carprofen and morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 45, 19-23.
- 132.** Kobinger (1978) Central alpha-adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 81, 39-100.
- 133.** Kojima K, Nishimura R, Mutoh T et al. (2002) Effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol, and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. *Am J Vet Res* 63, 1671-1679.
- 134.** Kronen PW, Levionnois OL, Eckstein FS et al. (2005) Prolonged recovery and respiratory depression after fentanyl infusion in a sheep undergoing mitral valve reconstruction. *Lab Anim* 39, 428-434.
- 135.** Kurita T, Morita K, Kato S et al. (1999) Lithium dilution cardiac output measurements using a peripheral injection site comparison with central injection technique and thermodilution. *J Clin Monit Comput* 15, 279-285.
- 136.** Kutter AP, Kastner SB, Bettschart-Wolfensberger R et al. (2006) Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. *Vet Rec* 159, 624-629.
- 137.** Kuusela E, Raekallio M, Anttila M et al. (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 23, 15-20.
- 138.** Lamont LA (2008) Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1187-1203, v.

BIBLIOGRAFÍA

- 139.** Lamont LA, Mathews KA (2007) Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, Vol. Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp. 241-271.
- 140.** Leece EA, Corletto F, Brearley JC (2008) A comparison of recovery times and characteristics with sevoflurane and isoflurane anaesthesia in horses undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 35, 383-391.
- 141.** Leece EA, Girard NM, Maddern K (2009) Alfaxalone in cyclodextrin for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration. *Vet Anaesth Analg* 36, 480-484.
- 142.** Lemson J, de Boode WP, Hopman JC et al. (2008) Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatr Crit Care Med* 9, 313-319.
- 143.** Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM et al. (1990) The minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology* 73, 717-721.
- 144.** Levionnois O, Kronen P (2008) Development of post-pump syndrome in a sheep after mitral valve stenting. *Lab Anim* 42, 505-510.
- 145.** Liehmann L, Mosing M, Auer U (2006) A comparison of cardiorespiratory variables during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia for surgery in injured cats. *Vet Anaesth Analg* 33, 158-168.

- 146.** Lin GY, Robben JH, Murrell JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141-153.
- 147.** Lin HC, Purohit RC, Powe TA (1997) Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane. *Vet Surg* 26, 247-252.
- 148.** Linton RA, Band DM, Haire KM (1993) A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth* 71, 262-266.
- 149.** Linton RA, Jonas MM, Tibby SM et al. (2000) Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 26, 1507-1511.
- 150.** Liu SQ, Qiu HB, Yang Y et al. (2006) [Assessment of stroke volume variation and intrathoracic blood volume index on the responsiveness to volume loading in mechanically ventilated canine with hemorrhagic shock]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 44, 1216-1219.
- 151.** Love EJ, Holt PE, Murison PJ (2007) Recovery characteristics following maintenance of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane in dogs premedicated with acepromazine. *Vet Rec* 161, 217-221.
- 152.** Ludbrook GL, Upton RN (1997) A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. *Br J Anaesth* 79, 505-513.
- 153.** Lukasik VM, Nogami WM, Morgan SE (1998a) Minimal alveolar concentration and cardiovascular effects of desflurane in sheep. *Vet Surg*, 167.

BIBLIOGRAFÍA

- 154.** Lukasik VM, Nogami WM, Morgan SE (1998b) Minimal alveolar concentration and cardiovascular effects of sevoflurane in sheep. *Vet Surg*, 168.
- 155.** Lundy J (1926) Balanced anesthesia. *Minn Med* 9, 933.
- 156.** Maddern K, Adams VJ, Hill NA et al. (2010) Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg* 37, 7-13.
- 157.** Marcilla MG, Schauvliege S, Duchateau L et al. (2010) Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. *Vet Anaesth Analg* 37, 311-321.
- 158.** Marcilla MG, Schauvliege S, Segaert S et al. (2012) Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg* 39, 49-58.
- 159.** Mathews L, Singh RK (2008) Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth* 11, 56-68.
- 160.** Matthews NS, Hartsfield SM, Mercer D et al. (1998) Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg* 27, 480-485.
- 161.** Maxwell LK, Thomasy SM, Slovis N et al. (2003) Pharmacokinetics of fentanyl following intravenous and transdermal administration in horses. *Equine Vet J* 35, 484-490.
- 162.** McEwan AI, Smith C, Dyar O et al. (1993) Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 78, 864-869.

- 163.** Mercadante S, Arcuri E (2004) Opioids and renal function. *J Pain* 5, 2-19.
- 164.** Meredith JR, O'Keefe KP, Galwankar S (2008) Pediatric procedural sedation and analgesia. *J Emerg Trauma Shock* 1, 88-96.
- 165.** Millspaugh JJ, Brundige GC, Jenks JA et al. (1995) Immobilization of Rocky Mountain elk with Telazol and xylazine hydrochloride, and antagonism by yohimbine hydrochloride. *J Wildl Dis* 31, 259-262.
- 166.** Mohamadnia AR, Hughes G, Clarke KW (2008) Maintenance of anaesthesia in sheep with isoflurane, desflurane or sevoflurane. *Vet Rec* 163, 210-215.
- 167.** Moll X, Santos L, Garcia F et al. (2013) The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of a constant rate infusion of alfaxalone-HPCD in sheep. *Vet J* 196, 209-212.
- 168.** Morgaz J, Granados MD, Munoz-Rascon P et al. (2014) Comparison of thermodilution, lithium dilution, and pulse contour analysis for the measurement of cardiac output in 3 different hemodynamic states in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*.
- 169.** Muir W (2007) *Handbook of veterinary anesthesia*. Elsevier Mosby, Edinburgh.
- 170.** Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451-462.
- 171.** Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2009) The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg* 36, 42-54.

BIBLIOGRAFÍA

- 172.** Muir WW, Lerche P, Wiese AJ (2004) Anaesthetic and cardiorespiratory effects of the steroid anaesthetic alfaxan-CD RTU in dogs. Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine, 22nd Annual Forum, Vol., Minneapolis, EEUU. pp. 832.
- 173.** Murphy MR, Hug CC, Jr. (1982a) The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 57, 485-488.
- 174.** Murphy MR, Hug CC, Jr. (1982b) The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology* 57, 489-492.
- 175.** Mutoh T, Nishimura R, Kim HY et al. (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 58, 885-890.
- 176.** Ndawana PS, Dzikiti BT, Zeiler G et al. (2014) Determination of the Minimum Infusion Rate (MIR) of alfaxalone required to prevent purposeful movement of the extremities in response to a standardised noxious stimulus in goats. *Vet Anaesth Analg*.
- 177.** Neto FJ, Luna SP, Massone F et al. (2000) The effect of changing the mode of ventilation on the arterial-to-end-tidal CO₂ difference and physiological dead space in laterally and dorsally recumbent horses during halothane anesthesia. *Vet Surg* 29, 200-205.
- 178.** Nolan A, Livingston A, Waterman A (1986) The effects of alpha 2 adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 9, 157-163.
- 179.** Nolan AM, Reid J (1991) The use of intraoperative fentanyl in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Anaesth Analg* 18, 30-34.

- 180.** O'Hair KC, Dodd KT, Phillips YY et al. (1988) Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep. *Lab Anim Sci* 38, 58-61.
- 181.** Ohta M, Wakuno A, Okada J et al. (2010) Effects of intravenous fentanyl administration on end-tidal sevoflurane concentrations in thoroughbred racehorses undergoing orthopedic surgery. *J Vet Med Sci* 72, 1107-1111.
- 182.** Okutomi T, Whittington RA, Stein DJ et al. (2009) Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on the maternal-fetal unit in sheep. *J Anesth* 23, 392-398.
- 183.** Pablo LS, Bailey JE, Ko JC (1997) Median effective dose of propofol required for induction of anaesthesia in goats. *J Am Vet Med Assoc* 211, 86-88.
- 184.** Papazoglou L, Raptopoulos D, Kokolis N (1994) Increased airway pressure in response to xylazine is inhibited by both atipamezole and atropine in sheep. *Zentralbl Veterinarmed A* 41, 568-572.
- 185.** Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97-103.
- 186.** Pasloske K, Gazzard B, Perkins N (2005) A multi-centred clinical trial evaluating the efficacy and safety of alfaxan-CD RTU administered to dogs for induction and maintenance of anaesthesia. *Proceedings of 48th Annual British Small Animal Veterinary Congress, Vol., Birmingham, UK.* pp. 556.
- 187.** Pasloske K, Sauer B, Perkins N et al. (2009) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single,

BIBLIOGRAFÍA

intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 510-513.

188. Pocock G, Richards CD (2005) *Fisiología humana : la base de la medicina*. Masson, Barcelona.

189. Polis I, Gasthuys F, Van Ham L et al. (2001) Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 48, 401-411.

190. Rauser P, Pfeifr J, Proks P et al. (2012) Effect of medetomidine-butorphanol and dexmedetomidine-butorphanol combinations on intraocular pressure in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 301-305.

191. Read MR, Read EK, Duke T et al. (2002) Cardiopulmonary effects and induction and recovery characteristics of isoflurane and sevoflurane in foals. *J Am Vet Med Assoc* 221, 393-398.

192. Reves JG, Mark J, Slaughter T (2000) *Cardiovascular Monitoring*. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*, Vol. Churchill Livingstone, Philadelphia ; Edinburgh. pp. 1131-1202.

193. Rhodes A, Sunderland R (2004) *Arterial Pulse Power Analysis: The LiDCO plus System*. In: Pinsky MR & Payen D (eds). *Functional hemodynamic monitoring*, Vol. Springer, Berlin [Great Britain]. pp. 183-192.

194. Riebold TW (2007) *Anesthesia, Analgesia, and Immobilization of Selected Species and Classes of Animals*. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Vol. Blackwell Publishing, Oxford, U K. pp. 1096.

- 195.** Ringer SK, Kalchofner K, Boller J et al. (2007) A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Vet Anaesth Analg* 34, 257-268.
- 196.** Rodig G, Prasser C, Keyl C et al. (1999) Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 82, 525-530.
- 197.** Saidman LJ, Eger EI, 2nd (1964) Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane Required for Anesthesia. *Anesthesiology* 25, 302-306.
- 198.** Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25, 843-846.
- 199.** Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266-273.
- 200.** Schauvliege S, Marcilla MG, Verryken K et al. (2011) Effects of a constant rate infusion of detomidine on cardiovascular function, isoflurane requirements and recovery quality in horses. *Vet Anaesth Analg* 38, 544-554.
- 201.** Schauvliege S, Narine K, Bouchez S et al. (2006) Refined anaesthesia for implantation of engineered experimental aortic valves in the pulmonary artery using a right heart bypass in sheep. *Lab Anim* 40, 341-352.
- 202.** Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL (1988) MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth* 35, 153-156.

BIBLIOGRAFÍA

- 203.** Shafer SL (1993) Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 5, 14S-21S.
- 204.** Shih AC, Giguere S, Sanchez LC et al. (2009) Determination of cardiac output in anesthetized neonatal foals by use of two pulse wave analysis methods. *Am J Vet Res* 70, 334-339.
- 205.** Sinclair MD (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 44, 885-897.
- 206.** Smith LJ, Yu JK, Bjorling DE et al. (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218, 1101-1105.
- 207.** Stachnik J (2006) Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm* 63, 623-634.
- 208.** Stanley TH (1992) The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 7, S3-7.
- 209.** Starling EH (1918) The linacre lecture on the law of the heart. Longmans, Green and Co, London.
- 210.** Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD (2003) Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 64, 166-175.
- 211.** Steffey EP, Mama KR (2007a) Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Vol. Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp. 355-393.

