



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Veterinaria

Dpto. de Medicina y Cirugía Animal

Tesis Doctoral

***DESFLUORANO EN LA
ANESTESIA INHALATORIA
DEL PERRO***

*Tesis presentada por Doña Ángela
Esther Sánchez Moreno para optar al
grado de Doctor.*

D. RAFAEL GÓMEZ VILLAMANDOS y D. JOSÉ M.^a SANTISTEBAN VALENZUELA, profesores del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de Córdoba.

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “ **DESFLUORANO EN LA ANESTESIA INHALATORIA DEL PERRO**”, de la que es autora la Licenciada en Veterinaria Dña. Ángela Esther Sánchez Moreno, 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 científicas 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 veintitrés de abril de dos mil dos.



Fdo. Rafael Gómez Villamandos



Fdo. José M^a Santisteban Valenzuela

*A mis padres,
a mi hermana y hermano,
a mi abuela.
Y a mis amigos.*

*PD. "Y a mi gato"
É*

*Recordad que la naturaleza nos ha dado
dos oídos y una sola boca, para
enseñarnos que vale más oír que hablar.*

<<Zenón>>

Índice

<i>Introducción</i>	1
<i>Revisión bibliográfica</i>	3
<i>Sedantes α-2 agonistas</i>	3
<i>Introducción</i>	3
<i>Tabla 1-S</i>	4
<i>Efectos cardiovasculares</i>	7
<i>Efectos respiratorios</i>	7
<i>Efectos endocrinos y metabólicos</i>	8
<i>Otros efectos</i>	8
<i>Seguridad</i>	9
<i>Romifidina</i>	10
<i>Introducción</i>	10
<i>Estudio farmacológico</i>	10
<i>Efectos cardiovasculares</i>	11
<i>Efectos respiratorios</i>	12
<i>Dosificación</i>	13
<i>Medetomidina</i>	15
<i>Introducción</i>	15
<i>Estudio farmacológico</i>	15
<i>Efectos cardiovasculares</i>	16
<i>Efectos respiratorios</i>	17
<i>Dosificación</i>	18

<i>Propofol</i> _____	21
<i>Introducción</i>	21
<i>Estudio farmacológico</i>	22
<i>Efectos sobre el SNC</i>	25
<i>Efectos cardiovasculares</i>	27
<i>Efectos respiratorios</i>	30
<i>Otros efectos</i>	32
<i>Indicaciones clínicas</i>	35
<i>Desfluorano</i> _____	39
<i>Historia</i>	39
<i>Propiedades físico-químicas</i>	40
<i>Tabla Propiedades</i> -----	43
<i>Estudio farmacológico</i>	43
<i>Tabla MAC</i> -----	45
<i>Gráfica Absorción</i> -----	47
<i>Metabolismo</i> -----	50
<i>Gráficas Eliminación</i> -----	52
<i>Efectos sobre el SNC</i>	55
<i>Efectos cardiovasculares</i>	58
<i>Efectos respiratorios</i>	64
<i>Otros efectos</i>	68
<i>Indicaciones clínicas</i>	75
<i>Material y Método</i> _____	79
<i>Material</i>	80
<i>Fotos 1 – 4</i> -----	80
<i>Fotos 5 – 9</i> -----	81
<i>Fotos 10 – 11</i> -----	82
<i>Fotos 12 – 13</i> -----	83
<i>Método</i>	83
<i>Foto 14</i> -----	84
<i>Tablas 1-M y 2-M</i> -----	86
<i>Tabla 3-M</i> -----	87

<i>Resultados</i> _____	88
<i>Tabla 1-R</i> -----	89
<i>Tabla 2-R, y 3-R</i> -----	90
<i>Tabla 4</i> -----	91
<i>Tabla 5</i> -----	92
<i>Tabla 6</i> -----	93
<i>Tabla 7</i> -----	94
<i>Tablas 8 a, 8b y 8c</i> -----	95
<i>Tabla 9</i> -----	96
<i>Tabla Ag I/E</i> -----	96
<i>Discusión</i> _____	98
<i>Parámetros cardiovasculares</i>	98
<i>Gráfica 1</i> -----	99
<i>Gráfica 2</i> -----	100
<i>Parámetros respiratorios</i>	101
<i>Gráfica 3</i> -----	102
<i>Porcentaje de Desfluorano</i>	103
<i>Tabla Ag I/E</i> -----	103
<i>Gráfica 4</i> -----	104
<i>Recuperación</i>	104
<i>Gráficas 5 y 6</i> -----	105
<i>Tabla 8 a</i> -----	106
<i>Complicaciones</i>	106
<i>Gráfica 7</i> -----	107
<i>Conclusiones</i> _____	110
<i>Resumen</i> _____	111
<i>Summary</i> _____	113
<i>Agradecimientos</i> _____	114
<i>Bibliografía</i> _____	115

Introducción

Hacia 1540, Paracelso, un médico y alquimista suizo, endulzó el pienso de las aves de corral con aceite dulce de vitriolo, una sustancia preparada anteriormente por Valerio Cordus y luego llamada éter por Frobenio, el familiar dietiléter, que más tarde sería inhalado por la mayoría de los enfermos quirúrgicos durante un periodo de tiempo de 100 años o más.

En el siglo XVII, fueron las primeras observaciones sobre la fisiología de la circulación y de la respiración las que llevaron al descubrimiento de los gases y vapores y a su inhalación experimental. Sorprendentemente, el empleo inicial del éter y del cloroformo introdujo pocas modificaciones en la práctica quirúrgica, que siguió siendo en gran parte externa.

A finales del siglo XIX, la rebelión contra la tradición galénica, que promulgaba la enfermedad como un desequilibrio entre los cuatro humores principales del cuerpo: la sangre, la flema y las bilis amarilla y negra, abrió paso a una práctica en donde la historia, la exploración física y el establecimiento del diagnóstico ofrecían una base para el diagnóstico y el pronóstico pero no para la curación. Esto junto con el descubrimiento, a finales de 1930, de nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de la infección, los antibióticos, hicieron que la anestesia fuera dejada en un segundo plano.

Ya a mediados del siglo XX el uso general del curare tuvo repercusiones muy difundidas. Debido a la parálisis muscular provocada, se hizo necesaria la intubación traqueal para el control manual de la ventilación pulmonar durante la anestesia y la creación posteriormente de ventiladores mecánicos, el estudio obligatorio de la respiración central y periférica y la invención de salas de recuperación postanestésicas, donde los anesthesiólogos desempeñarían su papel predominante. A partir de 1950, comenzó en Estados Unidos la ciencia de la farmacocinética en estudios sobre la absorción y distribución de los anestésicos inhalados y el metabolismo del tiopental. Con este impulso los anesthesiólogos ampliaron estos conceptos que son la base de los conocimientos rutinarios de los medicamentos que empleamos. Poco después debido a sus propiedades desfavorables, la mayoría de los anestésicos inhalados tradicionalmente fueron sustituidos por nuevos. Se abandonó el éter y el ciclopropano básicamente por su inflamabilidad y otros efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos adversos.

Así, surgieron los anestésicos halogenados, no inflamables, altamente liposolubles, y por tanto, potentes vapores. La profusión de sustancias originales y de nuevas técnicas introducidas en los últimos 20 años, han descubierto otros efectos farmacológicos, algunos realmente nocivos, como la necrosis hepática y el fallo renal que pueden inducir el halotano y metoxifluorano respectivamente.

La era moderna de la anestesiología se refleja en las numerosas publicaciones científicas actualmente dedicadas a esta especialidad en todo el mundo. El desarrollo de la anestesia contemporánea se completa con la mejora de los aparatos de anestesia y de los sistemas de control para obtener mayor seguridad. La determinación de la concentración alveolar mínima (CAM) ha permitido comparar estudios sobre los efectos fisiológicos de los anestésicos en cuanto a su potencia relativa.