- 212.** Steffey EP, Mama KR (2007b) Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, Vol. Blackwell Publishing, Oxford, U K. pp. 355-394.
- 213.** Steffey EP, Mama KR, Galey FD et al. (2005a) Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses. *Am J Vet Res* 66, 606-614.
- 214.** Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ et al. (2000) Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 61, 1225-1231.
- 215.** Steffey EP, Woliner MJ, Puschner B et al. (2005b) Effects of desflurane and mode of ventilation on cardiovascular and respiratory functions and clinicopathologic variables in horses. *Am J Vet Res* 66, 669-677.
- 216.** Stoelting RK (1999) Opioids agonists and antagonists. In: Stoelting RK (ed). *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, Vol. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, EEUU. pp. 77-112.
- 217.** Stoelting RK, Eger EI, 2nd (1969) The effects of ventilation and anesthetic solubility on recovery from anesthesia: an in vivo and analog analysis before and after equilibrium. *Anesthesiology* 30, 290-296.
- 218.** Stogdale L (1978) Laryngeal oedema due to Saffan in a cat. *Vet Rec* 102, 283-284.
- 219.** Strum DP, Eger EI, 2nd (1987) Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 66, 654-656.

BIBLIOGRAFÍA

- 220.** Suarez MA, Dzikiti BT, Stegmann FG et al. (2012) Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 236-244.
- 221.** Taboada FM, Murison PJ (2010) Induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol before isoflurane maintenance in cats. *Vet Rec* 167, 85-89.
- 222.** Talke PO, Traber DL, Richardson CA et al. (2000) The effect of alpha(2) agonist-induced sedation and its reversal with an alpha(2) antagonist on organ blood flow in sheep. *Anesth Analg* 90, 1060-1066.
- 223.** Thomasy SM, Steffey EP, Mama KR et al. (2006) The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Br J Anaesth* 97, 232-237.
- 224.** Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (2003) *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Masson, Barcelona, Spain.
- 225.** Torres MD, Andaluz A, Garcia F et al. (2012) Effects of an intravenous bolus of alfaxalone versus propofol on intraocular pressure in sheep. *Vet Rec* 170, 226.
- 226.** Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grim KA et al. (2007) *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. Blackwell, Oxford.
- 227.** Tsutsui M, Mori T, Aramaki Y et al. (2004) [A comparison of two methods for continuous cardiac output measurement: PulseCO VS CCO]. *Masui* 53, 929-933.
- 228.** Tunblad K, Ederoth P, Gardenfors A et al. (2004) Altered brain exposure of morphine in experimental meningitis studied with microdialysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 48, 294-301.

- 229.** Uemura K, Shimazutsu K, McClaine RJ et al. (2012) Maternal and preterm fetal sheep responses to dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth* 21, 339-347.
- 230.** Ueyama Y, Lerche P, Eppler CM et al. (2009) Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 70, 1459-1464.
- 231.** Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1-12.
- 232.** Ungerer T, Orr JA, Bisgard GE et al. (1976) Cardiopulmonary effects of mechanical distension of the rumen in nonanesthetized sheep. *Am J Vet Res* 37, 807-810.
- 233.** Upton RN, Ludbrook GL, Martinez AM et al. (2003) Cerebral and lung kinetics of morphine in conscious sheep after short intravenous infusions. *Br J Anaesth* 90, 750-758.
- 234.** Upton RN, Martinez AM, Grant C (2009) Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep. *Br J Anaesth* 103, 848-857.
- 235.** Valverde A (2013) Balanced anesthesia and constant-rate infusions in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 29, 89-122.
- 236.** Valverde A, Gianotti G, Rioja-Garcia E et al. (2012) Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. *Can J Vet Res* 76, 99-108.

BIBLIOGRAFÍA

- 237.** Van Wijngaarden I, Soudijn W (1968) The metabolism and excretion of benzetimide hydrochloride (R 4929) by rats. *Life Sci* 7, 225-229.
- 238.** Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F et al. (1992) Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 68, 183-186.
- 239.** Vettorato E, Schoffmann G, Burke JG et al. (2012) Clinical effects of isoflurane and sevoflurane in lambs. *Vet Anaesth Analg* 39, 495-502.
- 240.** Vickery RG, Maze M (1989) Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 71-76.
- 241.** Villela NR, Nascimento Junior P (2003) [Dexmedetomidine in anesthesiology.]. *Rev Bras Anesthesiol* 53, 97-113.
- 242.** Waerhaug K, Kirov MY, Kuzkov VV et al. (2008) Recombinant human activated protein C ameliorates oleic acid-induced lung injury in awake sheep. *Crit Care* 12, R146.
- 243.** Waterman AE (1981) Evaluation of the actions and use of alphaxolone/alphadolone (CT1341) in sheep. *Res Vet Sci* 30, 114-119.
- 244.** Waterman AE, Livingston A, Amin A (1990) The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. *J Ass vet Anaesth* 17, 20-23.
- 245.** Waterman AE, Livingston A, Amin A (1991) Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. *Res Vet Sci* 51, 19-23.
- 246.** White PF (1989) Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 68, 161-171.

-
- 247.** Whittam T, Pasloske KS, Heit MC et al. (2008) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 571-579.
- 248.** Winter L, Nadeson R, Tucker AP et al. (2003) Antinociceptive properties of neurosteroids: a comparison of alphadolone and alphaxalone in potentiation of opioid antinociception. *Anesth Analg* 97, 798-805.
- 249.** Wood M, Wood AJJ (1990) *Drugs and anesthesia : pharmacology for anesthesiologists*. Williams & Wilkins, Baltimore, Md.
- 250.** Woolf CJ, Wall PD (1986) Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 64, 221-225.
- 251.** Xie R, Hammarlund-Udenaes M, de Boer AG et al. (1999) The role of P-glycoprotein in blood-brain barrier transport of morphine: transcortical microdialysis studies in *mdr1a* (-/-) and *mdr1a* (+/+) mice. *Br J Pharmacol* 128, 563-568.
- 252.** Yaksh TL (1997) Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand* 41, 94-111.
- 253.** Yamanaka T, Oku K, Koyama H et al. (2001) Time-related changes of the cardiovascular system during maintenance anesthesia with sevoflurane and isoflurane in horses. *J Vet Med Sci* 63, 527-532.
- 254.** Zaki S, Ticehurst K, Miyaki Y (2009) Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. *Aust Vet J* 87, 82-87.
-

BIBLIOGRAFÍA

255. Zheng D, Upton RN, Martinez AM et al. (1998) The influence of the bolus injection rate of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep. *Anesth Analg* 86, 1109-1115.

256. Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC (1993) Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am J Vet Res* 54, 755-760.

Papers

Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep

M. M. Granados, J. M. Domínguez, A. Fernández-Sarmiento, F. J. Funes, J. Morgaz, R. Navarrete, J. M. Carrillo, M. Rubio, P. Muñoz-Rascón, I. A. Gómez de Segura, R. Gómez-Villamandos

A prospective, randomised, blinded controlled study was performed to determine the anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion (CRI) of alfaxalone in 12 sheep anaesthetised with desflurane, and undergoing experimental orthopaedic surgery. Sheep were sedated with dexmedetomidine (4 µg/kg, intravenously) and butorphanol (0.3 mg/kg, intravenously). Anesthesia was induced with alfaxalone (1 mg/kg/minute to effect, intravenously) and maintained with desflurane in oxygen and alfaxalone 0.07 mg/kg/minute or saline for 150 minutes (range 150–166 minutes). The anaesthetic induction dose of alfaxalone, the desflurane expiratory fraction required for anaesthetic maintenance, cardiorespiratory measurements and blood-gases were recorded at predetermined intervals. Quality of sedation, anaesthetic induction and recovery were assessed. The alfaxalone induction dose was 1.7 mg/kg (1.2 to 2.6 mg/kg). The desflurane expiratory fraction was lower (22 per cent) in sheep receiving alfaxalone CRI (P=0). Also, heart rate (P=0), cardiac index (P=0.002), stroke index (P=0) and contractility (P=0) were higher, and systemic vascular resistance (P=0.002) was lower. Although respiratory rate tended to be higher with alfaxalone, there was no difference in PCO₂ between the groups. Recovery times were significantly longer in sheep given alfaxalone (25.4 v 9.5 minutes) but recovery quality was similar. Alfaxalone reduced requirements of desflurane and maintained similar cardiorespiratory function, but recovery time was more prolonged.

Introduction

Alfaxalone is a steroidal anaesthetic agent that interacts with γ -aminobutyric acid receptors within the central nervous system. Recently, alfaxalone has been solubilised with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) (Alfaxan; Vetoquinol), a formulation that has

been used clinically for induction and maintenance of anaesthesia in a variety of species, such as dogs (Ambros and others 2008, Maddem and others 2010), cats (Whittem and others 2008, Zaki and others 2009), pigs (Keates 2008) and ponies (Lee and others 2009). Alfaxalone has several advantages over other anaesthetic induction agents in dogs, including a wide safety margin, a fast onset and short duration of action, good muscle relaxation and rapid recovery (Paoloske and others 2005). Furthermore, alfaxalone does not appear to accumulate after repeated doses and it has, therefore, been used for total intravenous anaesthesia with excellent recovery in dogs (Ambros and others 2008).

Some studies have been performed using alfaxalone/alfaxalone solubilised in Cremophor EL (Saffan) in sheep; this has been described as an extremely useful drug for the induction and maintenance of anaesthesia in those animals (Waterman 1981). Cambum (1982) described the use of Saffan in 263 sheep over a wide age range for induction and maintenance of anaesthesia with no complications. The use of Saffan was studied for induction of anaesthesia in lambs and was a most satisfactory anaesthetic agent, with no complications reported (Eales and Small 1982).

Recently, the new formulation (Alfaxan) has been used for induction of anaesthesia in sheep. Heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate (RR) and arterial blood-gases were evaluated in the sheep anaesthetised with alfaxalone at 2 mg/kg intravenously. Minimal adverse effects, and an uneventful recovery from anaesthesia, were found (Andaluz and others 2011).

Veterinary Record (2012)

doi: 10.1136/vr.100487

M. M. Granados, DVM, PhD

J. M. Domínguez, DVM, PhD

A. Fernández-Sarmiento,

DVM, PhD

F. J. Funes, DVM

J. Morgaz, DVM, PhD

R. Navarrete, DVM, PhD

P. Muñoz-Rascón, DVM

R. Gómez-Villamandos, DVM, PhD

Department of Animal Medicine and Surgery, Anaesthesia Unit, Veterinary Faculty, University of Córdoba, Córdoba, Spain

J. M. Carrillo, DVM, PhD

M. Rubio, DVM, PhD

Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty,

CEU-Cardenal Herrera University, Valencia, Spain

I. A. Gómez de Segura, DVM, PhD,

Dip. ECIAM

Department of Animal Medicine

and Surgery, Veterinary Faculty,

Complutense University of Madrid,

Madrid, Spain

E-mail for correspondence:

pv2grmam@uco.es

Provenance: not commissioned; externally peer reviewed

Accepted May 22, 2012

August 4 2012 | Veterinary Record

Papers

Inhalation anaesthesia using desflurane produces a dose-dependent cardiovascular and respiratory depression (Steffey and others 2005, Mohamadnia and others 2008), which could be limited by its combination with other drugs, such as analgesics, sedatives or anaesthetics, such as alfaxalone. Besides, desflurane results in the most rapid recovery from inhalation anaesthesia compared with isoflurane and sevoflurane (Mohamadnia and others 2008). When a propofol constant rate of infusion (CRI) was administered to goats, the isoflurane minimum alveolar concentration (MAC) was reduced in a dose-dependent manner with minimal cardiovascular effects (Dzikiti and others 2011). Therefore, we hypothesised that alfaxalone CRI during desflurane anaesthesia in sheep would provide adequate anaesthesia for surgery while reducing desflurane requirements and, thus, the associated cardiopulmonary depression. The purpose of the study was to evaluate the anaesthetic and cardiorespiratory effects of the administration of an alfaxalone CRI during desflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in sheep.