El desfluorano es un anestésico de reciente incorporación en medicina humana y escasamente contrastado en medicina veterinaria. Por ello, el objetivo de esta tesis doctoral es comprobar la validez del desfluorano como anestésico halogenado en el mantenimiento de la anestesia inhalatoria en el perro. También se han empleado dos protocolos preanestésicos distintos, atropina-romifidina-propofol-desfluorano y atropina-medetomidina-propofol-desfluorano, que se comparan a su vez entre sí.

Revisión Bibliográfica

Sedantes α_2 agonistas

I. Introducción

Los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos, xilacina, medetomidina, detomidina y romifidina, constituyen un grupo propio e independiente, el de los imidazoles o derivados de la tiacina, con unas propiedades y características farmacológicas muy particulares y diferentes a las del resto de los sedantes conocidos, fenotiacinas, butirofenonas y benzodiazepinas (Lumb y Jones, 1973; Turner, 1990).

Estos fármacos tienen gran interés en la práctica veterinaria. Se emplean en la premedicación anestésica, sobre todo por sus cualidades miorelajantes y analgésicas, y para producir sedación.

A. Mecanismo de Acción

Los principales neurotransmisores simpáticos son la adrenalina y la noradrenalina (Clough y Hatton, 1981). En 1948 Ahlquist propuso la existencia de 2 subtipos de adrenoreceptores, los α y los β . Más tarde, en 1974, Langer sugirió la existencia de unos receptores situados presinápticamente en las neuronas noradrenérgicas que eran diferentes de los receptores α que ya se conocían. Hoy sabemos que existen receptores α_2 presinápticos y postsinápticos, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Hall y Clarke, 1991).

Berthelsen y Pettinger, en 1977, también propusieron la división de los receptores α en α_1 y α_2 . más tarde en la década de los 80, se descubrieron al menos 4 subtipos de receptores α_2 , que se llamaron α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} y α_{2D} (Ruffolo y col., 1994). Parece ser que el subtipo que regula la liberación de los neurotransmisores de las neuronas noradrenérgicas, y por ello, el estado de la conciencia, es el α_{2A} (MacDonald y Scheinin, 1995).

Los sedantes de este grupo actúan estimulando específicamente los receptores α_2 adrenérgicos centrales (Berthelsen y Pettinger, 1977), aunque se ha comprobado que también interaccionan con los receptores α_1 adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, histamínicos H_2 y opiáceos (Wallner y col., 1982). La afinidad de estas moléculas por los receptores α_1 y α_2 es variable, lo que clarifica en parte las diferencias observadas en la potencia clínica. Así, se ha establecido un orden según la selectividad α_2 / α_1 : dexmedetomidina > medetomidina > brimonidina (UK 14304) > detomidina > xilacina (Scheinin y col., 1989; Aantaa y col., 1993)

Tabla 1. Selectividad α_1 y α_2 de los fármacos α - adrenérgicos (Tomado de Scheinin y McDonald, 1989)

Agonistas		Antagonistas	
$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$	$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$
Fenilefrina	Adrenalina Noradrenalina	Corinantina Doxazosin Labetanol Prazosin	Mianserin Fentolamina Piperoxan Tolazolina
$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 \gg \alpha_1$	$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Clonidina Detomidina Guanabenz Tizanidina Xilacina	Azapexol B- HT 920 Guanfacine Medetomidina	Idazoxan Rawolscina Yohimbina	Atipamezol RX-811033 WY-26703

Los receptores α_2 se han encontrado en todos los animales superiores estudiados. Sin embargo, la sensibilidad de los receptores a los fármacos varía; esto puede explicar que en algunas especies, como en la canina, tengan una sedación dosis dependiente, mientras que en otras, como en la porcina, no (Scheinin y col., 1989).

Los adrenoceptores presinápticos α_2 regulan la liberación de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas (Langer, 1974; Langer, 1980). Se les han asignado diferentes funciones a los localizados en el hígado, el riñón y el páncreas.

La activación de los receptores α origina una gran variedad de respuestas farmacológicas en muchos sistemas orgánicos. La acción de los agentes α_2 agonistas sobre los adrenoceptores, localizados en las células de la capa muscular de los vasos, produce vasoconstricción y, consecuentemente, un aumento de la presión arterial (Savola, 1989).

En el sistema nervioso central, los receptores α_2 regulan la liberación de la noradrenalina y de otros neurotransmisores. Están implicados íntimamente en la modulación de la actividad simpática y en las funciones cardiovascular y endocrina, la vigilancia, las emociones, el conocimiento y la nocicepción (Scheinin y MacDonald, 1989).

La estimulación de los receptores α_2 del Locus coeruleus hiperpolariza las neuronas y evita que se activen, lo que inhibe la transmisión de los impulsos y produce la sedación. Muchas vías nerviosas pasan por esta región para transmitir señales a la zona craneal del cerebro y a los sistemas límbicos (Aghajanian y VanderMaeler, 1982; Correa-Sales y col.,

1992). Además, los α_2 agonistas, por una acción central, reducen la liberación de noradrenalina (MacDonald y col., 1988).

Los sedantes α_2 agonistas producen analgesia estimulando varios lugares de las vías nerviosas que transmiten la sensación dolorosa, tanto a nivel espinal como supraespinal (Ossipov y col., 1989; Virtanen, 1989; Ossipov y col., 1990; Omote y col., 1991; Pertovaara y col., 1991; Pertovaara, 1993).

Gran parte de la actividad antinociceptiva es espinal, como se deduce de las acciones de los α_2 agonistas aplicados intratecal y epiduralmente (Ossipov y col, 1989; Ossipov y col, 1990; Omote y col., 1991). Las neuronas descendentes que regulan la transmisión de los estímulos antinociceptivos y que son activados por los opioides, emplean la noradrenalina como neurotransmisor terminal en la médula espinal, lo que proporciona un lugar de unión de los α_2 agonistas (Ossipov y col., 1990). La administración simultánea de receptores opioides y los α_2 adrenérgicos en la médula espinal aumenta las acciones antinociceptivas (Ossipov y col, 1989; Ossipov y col, 1990; Omote y col., 1991).

La interacción de los sedantes α_2 con estos adrenoceptores regula la actividad de la adenilatociclasa en la mayoría de las células, pero no en todas. Concretamente, el receptor α_2 se une a la proteína reguladora de guanina (proteína G) de la membrana celular, lo que inhibe la actividad de la adenilatociclasa y la formación de AMP_c en las células blanco. En cambio, los receptores α_1 están asociados al fosfoinositol, por lo que su activación en última instancia provoca un aumento del Ca²⁺ intracelular (Fain y García-Sáinz, 1980).

B. Efectos neurológicos

En varios modelos farmacológicos in vitro, la medetomidina ha demostrado tener una selectividad 10 veces superior y una potencia 10 veces mayor que la xilacina sobre el receptor α_2 (Virtanen y col., 1988). Estas diferencias se deben a la especificidad de su acción depresora sobre el SNC in vivo. Así, tanto la medetomidina como la xilacina provocan una sedación dosis dependiente y mediada por los receptores α_2 . Si se administra en dosis altas, la medetomidina también puede producir un estado parecido a la anestesia mediado por el mismo mecanismo (Virtanen y MacDonald, 1985; Doze y col., 1989). En el ratón, los agonistas α_2 más selectivos, como la medetomidina provocan la pérdida de reflejos protectores, por lo que podrían clasificarse como hipnóticos. Sin embargo, y pese a adoptar el

decúbito dorsal, la analgesia no es suficiente para poder llevar a cabo intervenciones dolorosas en los ratones (Scheinin y col., 1989).

Los α_2 agonistas reducen la amplitud de la actividad eléctrica del cerebro y cambian las frecuencias de respuesta, lo que confirma la depresión observada clínicamente. La intensa reducción de la actividad cerebral ratifica que se produce sedación y sugiere que se produce analgesia (Stenberg y col., 1986). Su principal efecto, el de la sedación, se debe a su acción sobre los receptores α_2 del cerebro. La transmisión nociceptiva en la médula espinal también es inhibida por un mecanismo α_2 noradrenérgico, lo que produce analgesia (Stenberg, 1986).