Material and methods

Animals

After institutional ethical committee approval, 12 adult female merino sheep with a mean (sd) bodyweight of 54 (7) kg were used for the study. All the sheep were considered to be healthy based on clinical examination, haematology and serum chemistry blood work before the study. All the ewes were kept in a large pen in groups with daily access to pasture. The day before the experiment, animals were weighed and moved in pairs into smaller pens (3 m²). Food was withheld for 24 hours, but water was available ad libitum before surgery. All the sheep were undergoing experimental orthopaedic surgery on the right pelvic limb as part of another study. Surgery was always carried out by the same surgeons.

Study design

A prospective, randomised, blinded controlled study was designed. Sheep were randomly allocated into two groups of six animals each and were administered alfaxalone 0.07 mg/kg/minute CRI (group A), or the same volume of saline (group F), during desflurane anaesthesia. Ringer's lactate solution (Ringer Lactate; Braun) was administered intravenously at a rate of 10 ml/kg/hour.

Heart rate (HR), RR and body temperature (T) were recorded at baseline. An intravenous 14-gauge over-the-needle catheter was placed aseptically into the left jugular vein. A venous blood sample was obtained for baseline blood-gases and electrolytes measurement (Gasometer Ciba-Corning, Model 850; Chiron Diagnostics).

All the sheep were pre-medicated intravenously with dexmedetomidine (Dexdomitor; Orion Pharma) (4 µg/kg) and butorphanol (Torbugesic; Fort Dodge) (0.3 mg/kg). Ten minutes later, sedation quality was assessed using a numerical rating scale (Kästner and others 2006).

Twenty minutes (range 14–31 minutes) following pre-anaesthetic medication, sheep were preoxygenated by mask with 5 litre/minute of 100 per cent oxygen during 5 minutes to prevent hypoxia during intubation. Then, anaesthesia was induced with alfaxalone 1 per cent (Alfaxan; Vétoquinol) intravenously through the left jugular catheter at 1 mg/kg/minute until endotracheal intubation was possible. The alfaxalone dose required for induction of anaesthesia was recorded. Quality of anaesthesia induction was scored from 1 to 4 by the same observer (M. del Mar Granados), according to the following scoring system: (1) poor (inability to intubate, obvious excitement, or both); (2) fair (intubation difficult because of reflexes present, mild excitement, or both); (3) good (tracheal intubation easy but minimal reflex response or mildly persistent jaw tone); and (4) smooth (Ambros and others 2008). Apnoea was defined as the absence of spontaneous ventilation during more than 30 seconds. A venous blood sample was drawn from the left jugular vein five minutes after induction of anaesthesia for blood-gas, pH and electrolytes determination. Body temperature was maintained between 37.5 and 38.5°C throughout the procedure using a forced warmed air blanket (Equator convective warming; Smith Medical).

Inhalation of anaesthesia was maintained with desflurane (Suprane; Baxter) vaporised in 100 per cent oxygen (Tec 6; Datex-

Ohmeda) and delivered through a re-breathing circle system (S/5 Avance; Datex Ohmeda anaesthesia machine). Sheep were also administered either alfaxalone (0.07 mg/kg/minute CRI) or saline. Animals were allowed to breathe spontaneously. The vaporiser was initially set at 14 per cent with a fresh gas flow of 50 ml/kg/minute during the first five minutes. The vaporiser and fresh gas flow were then reduced to 7 per cent and 20 ml/kg/minute, respectively, and thereafter adjusted every 10 minutes, always by the same anaesthetist (MMG), according to clinical signs, including palpebral reflexes, ocular position, absence of movement in response to surgical stimulation and absence of autonomic response (changes in blood pressure, HR and RRs). The depth of anaesthesia was evaluated every 10 minutes, and if no changes were detected, the vaporiser setting was decreased to obtain a 0.4 per cent reduction in the desflurane expiratory fraction (FE_{des}). When the depth of anaesthesia was considered to be light, the vaporiser setting was increased to obtain a 0.2 per cent increase in FE_{des}, and surgical manipulation was stopped if necessary. This process was repeated until anaesthetic depth was considered adequate to perform surgery, and the FE_{des} required to maintain an adequate depth of anaesthesia was evaluated.

Monitoring

Immediately after anaesthetic induction, sheep were monitored using an electrocardiogram and capnography (S/5 Datex Ohmeda multiparametric monitor). While anaesthetised, a 14-gauge, 20-cm catheter (Certofix; Braun) was placed in the right jugular vein and advanced to the cranial cava vein for central venous pressure (CVP) measurement using a multiparametric monitor (S/5 Datex Ohmeda multiparametric monitor). Catheter tip position was verified by presence of the CVP waveform.

A 5 French, 50-cm thermodilution catheter (Pulsioath; Pulsion Medical System) was placed in the left femoral artery and connected to a pressure transducer (pulse contour cardiac output (PCCO); Monitoring Kit; Pulsion Medical Systems). The transducer was placed at the level of the left atrium, using the manubrium as a reference; the transducer was then zeroed to atmospheric pressure and connected to the cardiac output monitor (PCCO Plus monitor; Pulsion Medical System). Calibration was carried out using three boluses of 10 ml dextrose 5 per cent at a temperature below 8°C injected through the right jugular catheter. The cardiac output (CO) was calculated from the area under the arterial pulse curve. The arterial pulse contour is analysed to estimate aortic compliance. From these values, the algorithm of the pulse contour is calibrated and continuously measures stroke volume (SV) of each heartbeat. Forty-five minutes were required for anaesthesia instrumentation, and surgery started at minute 55.

From minute 45 of anaesthesia, (after instrumentation and before the beginning of the surgery) and every five minutes up to 150 minutes of anaesthesia, the following parameters were recorded from the PCCO Plus monitor: mean arterial pressures (MAP), systolic and diastolic arterial pressures (SAP, DAP), CO, systemic vascular resistance (SVR), SV, stroke volume variation (SVV) and contractility (dP/dt_{max}). Cardiac index (CI) and stroke index (SI) were calculated: CI = CO/kg and SI = SV/kg.

Carbon dioxide expiratory fraction (FE_{CO₂}), FE_{des}, RR and HR were recorded (S/5 Datex Ohmeda multiparametric monitor) every five minutes during the whole anaesthesia procedure. Arterial blood samples were drawn every 30 minutes after induction of anaesthesia (T 30, T 60, T 90, T 120, T 150). Venous and arterial blood samples were obtained using a heparinised 1 ml syringe, and pH, PCO₂, PO₂, HCO₃⁻, base excess (BE), Na⁺, K⁺, Ca²⁺, and Cl⁻ were measured immediately after sample collection. At the end of surgery, the vaporiser was turned off, the alfaxalone or saline infusions were stopped, and the sheep were moved to a recovery box.

Recovery

Times to first swallowing, extubation and time to head-lift for five minutes were recorded. The recovery quality was evaluated using a numerical rating scale from 1 to 4 as follows: (1) poor: marked excitement or struggling and need for restraint, very nervous when assisted, prolonged paddling and swimming motion. Unable to assume sternal recumbency or difficulty in maintaining sternal or standing position;

(2) fair: mild excitement, restlessness, but no need for restraint, or both; (3) good: relatively smooth recovery and minimal vocalisation; requires assistance to sternal recumbency or standing, quiet in sternal recumbency; (4) excellent: smooth recovery, assumes sternal recumbency with little or no struggling, and may attempt to stand and walk with little or no difficulty. Once sheep were standing, morphine (Morfina 2 per cent; B Braun) 0.2 mg/kg was administered intramuscularly every four hours for 24 hours postoperatively. Then, buprenorphine (Buprex; Reckitt Benckiser) 0.02 mg/kg was administered intramuscularly every six hours for another 48 hours. Non-steroidal anti-inflammatory agents were not used in order to avoid interferences with the orthopaedic study.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the statistical package/program SPSS V.15.0 for Windows. Based on the number of animals, and due to data not being normally distributed, data were considered to be nonparametric, and the groups were analysed as two independent samples using a Mann-Whitney U test. Comparisons were made to detect differences between groups for each variable during the whole procedure. In order to evaluate parameters throughout anaesthesia, data are shown in 15-minute time periods, and comparisons between groups were made within each time period. Blood-gas data were compared between groups at baseline and at minutes 5, 30, 60, 90, 120 and 150. Additionally, baseline values of HR, RR, pH, PCO_2 , HCO_3^- and BE were compared with each time period during anaesthesia.

All data are presented as median (range). A value of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

There were no differences ($P > 0.05$) between groups in the age, sex or weight of the animals, or for the duration of anaesthesia (alfaxalone group 156 (151–161) minutes v placebo group 158 (150–166) minutes). Sheep showed light sedation and excellent handling, with nine out of 12 sheep scoring 1, two scoring 2 and one ewe scoring 3.

The median dose of alfaxalone required for anaesthetic induction was 1.7 mg/kg (1.2 to 2.6 mg/kg), administered in 92 seconds (70–150 seconds). With regard to the quality of induction of anaesthesia, 10 sheep scored 4, another scored 3 because it presented elevated jaw tone at intubation and one ewe scored 2 because of difficulty to visualise its glottis at intubation. Five of 12 sheep experienced apnoea.

The FE_{des} was 5.4 (1.7–10) per cent in sheep given alfaxalone and 6.9 (3.7–15.4) per cent in the placebo group ($P = 0$). The average desflurane requirements were 22 per cent lower in sheep given alfaxalone. Desflurane requirements decreased progressively throughout the anaesthesia in the alfaxalone group (Fig 1 and Table 1).

Data of HR ($P = 0$), dPmx ($P = 0$), SI ($P = 0$), CI ($P = 0.002$) and CVP ($P = 0.005$) during the whole procedure showed significantly higher values in animals anaesthetised with alfaxalone and desflurane (Table 2, Fig 2). Throughout anaesthesia, dPmx and SI were significantly

higher in the alfaxalone group at each period of time, but HR was significantly higher at the beginning of anaesthesia, until minute 45 and at the end, from minute 125 to 150. HR was significantly lower than baseline from minute 65 in the placebo group (Table 2). CI was higher in the alfaxalone group from minutes 45 to 75 and from minutes 120 to 150 (Table 2). When CVP was compared between periods, no significant differences were found at any period, but the median of the entire period of anaesthesia showed a significantly higher CVP value in the alfaxalone group ($P = 0.005$) (Table 2).

No differences were found in systemic arterial pressures during the whole procedure, but MAP and DAP were significantly lower at 45–60 minutes of anaesthesia and SAP 60–75 minutes in the alfaxalone group. SVR was lower from minute 45 to 75 and from minute 120 to 150, and SVV was higher from minute 45 to 105 in sheep anaesthetised with alfaxalone (Table 2).

Comparing the whole process of anaesthesia, median values of RR ($P = 0.005$) and PaO_2 ($P = 0.001$) were higher in sheep anaesthetised with alfaxalone, but, when comparing periods, RR was significantly higher from minutes 20 to 30, and PaO_2 only from minutes 50 to 60 (Tables 1 and 3). The RR was significantly lower than baseline at each time period in the placebo group, but in the alfaxalone group it was significantly lower than baseline only from minute 65 to 90 (Table 1). Baseline pH values were different between groups, but no differences were found in $PaCO_2$, bicarbonate or BE between groups (Table 3).

Time to first swallowing 6 (4.5 to 6.5) v 2.2 (2 to 4) minutes, time to extubation 10 (6.3 to 16) v 3 (2.5 to 5) minutes and time to head lift for five minutes 25.4 (20 to 30) v 9.5 (7 to 12) minutes. The quality of recovery was similar in both groups. All the sheep in the alfaxalone group scored 3, and in the placebo group five sheep scored 3 and one scored 4.

Discussion

Administration of an alfaxalone CRI in sheep reduced desflurane requirements and maintained their cardiorespiratory function. CI increased for some of the time when sheep received alfaxalone mainly due to an increase in contractility, but, alfaxalone reduced the SVR.

The quality of anaesthetic induction with alfaxalone was considered to be good or excellent with a median dose of 1.7 mg/kg administered slowly over 1.5 minutes. The dose used in this study is lower than that previously described (Andaluz and others 2011) in un-medicated sheep. Slightly lower doses have been described in dogs sedated with medetomidine and butorphanol (Madden and others 2010). The use of medetomidine at 5–10 µg/kg reduced the propofol anaesthetic induction dose in sheep from 4.7 mg/kg to 3.2 and 2.3 mg/kg, respectively (Kästner and others 2006), and a similar degree of reduction might be expected with alfaxalone.

Apnoea incidence in cats and dogs, following alfaxalone, is variable (Zaki and others 2009; Taboada and Murison 2010). In dogs, no differences between propofol or alfaxalone in relation to apnoea incidence (one out of six) were recorded (Ambros and others 2008), but

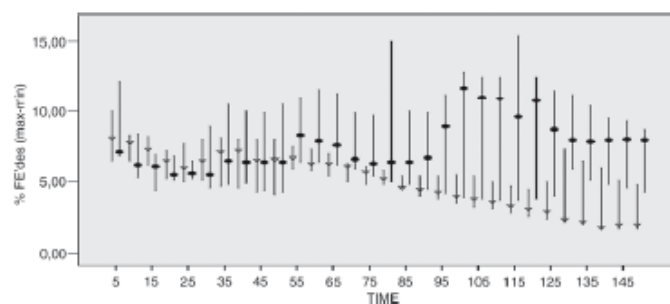


FIG 1: Desflurane expiratory fraction (median) in sheep anaesthetised with desflurane (group P; *) or with desflurane and a continuous rate infusion of alfaxalone 0.07 mg/kg/minute (group A; V) during anaesthesia

TABLE 1: Respiratory rate and desflurane expiratory fraction in sheep anaesthetised with desflurane (group P) or with desflurane and a continuous rate infusion of alfaxalone 0.07 mg/kg/minute (group A) during anaesthesia

	Time (minutes)										
	Baseline	5-15	20-30	35-45	50-60	65-75	80-90	95-105	110-120	125-135	140-150
RR A (breaths/minute)	28 (18-44)	35 (10-42)	26* (10-43)	25 (10-40)	21 (6-35)	19** (6-32)	19** (6-32)	19** (6-31)	21 (6-34)	21 (6-29)	21 (6-26)
RR P (breaths/minute)	30 (18-49)	18** (6-33)	18** (7-42)	18** (6-44)	18** (6-42)	16** (7-40)	16** (6-45)	14** (6-45)	12** (4-46)	17** (10-42)	17** (10-43)
F ₁ des A (%)		7.2 (6.2-10)	6.5 (5-8)	6.9 (4.3-8.1)	6.6* (4.1-9)	6* (4.8-7)	5* (4.5-8)	4.3* (3.2-5.5)	3.6* (2.6-5)	2.9* (2.1-3)	2* (1.7-6)
F ₁ des P (%)		6.5 (4.4-12.2)	5.5 (4.6-8.9)	6.4 (4.4-10.5)	7.9 (4.3-11.6)	6.7 (5.4-11.3)	6.4 (4.5-15)	10 (3.8-12.8)	10.8 (3.7-15.4)	7.8 (4.1-15)	7.9 (4.3-15)

Respiratory rate (RR) and desflurane expiratory fraction (F₁ des) (median (range))
 *Significant difference between groups (P < 0.05)
 **Significant difference from baseline (P < 0.05)

TABLE 2: Cardiovascular values in sheep anaesthetised with desflurane (group P) or with desflurane and a continuous rate infusion of alfaxalone 0.07 mg/kg/minute (group A) during anaesthesia

	Time (minutes)										
	Baseline	5-15	20-30	35-45	50-60	65-75	80-90	95-105	110-120	125-135	140-150
HR (bpm)	108 (62-124)	134* (90-143)	111* (88-138)	99* (84-122)	95 (79-111)	87 (73-105)	84 (77-95)	82 (80-91)	87 (82-129)	89* (81-103)	90* (82-98)
A	106 (80-110)	108 (85-127)	95 (74-125)	92 (70-106)	85** (67-109)	88** (67-93)	83** (62-100)	71** (65-107)	78** (57-129)	82** (74-100)	77** (67-89)
MAP (mmHg)											
A											
P											
SAP (mmHg)											
A											
P											
DAP (mmHg)											
A											
P											
CI (ml/kg/minute)											
A											
P											
SVR (dyn/cm ²)											
A											
P											
SI (ml/kg)											
A											
P											
SVV (%)											
A											
P											
dP ₁₀₀ (mmHg/second)											
A											
P											
CVP (mmHg)											
A											
P											

Heart rate (HR), mean (MAP), systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressures, cardiac index (CI), systemic vascular resistance (SVR), stroke volume variation (SVV), contractility (dP₁₀₀) and central venous pressure (CVP) (median (range)) or 15-minute periods during 150 minutes of anaesthesia
 *Significant difference between groups (P < 0.05)
 **Significant difference from baseline (P < 0.05)

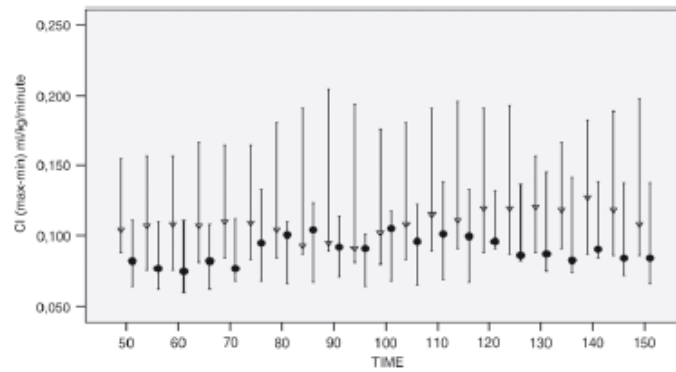


FIG 2: Cardiac index (median) in sheep anaesthetised with desflurane (group P; •) or with desflurane and a continuous rate infusion of alfaxalone 0.07 mg/kg/minute (group A; ▽) during anaesthesia

alfaxalone doses of 6 and 20 mg/kg produced apnoea in three out of eight dogs, lasting up to three minutes (Muir and others 2008).

Apnoea has not been described after induction of anaesthesia using 2 mg/kg of alfaxalone solubilised in HPCD in un-premedicated sheep (Andaluz and others 2011). Conversely, postinduction apnoea in this study was seen in five out of 12 sheep, even using a lower dose compared with those previously reported and given at a slow administration rate. This difference suggests a potential action of premedication on respiratory function.

Most sheep were easily intubated, but in one ewe, it was difficult due to difficulty in visualising its glottis, and laryngeal oedema was observed after intubation. Unlike with the old formulation of alfaxalone (Saffan), this was more likely caused by difficulty in placing the endotracheal tube. With Saffan, the solvent employed (Cremophor EL) caused partial laryngeal spasm (Dodman 1980) and laryngeal oedema (Stogdale 1978) in cats.

The results confirmed the hypothesis that alfaxalone CRI during desflurane anaesthesia in sheep provides adequate anaesthesia for surgery while reducing desflurane requirements. When alfaxalone at 0.07 mg/kg/minute was combined with desflurane, the required

concentration of desflurane was reduced by 22 per cent. This same dose has been used in dogs (Ambros and others 2008). Dziki et al (2011) reduced isoflurane requirements in goats by 16 per cent, and 34 per cent and 60 per cent by administering propofol at 0.05, 0.1 and 0.2 mg/kg/minute, respectively. This reduction was higher with the two latter doses than that in this study, but no surgery was performed. Desflurane requirements decreased progressively throughout anaesthesia in the sheep that received alfaxalone CRI, this being significantly lower than in the placebo group from minute 50 of anaesthesia. This increasing effect with time could be due to the steady state not having been reached, active metabolites increased anaesthetic effect or a result of the influence of alfaxalone on the pharmacokinetics of desflurane. Additionally, desflurane requirements increased at the beginning of the surgery in sheep without alfaxalone (Fig 1).

Intravenous anaesthetic CRIs may provide improved haemodynamics compared with inhalant anaesthetics (Gaynor and others 1998). One objective of this study was to determine the possible reduction of desflurane-associated cardiopulmonary depression with alfaxalone CRI. Haemodynamic status was determined with a new monitoring method based on the transpulmonary thermodilution

TABLE 3: Blood-gas values in sheep anaesthetised with desflurane (group P) or with desflurane and a continuous rate infusion of alfaxalone 0.07 mg/kg/minute (group A) during anaesthesia

	Time (minutes)						
	Baseline	5	30	60	90	120	150
pH							
A	7.25* (7.24-7.33)	7.26 (7.25-7.33)	7.28* (7.27-7.29)	7.32** (7.30-7.33)	7.35 (7.23-7.34)	7.39 (7.22-7.40)	7.39 (7.29-7.39)
P	7.36 (7.26-7.39)	7.24 (7.21-7.37)	7.32 (7.29-7.37)	7.40 (7.33-7.41)	7.36 (7.28-7.42)	7.32 (7.25-7.33)	7.32 (7.29-7.4)
PvCO ₂ (mmHg)							
A	31 (29-43)	43** (35-56)					
P	34 (27-43)	48** (31-59)					
PaCO ₂ (mmHg)							
A			54** (51-70)	51** (51-57)	53** (52-74)	47** (44-69)	45** (45-60)
P			47** (34-63)	53** (34-56)	46** (36-57)	63** (29-68)	41 (30-54)
PvO ₂ (mmHg)							
A	69 (63-111)	86 (71-116)					
P	65 (59-83)	101 (68-133)					
PaO ₂ (mmHg)							
A			401 (312-444)	430* (395-463)	432 (424-440)	414 (410-464)	46 (436-438)
P			348 (307-515)	339 (301-345)	360 (237-460)	350 (247-443)	335 (297-454)
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)							
A	15 (13-17)	18 (18-24)	25** (23-28)	28** (26-30)	29** (29-31)	27** (27-30)	27** (27-28)
P	18 (10-25)	24 (13-28)	28 (16-33)	30** (21-34)	28 (17-31)	27 (16-32)	20 (19-27)
BE (mmol/l)							
A	-9 (-12.4-3.8)	-6.6 (-8-3.1)	-2.1** (-4.1-3.8)	0.1** (-1.3-3.8)	1.9** (-2.7-3.1)	0.9** (-1.5-3.7)	1.5** (-0.1-1.5)
P	-5.6 (-12.4-1.1)	-3.5 (-12.5-3.5)	0.6 (8-9.4-5.6)	3.2** (-2.8-6.9)	1.8 (-9.6-4.1)	-1.6 (-9.1-3.9)	-4.7 (-7.1-0.4)

pH venous (PvCO₂) and arterial (PaCO₂) carbon dioxide partial pressures, venous (PvO₂) and arterial (PaO₂) oxygen partial pressures, bicarbonate (HCO₃⁻) and base excess (BE) (median (range))
 *Significant difference between groups (P<0.05)
 **Significant difference from baseline (P<0.05)

Papers

technique (TPTD). The PiCCO haemodynamic monitor continuously measures cardiac output by analysing the arterial pulse waveform previously calibrated by the TPTD, although, unlike the classical thermodilution technique, the thermistor-tipped catheter is located in the femoral artery rather than the pulmonary artery.