Estos agonistas α_2 provocan una depresión considerable del EEG. La actividad cerebral puede reducirse un 85% con respecto a los valores del paciente despierto. Los rangos de las bandas de alta frecuencia (α , β_1 y β_2) se reducen, y aumentan las frecuencias bajas (δ y θ). El cambio más significativo se corresponde con el periodo en el que los animales son incapaces de responder a estímulos fuertes. Estos estudios demuestran que después de la administración del agonista α_2 , la sedación es más profunda y que probablemente haya también un periodo de analgesia. Más tarde, durante la recuperación, la amplitud del EEG aumenta y muestra ondas de alta frecuencia (Short, 1992b).

El flujo sanguíneo cerebral se reduce tras la administración de los agonistas α_2 . Esto podría provocar congestión vascular y potencialmente edema cerebral, cuando los caballos tratados con detomidina bajan la cabeza. Sin embargo, y aunque la detomidina (20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) reduce la circulación cerebral ya que aumenta la resistencia vascular y disminuye el gasto cardíaco, la actividad electroencefalográfica confirmó que la perfusión era la adecuada para mantener la función neurológica. Una dosis mayor (60 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) disminuye todavía más el flujo sanguíneo cerebral, ya que el gasto cardíaco es aún menor, sin embargo, la resistencia vascular no aumenta. De todas formas, los caballos de este estudio no tuvieron recuperaciones complicadas (Short, 1992b).

Estos sedantes reducen la dosis anestésica cuando se asocian a diversos anestésicos generales, como el halotano, el isoflurano, el propofol, los barbitúricos y la ketamina (Räihä y col., 1989 a; Räihä y col., 1989 b; Vickery y col., 1988; Short, 1992b; Cullen y Reynoldson, 1993; England y col., 1996 a; Rodríguez Pereira, 1997; England y Hammond, 1997).

II. Efectos cardiovasculares

Los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos provocan bradicardia, una disminución del gasto cardíaco, variaciones en la presión arterial y un aumento de la resistencia vascular periférica (Vainio, 1997).

Los representantes de este grupo reducen la frecuencia cardíaca hasta un 75%, generalmente en forma de bradicardia sinusal. Pueden aparecer bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado, y ocasionalmente, bloqueos sinoatriales. La bradicardia y los bloqueos se deben, probablemente, al descenso de la actividad simpática y al aumento simultáneo de la parasimpática en el SNC, y al reflejo vagal que se origina en los barorreceptores como respuesta a la hipertensión inicial (Short, 1992b; England y col., 1992). Los α_2 agonistas estimulan los receptores de diversos lugares del cerebro, aumentando el tono vagal y disminuyendo la actividad simpática (Hayashi y Mazze, 1993).

Los α_2 agonistas tienen una acción bifásica sobre la presión arterial. Al principio, ocasionan hipertensión transitoria, y después, una hipotensión más duradera. Este aumento inicial se debe a la vasoconstricción periférica provocada por la estimulación de los receptores α_1 y α_2 postsinápticos de la musculatura lisa vascular (lo que origina un aumento de la resistencia vascular periférica). Se cree que la elevación inicial de la presión arterial contribuye de forma refleja a la caída de la frecuencia cardíaca (Short, 1992b; England y col., 1992; Vainio, 1997). Después, el puenteo de los barorreceptores origina una reducción de la presión arterial, manteniéndola baja. La bradicardia permanece durante un tiempo más largo y se debe a un efecto simpaticolítico central (Bloor y col., 1992). Los cambios en la presión arterial son dosis dependientes, sin embargo, y a pesar de su espectacularidad, los efectos cardiovasculares descritos son bien tolerados por los animales sanos (Vainio, 1985; Bloor y col., 1992; England y col., 1992).

III. Efectos respiratorios

Los agentes α_2 agonistas deprimen los centros respiratorios del sistema nervioso. Se reduce el volumen de la inspiración y la frecuencia respiratoria, con un descenso global en el volumen-minuto, sobre todo cuando las dosis son altas (Soma, 1971). Sin embargo, Short (1992b) indica que la capacidad respiratoria se mantiene; además, opina que el efecto sobre el volumen-minuto es pequeño. En el perro y en el gato, el CO_2 arterial permanece próximo a

los niveles control, mientras que el pH arterial se mantiene en un rango aceptable. Los niveles arteriales de oxígeno caen durante la sedación profunda, pero como ocurre a la vez que baja la frecuencia cardíaca, la demanda de oxígeno también disminuye. Por otra parte, la saturación de oxígeno de la hemoglobina arterial y la fracción final espirada de CO_2 indican que la ventilación es aceptable.

Un aumento de la dosis puede provocar una alteración en la perfusión y la ventilación, lo que origina un descenso en la saturación de oxígeno y en el O_2 arterial. Si la depresión respiratoria es excesiva, debería administrarse oxígeno, y si es posible, la sedación debería revertirse empleando un antagonista α_2 (Short, 1992b).

IV. Efectos endocrinos y metabólicos

No hay muchos estudios sobre los efectos de los α_2 agonistas en el metabolismo endocrino y en su regulación. En este sentido, no se ha visto un descenso en la hormona adrenocorticotropa en el gato (Short, 1992b). Por otra parte, estos sedantes inhiben la liberación de la insulina; estimulando los receptores postsinápticos de las células pancreáticas β (Angel y Langer, 1988), y con ello, producen hiperglucemia, aunque ésta no tiene consecuencias patológicas (Short, 1992b; England y col., 1992). Los agonistas α_2 disminuyen la actividad simpaticoadrenal al disminuir las catecolaminas circulantes (Flacke y col., 1993). También aumentan los niveles de la hormona del crecimiento (Hayashi y Mazze, 1993). La duración y la extensión de estos efectos es dosis dependiente. También se ha observado que la producción de orina aumenta, ya que se inhibe la liberación de la hormona antidiurética (Thurmon y Benson, 1987; Short, 1992b). Sin embargo, y debido a su efecto sobre las catecolaminas, no debería emplearse en pacientes con hipertiroidismo (Short, 1992b).

V. Otros efectos

Los α_2 agonistas reducen la motilidad intestinal y los sonidos intestinales (Short, 1992b; Goossens, 1991). Tienen también una considerable acción emética que, aunque puede ser indeseable cuando se utiliza como sedante o preanestésico, se ha aprovechado también en la clínica (Brander y col., 1991). Por otra parte, y aunque los sedantes α_2 agonistas se metabolizan en el hígado, no se han visto disfunciones hepáticas como resultado de su empleo (Short, 1992b).

En las hembras gestantes pueden provocar contracciones uterinas (England y col., 1992). Aunque se han empleado en muchos casos sin que hubiera problemas, a veces han provocado partos prematuros o abortos. Además, su empleo en pacientes gestantes no carece de riesgos, por lo que debería considerarse seriamente su uso en estos casos (Short, 1992b). Otros efectos descritos en caballos, especie donde han sido ampliamente estudiados, fueron prolapso de pene y sudoración profusa (Goossens, 1991).

VI. Seguridad

La toxicidad asociada a la administración de los sedantes α_2 agonistas es mínima. Tras su uso, los problemas que se han observado se relacionan principalmente con el deterioro de la función fisiológica. Por otra parte, el desarrollo de los antagonistas α_2 , como el atipamezol, permite revertir los efectos sedantes, evitando las complicaciones que se producen por la sobredosificación (Short, 1992b).

Tras el empleo de estos sedantes, se han producido muertes; la causa fue asociada a la sobredosificación provocada al usarlos junto con otros fármacos, ya que se desconocían los efectos de la interacción de los fármacos empleados (Short, 1992b).