This monitor continuously measures arterial pulse contour CO (PiCCO) based on the assumption that the systolic part of the arterial pressure waveform represents the SV, and calculates beat-to-beat SV by dividing the area under the systolic time curve by the aortic impedance; the aortic impedance is derived from TPTD (Halvorsen and others 2006, Johansson and Chew 2007). TPTD is an accepted CO measurement technique with proven validity and reliability against pulmonary thermodilution and lithium dilution cardiac output (LiDCO) techniques in human adults (Sakka and others 1999, Della Rocca and others 2002, Götte and others 2002), children (Fakler and others 2007), as well as in cats (Beaulieu and others 2009), horses (Hallowell and Corley 2005), dogs (Chen and others 2005), pigs (Johansson and Chew 2007) and lambs (Lemson and others 2008). The PiCCO technique has been used in sheep without previous validation (Wæraug and others 2008), although data from other species suggest its validity in those animals. Finally, there is no consensus regarding when and how often recalibration of the pulse contour analysis should be performed. Recalibration is needed following relevant changes in arterial compliance and/or haemodynamics, mainly because of changes in vasomotor tone (Buhre and Rex 2008). No significant difference was observed between the pulse contour analysis and the thermodilution technique during off-pump coronary artery bypass surgery (Halvorsen and others 2006). Rodig and others (1999) recommended recalibration in cardiac surgical patients if SVR index changes more than 50 per cent. The authors estimated that changes of SVR were less than 50 per cent in the sheep and, therefore, did not recalibrate.

Results of this study showed that CI and SI were higher due to an increase in HR and dP_{max} when sheep received alfaxalone and desflurane. However, it is not clear whether this improvement was due to alfaxalone or to the reduction in desflurane concentrations. The higher HR observed from the beginning of anaesthesia when alfaxalone was given can be attributed to the effects of this drug since it was higher even when no differences in FE₀₅ were found (from minute 5 to 45). It might be argued that, at least in part, improvement in CI was due to alfaxalone itself. However, during anaesthesia, from minute 75 to 120 in the alfaxalone group, dP_{max} and SI were improved, but CI or HR were not modified, even when FE₀₅ was significantly lower in sheep receiving this drug. Andaluz and others (2011) attributed the increase in HR observed in sheep anaesthetised with alfaxalone to the positioning of the animals in lateral recumbency. In the present study, all sheep were positioned in dorsal recumbency, and differences in HR between groups could not be attributed to their position. CI and HR were not impaired during alfaxalone CRI compared with propofol CRI anaesthesia in dogs (Ambros and others 2008). Similarly, CO was not changed in dogs following 2, 6 and 20 mg/kg of alfaxalone, although HR increased at the higher dose (Muir and others 2008).

Blood pressure values were not different in desflurane or desflurane-alfaxalone anaesthetised sheep. Due to the increase in CI, arterial pressure should have increased, accordingly, in sheep that were given alfaxalone, but they did not do so as SVR was reduced. This could suggest an additive vascular dilating effect of alfaxalone to the known vascular effect of desflurane (Clarke and others 1996). In the same way, Muir and others (2009) found that alfaxalone caused mild vasodilation even at clinical doses (2–5 mg/kg) in cats. However, no differences in blood pressure, with respect to baseline values, were observed in the only published study using alfaxalone solubilised in HPCD in sheep (Andaluz and others 2011).

The alfaxalone group showed a higher increase in SVV, due to the decrease in SVR, since both groups received the same volume of fluids. This parameter increased progressively throughout anaesthesia in both groups. CVP showed a higher preload in sheep that received alfaxalone, but SVV seems to be a more useful indicator than CVP in the assessment of responsiveness to volume loading (Berkstadt and others 2005, Hofler and others 2005, Liu and others 2006).

Animals receiving alfaxalone with desflurane tended to have higher RRs, even when high individual variations were observed, although

no improvement in ventilation (PaCO₂) was determined. PaCO₂ values remained within a clinically acceptable range under anaesthesia in both groups. Therefore, the combination of alfaxalone with desflurane did not improve ventilation over desflurane alone. This suggests reduced tidal volumes produced by alfaxalone, similar to propofol (Ambros and others 2008, Taboada and Murison 2010), which may be consistent with the relatively high rate of apnoea observed in this study. In contrast, neither RR nor PaCO₂ were decreased after alfaxalone induction of anaesthesia in unpremedicated sheep (Andaluz and others 2011). In this study, the respiratory effects could be explained by the additional effects of butorphanol, dexmedetomidine, desflurane and alfaxalone.

Hypoxaemia could not be ruled out after induction in any of the groups, since PvO₂ was measured, but it was within normal limits. Even with the oxygen arterial pressure being significantly higher in sheep that received alfaxalone, when comparisons were made between periods of time it was similar between groups except from minutes 45 to 60. In both groups, PaO₂ remained within a normal range in sheep receiving 100 per cent oxygen. The differences could probably be due to reduced ventilation/perfusion mismatch in sheep given alfaxalone.

Quality and time of recovery after desflurane anaesthesia in sheep have been considered to be good and quick (Mohamadnia and others 2008). In this study, sheep given alfaxalone had longer recovery times, but were within acceptable limits following such a long anaesthesia. Time to maintaining the head lifted for 5 minutes was similar to the time to standing in sheep anaesthetised with alfaxalone (Andaluz and others 2011). Long recoveries could increase the risk of regurgitation and tympany, although no complications were found in any of the sheep which recovered smoothly and uneventfully. Quality was similar with the two studied anaesthetic regimens. Alfaxalone CRI was found to produce a degree of recovery, excellent or good, similar to that observed in dogs (Ambros and others 2008).

In conclusion, the administration of an alfaxalone CRI in sheep anaesthetised with desflurane reduces desflurane requirements and maintains similar cardiorespiratory function, but contractility and SI are improved. Recovery was longer, but within acceptable limits after this duration of anaesthesia, and of a similar quality. This anaesthetic combination is suitable for surgery in sheep.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Garcia Cugat Foundation for supporting this project.

References

- AMEROS, B., DUKE-NOWAKOWSKI, T. & PASLOSKE, K. S. (2008) Comparison of the anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 69, 1391–1398.
- ANDALUZ, A., PELEZ-OCANA, N., SANTOS, L., FRESNO, L. & GARCIA, E. (2012) The effects on cardiorespiratory and acid-base variables of the anaesthetic alfaxalone in a 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) formulation in sheep. *The Veterinary Journal* 191, 389–92.
- BEAULIEU, K. B., KERR, C. I. & MCDONELL, W. N. (2009) Evaluation of transpulmonary thermodilution as a method to measure cardiac output in anaesthetized cats. *Canadian Journal of Veterinary Research* 73, 1–6.
- BERKENSTADT, H., FRIEDMAN, Z., PREISMAN, S., KEIDAN, I., LIVINGSTONE, D. & PEREL, A. (2005) Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *British Journal of Anaesthesia* 94, 721–726.
- BUHRE, W. & REX, S. (2008) Is continuous really continuous? *Critical Care Medicine* 36, 628–630.
- CAMBURN, M. A. (1982) Use of alfaxalone-alfadolone in ruminants. *Veterinary Record*, 111, 66–67.
- CHEN, H. C., SINGHAI, M. D., DYSON, D. H., MCDONELL, W. N. & SEARS, W. C. (2005) Comparison of arterial pressure waveform analysis with the lithium dilution technique to monitor cardiac output in anaesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66, 1430–1436.
- CLARKE, K. W., SONG, D. Y., ALIBHAI, H. I. & LEE, Y. H. (1996) Cardiopulmonary effects of desflurane in ponies, after induction of anaesthesia with xylazine and ketamine. *Veterinary Record* 139, 180–185.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., COCCIA, C., POMPEI, L. & PIETROPAOLI, P. (2002) Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *European Journal of Anaesthesiology* 19, 368–375.
- DODDMAN, N. H. (1980) Complication of sulfon anaesthesia in cats. *Veterinary Record* 107, 481–483.
- DZIKITI, B. T., STEGMANN, E. G., CROMARTY, D., DZIKITI, L. N. & HELLEBREKERS, L. J. (2011) Effects of propofol on isoflurane minimum alveolar

- concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 44-53
- EALLES, E. A. & SMALL, J. (1992) Alphaxalone/alphadolone anaesthesia in the lamb. *Veterinary Record* 110, 273-275
- FAKLER, U., PAULI, C., BALLING, G., LORBNZ, H. P., EICKEN, A., HINNING, M. & HESS, J. (2007) Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133, 224-228
- GARCIA-VILLAR, R., TOUTAIN, P. L., ALVINEIRE, M. & RUCKEBUSCH, Y. (1981) The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *Journal of Pharmacology and Therapeutics* 4, 87-92
- GAYNOR, J. S., WERTZ, E. M., ALVIS, M. & TURNER, A. S. (1998) A comparison of the haemodynamic effects of propofol and isoflurane in pregnant ewes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21, 69-73
- GÖDJE, O., HÖKE, K., GOETZ, A. E., FELBINGER, T. W., REUTER, D. A., REICHART, B., BRJEDL, R., HANNEKUM, A. & PEIFFER, U. J. (2002) Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine* 30, 52-55
- HALLOWELL, G. D. & CORLEY, K. T. (2005) Use of lithium dilution and pulse contour analysis cardiac output determination in anaesthetized horses: a clinical evaluation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 201-211
- HALVORSEN, P. S., ESPINOZA, N., LUNDBLAD, R., CWANCAROWA, M., HOL, P. K., ROSSE, E. & TONNESSEN, T. I. (2006) Agreement between PiCCO pulse contour analysis, pulmonary artery thermodilution and trans-thoracic thermodilution during off-pump coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 50, 1050-1057
- HOFER, C. K., MÜLLER, S. M. & FURRER, I. (2005) Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 128, 840-854
- JOHANSSON, A. & CHEW, M. (2007) Reliability of continuous pulse contour cardiac output measurement during hemodynamic instability. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 21, 237-242
- KÄSTNER, S., KUTTER, A., VON REICHENBERG, B. & BETTSCHART WOLFENBERGER, R. (2006) Comparison of two pre-anaesthetic medetomidine doses in isoflurane anaesthetized sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 9-16
- KEATES, H. (2003) Induction of anaesthesia in pigs using a new alphaxalone formulation. *Veterinary Record* 153, 627-628
- LEECE, E. A., GIRARD, N. M. & MADDERN, K. (2009) Alfaalone in cyclodextrin for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing field castration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 480-484
- LEMSON, J., DE BOODE, W. P., HOPMAN, J. C., SINGH, S. K. & VAN DER HOEVEN, J. G. (2008) Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatric Critical Care Medicine* 9, 815-819
- LIU, S. Q., QIU, H. B., WANG, Y., CHEN, Y. M., LI, J. Q. & SHEN, J. F. (2006) Assessment of stroke volume variation and intrathoracic blood volume in index on the responsiveness to volume loading in mechanically ventilated. *Zhonghua Wei Ji Zhi Zhan* 44, 1216-1219
- MADDERN, K., ADAMS, V. J., HILL, N. A. & LEECE, E. A. (2010) Alfaalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 7-13
- MOHAMADINA, A. R., HUGHES, G. & CLARKE, K. W. (2008) Maintenance of anaesthesia in sheep with isoflurane, dexflurane or sevoflurane. *Veterinary Record* 163, 210-215
- MUIR, W., LERCHE, P., WISSE, A., NELSON, L., PASLOSKE, K. & WHITTEM, T. (2008) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 451-462
- PASLOSKE, K., GAZZARD, B. & PERKINS, N. (2005) A multicenter clinical trial evaluating the efficacy and safety of alfaxan-CD (TU) administered to dogs for induction and maintenance of anaesthesia. Proceedings of the 48th British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham, April 2005, p. 556
- RODIG, G., PRASSER, C., KEYL, C., LIEBOLD, A. & HOBBAHN, J. (1999) Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 82, 525-530
- SAKKA, S. G., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Anaesthetia* 50, 843-846
- STEFFEY, E. P., WOLINER, M. J., PUSCHNER, B. & GALEY, F. D. (2005) Effects of desflurane and mode of ventilation on cardiovascular and respiratory functions and clinicopathologic variables in horses. *American Journal of Veterinary Research* 66, 669-677
- STOGDALE, L. (1978) Laryngeal oedema due to Saffin in a cat. *Veterinary Record* 102, 283-284
- TABOADA, E. M. & MURISON, P. J. (2010) Induction of anaesthesia with alfaxalone and propofol before isoflurane maintenance in cats. *Veterinary Record* 167, 85-89
- WÄRHAUG, K., KJROV, M. Y., KLJZKOV, V. V., KUKUN, V. N. & BJERINAES, L. J. (2008) Recombinant human activated protein C ameliorates oleic acid-induced lung injury in awake sheep. *Critical Care* 12, R146 doi: 10.1186/cc728
- WATERMAN, A. E. (1981) Evaluation of the actions and use of alphaxalone/alphadolone (CT1341) in sheep. *Research in Veterinary Science* 30, 114-119
- WHITTEM, T., PASLOSKE, K. S., HEIT, M. C. & RANA-SINGHE, M. C. (2008) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 571-579
- ZAKI, S., TICHHURST, K. & MIYAKI, Y. (2009) Clinical evaluation of Alfaxan (CDX) as an intravenous anaesthetic in young cats. *Australian Veterinary Journal* 87, 82-87



Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep

M. del Mar Granados, J. Manuel Domínguez, A. Fernández-Sarmiento, et al.

Veterinary Record 2012 171: 125 originally published online July 11, 2012
doi: 10.1136/vr.100487

Updated information and services can be found at:
<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/171/5/125.full.html>

These include:

References

This article cites 36 articles, 9 of which can be accessed free at:
<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/171/5/125.full.html#ref-list-1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe>

RESEARCH PAPER

Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of fentanyl in isoflurane- anaesthetized sheep

Francisco J Funes*, María del Mar Granados*, Juan Morgaz*, Rocío Navarrete*, Andrés Fernández-Sarmiento*, Rafael Gómez-Villamandos*, Pilar Muñoz*, Setefilla Quirós*, José M Carrillo†, Ignacio López-Villalba* & Juan M Dominguez*

*Anaesthesia Unit, Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, University of Córdoba, Córdoba, Spain

†Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, CEU-Cardenal Herrera University, Valencia, Spain

Correspondence: Francisco J Funes, Anaesthesia Unit, Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, University of Córdoba, Córdoba 14014, Spain. E-mail: funescagno@hotmail.com

Abstract

Objective To determine the anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of fentanyl in sheep anaesthetized with isoflurane and undergoing orthopaedic surgery.

Study design Prospective, randomised, 'blinded' controlled study.

Animals Twenty healthy sheep (weight mean $41.1 \pm \text{SD } 4.5$ kg).

Methods Sheep were sedated with intravenous (IV) dexmedetomidine ($4 \mu\text{g kg}^{-1}$) and morphine (0.2 mg kg^{-1}). Anaesthesia was induced with propofol ($1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ to effect IV) and maintained with isoflurane in oxygen and a continuous rate infusion (CRI) of fentanyl $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ (group F) or saline (group P) for 100 minutes. The anaesthetic induction dose of propofol, isoflurane expiratory fraction (Fe'iso) required for maintenance and cardiorespiratory measurements were recorded and blood gases analyzed at predetermined intervals. The quality of recovery was assessed. Results were compared between groups using *t*-tests or Mann-Whitney as relevant.

Results The propofol induction dose was $4.7 \pm 2.4 \text{ mg kg}^{-1}$. Fe'iso was significantly lower (by 22.6%) in group F sheep than group P ($p = 0$).

Cardiac index (mean $\pm \text{SD mL kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$) was significantly ($p = 0.012$) lower in group F (90 ± 15) than group P (102 ± 35). Other measured cardiorespiratory parameters did not differ statistically significantly between groups. Recovery times and recovery quality were statistically similar in both groups.

Conclusions and clinical relevance Fentanyl reduced isoflurane requirements without clinically affecting the cardiorespiratory stability or post-operative recovery in anaesthetized sheep undergoing orthopaedic surgery.

Keywords anaesthesia, cardiopulmonary, fentanyl, isoflurane, sheep.

Introduction

Sheep commonly serve as surgical research animals, and the care and the welfare of animals enrolled in biomedical research are of paramount importance. Inhalation anaesthesia using isoflurane in sheep produces a dose-dependent cardiovascular and respiratory depression (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008) that could be limited by its combination with other drugs such as anaesthetics or analgesics. The use of opioids intraoperatively is now routine practice as part of a balanced anaesthetic technique, and in most (but not all) species they reduce the amount of inhala-

tional or intravenous anaesthetic agents required to obtund responses to surgical stimuli (Dzikiti et al. 2010).

Fentanyl is classified as a pure agonist with potency approximately 100 times that of morphine (Van Wijngaarden & Soudijn 1968; Stanley 1992) and is suitable for intravenous (IV) continuous rate infusion (CRI) because it offers clinically desirable effects over a wide dose range and has a wide therapeutic margin (Meredith et al. 2008). Fentanyl has been shown to reduce the MAC of volatile anaesthetics in many species, and is now the opioid used most frequently for supplementation of analgesia during general anaesthesia. Potential side effects, however, include respiratory depression, bradycardia, and hypotension (Tranquilli et al. 2007).

The literature on the use of fentanyl in small ruminants is limited. Waterman et al. (1990) described a clinically useful period of analgesia in sheep receiving fentanyl bolus, although some side effects were recorded. Dzikiti et al. (2010, 2011) observed respiratory depression and a decrease in mean arterial blood pressure and heart rate in goats following fentanyl administration during anaesthesia. Abnormal behavioural signs and restlessness were observed during recovery of anaesthesia after fentanyl administration in goats (Dzikiti et al. 2010) and sheep (Waterman et al. 1990).

Adequate plasma concentrations of fentanyl are needed during anaesthesia in order to retain significant antinociceptive and inhalational agent sparing effect, and this is best achieved using a CRI. However, Sano et al. (2006) observed that the elimination of fentanyl was influenced by the duration of the CRI administration due to its high liposolubility. Such accumulation could theoretically prolong the recovery, which could increase the risk of regurgitation and tympany in sheep.

The use of fentanyl CRI during inhalation anaesthesia in sheep has only been described in cardiac surgery (Kronen et al. 2005; Schavvliege et al. 2006; Levionnois & Kronen 2008), but to the authors' knowledge, currently there are no studies in the literature using fentanyl CRI during inhalation anaesthesia in sheep undergoing experimental orthopaedic surgery.

We hypothesised that a fentanyl CRI during isoflurane anaesthesia in sheep would provide adequate analgesia for surgery while reducing isoflurane requirements and thus the associated cardiopulmonary depression. The purpose of the

study was to evaluate the anaesthetic and cardiorespiratory effects of the administration of a fentanyl CRI during isoflurane anaesthesia in sheep undergoing orthopaedic surgery.

Materials and methods

Animals

After institutional ethical committee approval by the University of Córdoba Animal Care and Use Committee, 20 adult female Merino sheep with a mean \pm SD body weight of 41.1 ± 4.5 kg were used for the study. All sheep were considered healthy based on clinical examination, haematology, and serum chemistry blood work before the study. All sheep were kept in a large pen in groups with daily access to pasture. The day before the experiment, the animals were weighed and moved in pairs into smaller pens (3 m^2). Food was withheld for 24 hours, but water was available *ad libitum* before surgery. All sheep underwent experimental orthopaedic surgery on the right pelvic limb as part of another study. Surgery was performed always by the same surgeon.

Study design

A prospective, randomised, 'blinded' controlled study was designed. Sheep were allocated randomly into two groups of ten animals each and, during maintenance of anaesthesia with isoflurane, were administered either fentanyl $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ IV (group F) or, as a placebo, the same volume of saline (group P). Ringer's lactate solution (Ringer Lactate; B. Braun, Spain) was administered IV at a rate of $10 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$.

Heart rate (HR), respiratory rate (f_R), and body temperature (T) were recorded before premedication (baseline). A 14-gauge over-the-needle catheter was placed aseptically into the left jugular vein. A venous blood sample was obtained for measurement of blood gas values (Gasometer Ciba-Corning, Model 850; Chiron Diagnostics, Spain).

All sheep were premedicated IV with dexmedetomidine (Dexdomitor; Orion Pharma, Spain; $4 \mu\text{g kg}^{-1}$) and morphine (Morfina 2%; B. Braun; 0.2 mg kg^{-1}). Thirty minutes (range 25–35 minutes) following preanaesthetic medication, the sheep were anaesthetized. Prior to anaesthesia, 5 L min^{-1} of 100% oxygen was administered for 5 minutes by mask. Anaesthesia was then induced with propofol (1% Propofol Lipuro; B. Braun)

administered through the left jugular catheter at a rate of $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ until endotracheal intubation was possible. The propofol dose required for induction was recorded. Five minutes after endotracheal intubation, venous and arterial blood samples were drawn from the left jugular vein and the left femoral artery (by needle puncture), respectively, for blood gas pH determination. Body temperature was maintained between 37.5 and 38.5 °C by the use of a forced warmed air blanket (Equator TM convective warming; Smiths Medical ASD, UK).

Anaesthesia was maintained with isoflurane (IsoVet; B. Braun VetCare SA) vaporized in 100% oxygen (IsoTec 5; Datex-Ohmeda, UK) and delivered through a rebreathing circle system (S/5 Avance; Datex-Ohmeda anaesthesia machine, Finland). The sheep in group F were also administered a CRI of fentanyl ($10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$); group P received a CRI of the same volume of saline. The animals were allowed to breathe spontaneously. The vaporizer was set initially at 3% with a fresh gas flow of $50 \text{ mL kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ during the first 5 minutes. Vaporizer and fresh gas flow were then reduced to 1.5% and $20 \text{ mL kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$, respectively, and thereafter the vaporizer was adjusted according to depth of anaesthesia. The depth of anaesthesia was evaluated every 10 minutes based on clinical signs including palpebral reflexes, ocular position, absence of movement in response to surgical stimulation, and absence of autonomic response (changes in blood pressure, HR, and f_R). If no changes were detected, the vaporizer setting was decreased so as to achieve a 0.2% reduction in the isoflurane expiratory fraction (F_E 'iso). When the depth of anaesthesia was considered light, the vaporizer setting was increased so as to achieve a 0.2% increase in F_E 'iso and surgical manipulation was stopped when necessary. This process was repeated until anaesthetic depth was adequate to perform surgery. The same anaesthetist (MMG), unaware of the group, carried out the depth of anaesthesia assessments in all animals. The required F_E 'iso to maintain an adequate depth of anaesthesia was recorded.