ROMIFIDINA

I. Introducción

La romifidina es un sedante α_2 agonista desarrollado a partir de la clonidina. Fue sintetizado por primera vez en 1985 y se la llamó STH 2130 Cl. Después de diversas investigaciones farmacológicas en animales de laboratorio, comenzaron a realizarse ensayos clínicos en caballos (Voegtli, 1988). Actualmente, su uso está autorizado sólo en esta especie (Boehringer Ingelheim, 1991), aunque comienza a ser estudiada en el perro (Hollingworth, 1992; England y col., 1994; Benítez Rodríguez y col., 1996; Rodríguez Pereira, 1997; Gómez-Villamandos y col., 1997) y en el gato (Gómez-Villamandos y col., 1994 a).

Al igual que la xilacina y la medetomidina, se emplea tanto para producir sedación (Clarke y col., 1991; Benítez Rodríguez y col., 1996; England y col., 1996 b) como en la premedicación previa a la anestesia general (Gómez-Villamandos y col., 1995 a; England y col., 1996 a; England y Hammond, 1997; Rodríguez Pereira, 1997; Gómez-Villamandos y col., 1997).

A. Características químicas

La romifidina pertenece a la clase química de la imino-imidazolidinas. Se presenta como un polvo blanco, libre de isómeros y soluble al 17% en agua; su solución acuosa es estable durante 5 años (Boehringer Ingelheim, 1991). Químicamente, es el 2-[(2-bromo-6-fluorofenil) imino] imidazol monoclóhidrato (Voegtli, 1988).

II. Estudio farmacológico

A. Farmacocinética

Existen pocos estudios sobre la farmacocinética de este agente. Así, no se ha determinado todavía su vida media plasmática. Por otra parte, y como resultado de su metabolización, se han identificado más de 8 metabolitos diferentes; los dos principales no son farmacológicamente activos, y se han denominado STH 2337 y ERS 1235 (Molinari y

col., 1995). La ruta principal de excreción es la vía urinaria, aproximadamente un 80% se elimina con la orina (Boehringer Ingelheim, 1991).

B. Farmacodinamia

La romifidina es un sedante central con propiedades analgésicas. Actúa de una forma similar a la del resto de fármacos de su grupo, es decir, estimula directamente los receptores α_2 adrenérgicos del sistema nervioso. La sedación se produce al inhibir la liberación de norepinefrina (Calahan y col., 1991; Goossens, 1991). A la vez, la activación de estos receptores α_2 adrenérgicos en el resto de los sistemas orgánicos produce diversas acciones (Voegtli, 1988) ya descritas con anterioridad.

III. Efectos cardiovasculares

En perros, la romifidina muestra las mismas acciones que los demás agentes agonistas α_2 adrenérgicos. Producen una disminución rápida y significativa de la frecuencia cardíaca y alteraciones en la presión arterial, una reducción del gasto cardíaco (aproximadamente un 50%) y un aumento de la resistencia vascular sistémica dosis dependiente (England y Alibhai, 1997).

La frecuencia cardíaca cae rápidamente tras la administración intravenosa de romifidina en el caballo (Clarke y col., 1991; Gómez-Villamandos y col., 1995 c). En el perro ocurre lo mismo, observándose a veces una reducción de más de un 50 % con respecto a los valores previos a la sedación (Hollingworth, 1992; England y col., 1996 b; England y Watts, 1997; Rodríguez Pereira, 1997; Redondo y col., 1998 b). La frecuencia cardíaca se mantiene significativamente por debajo de los niveles normales durante todo el periodo de sedación, e incluso, durante la recuperación, donde la ataxia es mínima (Hollingworth, 1992; England y col., 1996b).

Los cambios en el electrocardiograma del perro son frecuentes y aparecen en casi todos los casos. Predominan los bloqueos atrioventriculares de primer grado y la prolongación del intervalo P-Q (Hollingworth, 1992; England y col., 1996b); los bloqueos se resuelven espontáneamente en los primeros 60 minutos (England y col., 1996b).

Los efectos cronotrópicos positivos de la atropina son parcialmente reducidos por dosis crecientes de romifidina (Gasthuys y col., 1990 a). En el perro, sin embargo, Redondo y col. (1998b) no encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca de los perros sedados con romifidina o romifidina-atropina.