Monitoring

Physiologic parameters were monitored with a multiparametric monitor (S/5 Datex-Ohmeda multiparametric monitor). Immediately following anaesthetic induction and endotracheal intubation, the electrocardiogram and inspiratory and expiratory gas concentrations were measured. A 14 gauge 20 cm

catheter (Certofix; B. Braun Melsungen AG, Germany) then was placed into the right jugular vein and advanced to the cranial cava vein for measurement of central venous pressure (CVP) measurement. A 5-French, 50 cm thermodilution catheter (Pulsio-cath; Pulsion Medical Systems, Germany) was placed into the left femoral artery and connected to a pressure transducer (PiCCO Monitoring Kit; Pulsion Medical Systems). The transducer was placed at the level of the left atrium, using the manubrium as reference; the transducer was then zeroed to atmospheric pressure and was connected to the cardiac output monitor (PiCCO Plus monitor; Pulsion Medical Systems). Calibration was carried out using three boluses of 10 mL dextrose 5% at a temperature below 8 °C injected through the right jugular catheter. The cardiac output (CO) was calculated from the area under the arterial pulse curve. PiCCO Plus monitors the arterial pulse contour and analyzes it to estimate aortic compliance. From these values, the algorithm of the pulse contour is calibrated and continuously measures the stroke volume (SV) of each heartbeat. Forty-five minutes were needed for instrumentation. Surgery started at minute 55.

From minute 45 of anaesthesia (after instrumentation and before the beginning of the surgery) and every 5 minutes up to 100 minutes of anaesthesia, the following parameters were recorded from the PiCCO Plus monitor: MAP, systolic and diastolic arterial pressures (SAP, DAP), CO, systemic vascular resistance (SVR), stroke volume (SV), stroke volume variation (SVV), and contractility (dPmx). Cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), and stroke index (SI) were calculated to bodyweight (i.e. per kg).

End-tidal carbon dioxide (P_E 'CO₂), f_R , HR, and CVP were measured with the multiparametric monitor and recorded every 5 minutes during the whole anaesthesia procedure. Arterial blood samples were drawn 5, then every 30 minutes after induction of anaesthesia (T5, T 30, T 60, T 90). Venous and arterial blood samples were obtained using a heparinised 1 mL syringe; and blood gas and pH measured immediately after sample collection.

At the end of the surgery, the vaporizer was turned off and the fentanyl or saline infusions were stopped and the sheep were moved to a recovery box.

Recovery

Time to first swallowing attempt, time to first chewing attempt-extubation, and time to maintained

head lifted for 5 minutes were recorded (Mohamadia et al. 2008).

The recovery quality was evaluated using a numerical rating scale from 1 to 4 as follows: 1 = poor: marked excitement or struggling and need for restraint, hyperkinetic when assisted, prolonged paddling and swimming motion, unable to assume sternal recumbency or difficulty in maintaining sternal or standing position; 2 = fair: minor excitement, restlessness but no need for restraint or both; 3 = good: relatively smooth recovery and minimal vocalization, requires assistance to sternal recumbency or standing, quiet in sternal recumbency; 4 = excellent: smooth recovery, assumes sternal recumbency with little or no struggling, and may attempt to stand and walk with little or no difficulty (Ambros et al. 2008). Once the sheep were standing, morphine 0.2 mg kg^{-1} was administered intramuscularly (IM) every 4 hours for 24 hours postoperatively. Buprenorphine (Buprex; RB Pharmaceuticals Limited, UK) 0.02 mg kg^{-1} was administered IM every 6 hours for another 48 hours. Nonsteroidal anti-inflammatory agents were not used in order to avoid interferences with the orthopaedic study.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the statistical package SPSS (version 15.0 for Windows; IBM Corp., UK). Data were checked for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Groups were analysed as two independent samples using a *t*-test. Comparisons were made to detect differences between groups for each variable during the whole procedure and recovery times. In order to evaluate parameters throughout anaesthesia, data were compared every 5 minutes between groups. Blood gases data were compared between groups at baseline and at minutes 5, 30, 60, and 90. Additionally, HR, f_R and pH, values recorded during anaesthesia were compared with baseline values. The quality of recovery was assessed using a numerical rating scale and compared with Mann–Whitney tests. All data are presented as mean \pm SD or median (range) as relevant. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

There were no significant differences between groups in the age, sex, or weight of the animals or for the

anaesthesia time (fentanyl group 100 ± 23 minutes versus placebo group 102 ± 34 minutes).

The FE'_{iso} was 1.06 ± 0.28 vol% in group F and 1.37 ± 0.57 vol% in group P with significant differences between groups ($p = 0$). The average isoflurane requirements were 22.6% lower in sheep given fentanyl CRI. Isoflurane requirements decreased progressively along the anaesthesia in the fentanyl group (Fig. 1a; Table S1).

Cardiac index (Table 1) was the only cardiovascular parameter statistically significantly different

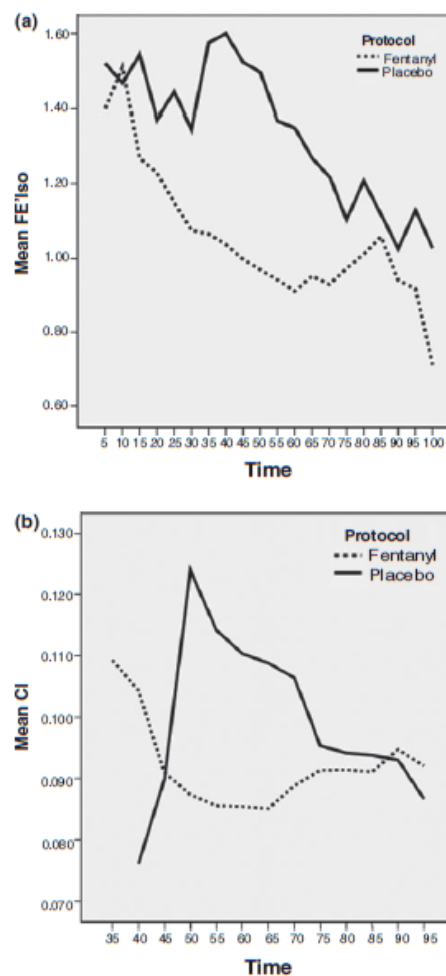


Figure 1 Mean isoflurane expiratory fraction (FE'_{iso} ; Fig 1a) and cardiac index (CI; Fig 1b) during 100 minutes in sheep in which anaesthesia was maintained with isoflurane. CI was measured only from minutes 45 to 100. The sheep received either a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ fentanyl (group F) or an equal volume of saline (group P). For standard deviations, see Tables S1 and S2.

Table 1 Cardiovascular values (mean \pm SD) during 100 minutes in sheep in which anaesthesia was maintained with isoflurane. The sheep received either a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ fentanyl (group F) or an equal volume of saline (group P)

Variables	Group F	Group P	Significance (<i>p</i>)
HR (beats per minute)	87 \pm 28	87 \pm 16	0.746
MAP (mmHg)	68 \pm 12	67 \pm 19	0.602
SAP (mmHg)	80 \pm 12	78 \pm 19	0.454
DAP (mmHg)	59 \pm 11	59 \pm 18	0.989
CI ($\text{mL kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$)	90 \pm 15	102 \pm 35	0.012*
SVRI ($\text{dyn second}^{-1} \text{cm}^{-5} \text{kg}^{-1}$)	38.88 \pm 13.91	37.09 \pm 21.7	0.56
SI (mL kg^{-1})	1.18 \pm 0.33	1.29 \pm 0.43	0.095
SVV (%)	19 \pm 4	18 \pm 5	0.39
dPmx (mmHg per seconds)	335 \pm 85	350 \pm 78	0.279
CVP (mmHg)	2 \pm 3	3 \pm 4	0.327
f_R (breaths per minute)	19 \pm 7	23 \pm 7	0*
pH	7.24 \pm 0.06	7.26 \pm 0.08	0.208
PaCO ₂ (mmHg)	66 \pm 10	64 \pm 7	0.337
(kPa)	8.8 \pm 1.3	8.5 \pm 0.9	
PaO ₂ (mmHg)	275 \pm 112	248 \pm 80	0.281
(kPa)	36.7 \pm 14.9	33.1 \pm 10.7	

Heart rate (HR), mean (MAP), systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressures, cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), stroke index (SI), stroke volume variation (SVV), contractility (dPmx), central venous pressure (CVP), respiratory rate (f_R), pH, arterial carbon dioxide (Pa CO₂) and oxygen (PaO₂) partial pressures. HR, f_R , pH, PaCO₂ and PaO₂ values were measured over the full 100 minutes. MAP, SAP and DAP values were measured from minute 15 to minute 100 of anaesthesia. Parameters involving were measured from minute 45 to 100 of anaesthesia. *Significant differences between groups ($p < 0.05$).

between groups. CI was lower (90 ± 15 versus $102 \pm 35 \text{ mL kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$) in animals anaesthetized with fentanyl and isoflurane ($p = 0.012$; Fig. 1b; Table S2).

There were no significant differences between groups in dPmx, CVP, SI arterial blood pressures, SVV, or SVRI (Table 1, Table S2). The f_R was significantly lower (19 ± 7 versus 23 ± 7 breaths minute^{-1}) in group F ($p = 0$; Table 1). Throughout anaesthesia, when parameters were compared every 5 minutes, f_R in group F was significantly lower than

in group P from minutes 65 to 80 (Table S1). Although CI was lower in the fentanyl group during the whole procedure, no statistical differences between groups were found at specific time points.

No significant differences were found in PaO₂ or in PaCO₂, between groups (Tables 1 and 2).

Recovery

In group F and group P respectively times in minutes to first swallowing were 7 ± 9 and 6 ± 4 ; to chewing attempt-extubation, 12 ± 11 and 9 ± 4 ; to maintain the head lifted for 5 minutes, 34 ± 21 and 38 ± 12 minutes. These recovery times did not differ significantly between groups.

The quality of recovery was statistically similar in both groups. In group F, three animals scored 1 (worst quality recovery), one scored 2, four ewes scored 3, and two scored 4. In group P, one sheep scored 1, one scored 2; six scored 3 and two scored 4.

Discussion

The administration of a fentanyl CRI in sheep reduced isoflurane requirements and maintained cardiorespiratory function without affecting the recovery times or quality. Cardiorespiratory parameters measured were similar in both groups except CI that was significantly lower in the fentanyl group.

All the sheep had received dexmedetomidine, and morphine for premedication and propofol for induction of anaesthesia. Morphine administered for premedication would have provided an analgesic and sedative effect with duration close to that of the surgical procedure performed in the sheep (Riebold 2007). After the administration of a medetomidine bolus of $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ during sevoflurane anaesthesia in sheep, the distribution rate and constant elimination half-life were very fast, 0.3388 and 33.52 minutes, respectively (Kastner et al. 2006), so it might be expected that the dexmedetomidine would not influence isoflurane requirements for the whole of the surgical procedure. However, no sympathetic cardiovascular response to surgical stimulus or increased isoflurane requirements towards the end of the 100 minute anaesthetic period were found in any of the sheep, in either the fentanyl or the placebo group. Propofol produces dose-dependent respiratory and cardiovascular depression in sheep (Upton et al. 2009), but the dose used to induce anaesthesia was equal in both groups, so should not have influenced any

Table 2 Blood-gas values (mean \pm SD) at specific time points in sheep in which anaesthesia was maintained with isoflurane. The sheep received either a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ fentanyl (group F) or an equal volume of saline (group P)

	TIME minutes				
	Baseline	Induction	T 30	T 60	T 90
pH F	7.35 \pm 0.49	7.16 \pm 0.05*	7.23 \pm 0.06	7.25 \pm 0.05	7.26 \pm 0.06
pH P	7.37 \pm 0.06	7.26 \pm 0.03	7.27 \pm 0.04	7.25 \pm 0.09	7.27 \pm 0.07
PaCO ₂ F (mmHg)			65 \pm 11	67 \pm 10	67 \pm 12
(kPa)			8.7 \pm 1.5	8.9 \pm 1.3	8.9 \pm 1.6
PaCO ₂ P (mmHg)			66 \pm 10	63 \pm 6	62 \pm 5
(kPa)			8.8 \pm 1.3	8.4 \pm 0.8	8.3 \pm 0.7
PaO ₂ F (mmHg)			274 \pm 102	293 \pm 104	272 \pm 128
(kPa)			36.5 \pm 13.6	39.1 \pm 13.9	36.3 \pm 17.1
PaO ₂ P (mmHg)			238 \pm 110	256 \pm 62	261 \pm 45
(kPa)			31.7 \pm 14.7	34.1 \pm 8.3	34.8 \pm 6

pH, arterial carbon dioxide (PaCO₂) and oxygen (PaO₂) partial pressures at baseline, induction and every 30 minutes after induction of anaesthesia. Baseline samples were taken from venous blood. *Significant differences between groups ($p < 0.05$).

subsequent differences between the two groups in measured parameters.

Isoflurane is a commonly used inhalant anaesthetic agent that produces a dose-dependent cardiovascular and respiratory depression in sheep (Hikasa et al. 2000; Mohamadnia et al. 2008). The minimal alveolar concentration (MAC) of isoflurane in sheep has been reported to be $1.53 \pm 0.12 \text{ vol}\%$ (Bernards et al. 1996), but F₅₀ in the placebo group was lower than this, almost certainly due to the effect of premedication.

The results confirmed the hypothesis that fentanyl CRI administration during isoflurane anaesthesia in sheep provides adequate analgesia for surgery while reducing isoflurane requirements. A continuous rate infusion of fentanyl has been reported to decrease the MAC of inhalation anaesthetics in many species (Criado & Gomez de Segura 2003; Liehmann et al. 2006; Thomasy et al. 2006; Dziki et al. 2011). The dose of fentanyl chosen for our study was based on those published for the dog, as there are no published pharmacokinetic studies of this agent in sheep. The isoflurane sparing effect was 41.6% in dogs anaesthetized with isoflurane and a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ of fentanyl (Gutierrez-Blanco et al. 2013). In our study, when fentanyl at $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ was combined with isoflurane, this latter drug concentration was reduced by 22.6%. Isoflurane requirements were reduced in goats by the administration of different CRI doses of fentanyl in a dose-dependent manner up

to 56.6%. When fentanyl $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ was administered, a reduction slightly enhanced (27.6%) than was observed in our study was found, but no surgery was performed in that study (Dziki et al. 2011). In our study isoflurane requirements decreased progressively throughout anaesthesia in those sheep that received fentanyl CRI. The decrease of isoflurane requirements could be due to higher plasma concentrations of fentanyl due to accumulation over time (Sano et al. 2006).

Fentanyl ($10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{IV}$) has been shown to be effective against thermal and mechanical stimuli in a nociceptive model in sheep with a duration of analgesia of 60 minutes (Waterman et al. 1990) and, applied as a patch, to provide good post-operative pain relief following orthopaedic surgery (Ahern et al. 2009).

In the current study, although compared to the placebo group, there was a reduction in isoflurane requirements in the group receiving fentanyl, there was no improvement in cardiovascular status, and indeed CI index was statistically significantly lower in the fentanyl group. SI and dPmx were lower in sheep that received fentanyl and may explain the decrease in CI, but no statistical differences were observed. In our study, throughout anaesthesia, HR decreased compared with the placebo group, although overall there was no statically significant differences, nevertheless a lower HR would explain a significantly reduced CI whilst SI changes remained non-significant. There are currently no

experimental studies using CRI of fentanyl during inhalation anaesthesia in sheep where CI has been evaluated. Dzíkiti et al. (2011) however observed that cardiovascular function was not adversely affected during different doses of fentanyl CRI administration in goats. Only a significant decrease of HR and MAP 2 minutes after the administration of $30 \mu\text{g kg}^{-1}$ of fentanyl bolus was described. Bolus and intravenous infusion administration of fentanyl reduced MAP and HR in rats, cats, and dogs anaesthetized with isoflurane or halothane (Nolan & Reid 1991; Criado & Gomez de Segura 2003; Liehmann et al. 2006).

Fentanyl-associated respiratory depression has been shown in many studies, reflected by an increase in PaCO_2 and a decrease in f_R in dogs (Nolan & Reid 1991), cats (Liehmann et al. 2006), horses (Thomas et al. 2006), goats (Dzíkiti et al. 2010), and sheep (Kronen et al. 2005). However, in this current study no significant difference in PaCO_2 was shown when fentanyl was administered, although a decrease in f_R was observed. The significantly higher f_R in the placebo group from minute 65 to minute 80 could be due to bone drilling, but no changes in clinical signs, movement in response to surgical stimulation, or other autonomic response were observed at this time.

Hypoxaemia was not observed during the study, but the sheep received oxygen from the time of induction of anaesthesia. In sheep, Kastner et al. (2005), found a significant decrease of PaO_2 after premedication with dexmedetomidine. In the current study during anaesthesia, PaO_2 remained within the expected range in both groups. This is contrary to the low PaO_2 value found by Kronen et al. (2005), in a sheep undergoing mitral valve reconstruction. A progressive increase of PaO_2 along the anaesthesia was observed in both groups probably due to the administration of high inspired concentrations of oxygen during anaesthesia.

Kronen et al. (2005) observed a prolonged recovery in a sheep after high doses ($0.15\text{--}0.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ minute) of fentanyl CRI. In our study, no significant differences were found between groups in any of the recovery times measured. The more rapid recovery times in our study compared to the study of Kronen et al. (2005) could be due to a lower plasma fentanyl concentration since in our study the fentanyl administration time was shorter.

Abnormal behavioural signs and restlessness were observed during anaesthesia recovery after fentanyl

administration in goats (Dzíkiti et al. 2010), sheep (Waterman et al. 1990), and horses (Knych et al. 2009) when higher bolus doses and CRI were administered during a longer period of time. In this current study the quality of recovery was statistically similar in both groups, although fewer sheep receiving fentanyl had a very good recovery score.

In conclusion, the administration of a fentanyl CRI in sheep anaesthetized with isoflurane reduces isoflurane requirements and maintains similar cardiorespiratory function but decreases respiratory rate and cardiac index. Recovery quality and times were similar between groups. This anaesthetic combination is suitable for surgery in sheep.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Garcia Cugat Foundation for supporting this project. One of the authors (F.J. F) was the recipient of a grant from the Ministry of Education, Culture and Sport of Spanish Government (FPU Program: AP2009-0495). The authors do not have any financial interest or other relationship with any commercial company related to this study.

References

- Ahem BJ, Soma LR, Boston RC et al. (2009) Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. *Am J Vet Res* 70, 418–422.
- Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391–1398.
- Bernards CM, Kem C, Cullen BF (1996) Chronic cocaine administration reversibly increases isoflurane minimum alveolar concentration in sheep. *Anesthesiology* 85, 91–95.
- Criado AB, Gomez de Segura IA (2003) Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanyl in rats. *Vet Anaesth Analg* 30, 250–256.
- Dzíkiti BT, Stegmann FG, Dzíkiti LN et al. (2010) Total intravenous anaesthesia (TIVA) with propofol-fentanyl and propofol-midazolam combinations in spontaneously-breathing goats. *Vet Anaesth Analg* 37, 519–525.
- Dzíkiti TB, Stegmann GF, Dzíkiti LN et al. (2011) Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet Rec* 168, 429.

- Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA et al. (2013) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 599–609.
- Hikasa Y, Saito K, Takase K et al. (2000) Clinical, cardiopulmonary, hematological and serum biochemical effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in oxygen under spontaneous breathing in sheep. *Small Rumin Res* 36, 241–249.
- Kastner SB, Kull S, Kutter AP et al. (2005) Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. *Am J Vet Res* 66, 1496–1502.
- Kastner SB, Pakarinen SM, Ramela MP et al. (2006) Comparative pharmacokinetics of medetomidine enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 63–66.
- Knych HK, Steffey EP, Mama KR et al. (2009) Effects of high plasma fentanyl concentrations on minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 70, 1193–1200.
- Kronen PW, Levionnois OL, Eckstein FS et al. (2005) Prolonged recovery and respiratory depression after fentanyl infusion in a sheep undergoing mitral valve reconstruction. *Lab Anim* 39, 428–434.
- Levionnois O, Kronen P (2008) Development of post-pump syndrome in a sheep after mitral valve stenting. *Lab Anim* 42, 505–510.
- Liehmann L, Mosing M, Auer U (2006) A comparison of cardiorespiratory variables during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia for surgery in injured cats. *Vet Anaesth Analg* 33, 158–168.
- Meredith JR, O'Keefe KP, Galwankar S (2008) Pediatric procedural sedation and analgesia. *J Emerg Trauma Shock* 1, 88–96.
- Mohamadnia AR, Hughes G, Clarke KW (2008) Maintenance of anaesthesia in sheep with isoflurane, desflurane or sevoflurane. *Vet Rec* 163, 210–215.
- Nolan AM, Reid J (1991) The use of intraoperative fentanyl in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Anaesth Analg* 18, 30–34.
- Riebold TW (2007) Anesthesia, analgesia, and immobilization of selected species and classes of animals. In: *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edn). Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp. 1096.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266–273.
- Schauvliege S, Narine K, Bouchez S et al. (2006) Refined anaesthesia for implantation of engineered experimental aortic valves in the pulmonary artery using a right heart bypass in sheep. *Lab Anim* 40, 341–352.
- Stanley TH (1992) The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 7, S3–S7.
- Thomasy SM, Steffey EP, Mama KR et al. (2006) The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Br J Anaesth* 97, 232–237.
- Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA et al. (2007) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell, Oxford.
- Upton RN, Martinez AM, Grant C (2009) Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep. *Br J Anaesth* 103, 848–857.
- Van Wijngaarden I, Soudijn W (1968) The metabolism and excretion of benzetimide hydrochloride (R 4929) by rats. *Life Sci* 7, 225–229.
- Waterman AE, Livingston A, Amin A (1990) The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. *J Assoc Vet Anaesth* 17, 20–23.

Received 11 July 2013; accepted 3 November 2013.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Respiratory rate and isoflurane expiratory fraction (mean \pm SD) during 100 minutes in sheep in which anaesthesia was maintained with isoflurane. The sheep received either a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ fentanyl (group F) or an equal volume of saline (group P)

Table S2. Cardiovascular values (mean \pm SD) during 100 minutes in sheep in which anaesthesia was maintained with isoflurane. The sheep received either a continuous rate infusion of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ fentanyl (group F) or an equal volume of saline (group P).