La romifidina provoca un aumento inicial de la presión arterial que es dosis dependiente. Después puede aparecer un periodo de hipotensión (England y Alibhai, 1997). Sin embargo, ni Rodríguez Pereira (1997) ni Redondo y col. (1998b) observaron diferencias significativas entre los valores postsedación (aunque fueron numéricamente mayores) y los basales, en perros premedicados sólo con romifidina o con romifidina y atropina. En el caballo, la presión se incrementa durante un minuto y seguidamente se produce un descenso de la misma hasta alcanzar el 80% de los valores basales durante un tiempo variable (10-90 min.), en función de la dosis de romifidina administrada (Voegtli, 1988).

IV. Efectos respiratorios

En el perro, se ha comprobado un descenso significativo de la frecuencia respiratoria, que es mayor con las dosis más altas (England y col., 1994; England y col., 1996b; Benítez Rodríguez, 1996; Rodríguez Pereira, 1997), pero no se encuentran diferencias estadísticas entre las dosis recomendadas en la práctica clínica (Hollingworth, 1992; Benítez Rodríguez, 1996). Sin embargo, Redondo y col. (1998) no encontraron diferencias significativas entre los valores pre y postsedación. Por otra parte, tanto Hollingworth (1992) como Redondo y col. (1998b) observaron un ritmo respiratorio alternante que consistía en varias respiraciones rápidas seguido de un periodo de apnea de hasta un minuto de duración (patrón respiratorio de Cheyne-Stokes). England y Alibhai (1997) observaron un pequeño descenso de la presión parcial de CO₂, aunque no hubo cambios ni en la presión parcial de O₂ ni en el pH.

En el caballo, la romifidina induce una leve depresión respiratoria caracterizada por una reducción transitoria de la frecuencia respiratoria, la presión parcial de oxígeno arterial dosis-dependiente, y un ligero incremento de la presión parcial del CO₂ arterial (Voegtli 1988; Gómez-Villamandos y col., 1995c). Según algunos autores, la tensión arterial de oxígeno se deprime significativamente durante 5 min. y la tensión arterial de CO₂ se eleva hacia los 60-90 min. (Boehringer Ingelheim, 1991), mientras que otros autores aportan que la reducción de la presión parcial de O₂ es mínima y que el incremento de la presión parcial de CO₂ arterial es aún menor (Clarke y col., 1991).

V. Dosificación

A. Sedación

En el perro las dosis usadas han sido 20, 40, 60, 80 y 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, siempre administrándola vía intravenosa. La sedación, que es dosis dependiente, es más estable y predecible con las dosis más altas (Hollingworth, 1992; Genzow y col., 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England y col., 1996b). Hollingworth (1992) estimó que la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, el grado de sedación es aceptable, aunque los perros responden con facilidad a diferentes estímulos moviendo la cola y levantando las orejas, pero sin recuperar la estación. Cuando se estudian dosis superiores, como la de 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, no se encuentran ventajas en el grado de sedación alcanzado y sí una mayor depresión respiratoria, por lo que las dosis recomendadas son las que están entre los 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (England y col., 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England y col., 1996b).

Si se compara la romifidina con otros agentes α_2 agonistas, se ha descubierto que la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina y la de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de medetomidina producen un grado similar de sedación y una ataxia semejante; no obstante, la romifidina demuestra tener un tiempo de acción más rápido y un efecto más prolongado (Hollingworth, 1992; England y col., 1994; England y col., 1996b).

B. Premedicación anestésica

La romifidina, al igual que el resto de los sedantes α_2 agonistas, tiene una acción sinérgica con el propofol, que se demuestra por una reducción dosis dependiente, tanto en la dosis de inducción como en la de infusión de este anestésico (England y col., 1996 a). También Redondo y col., (1998 b) premedicaron con romifidina (40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) a perros anestesiados con propofol-halotano, con óptimos resultados.

Por otra parte, Rodríguez Pereira (1997) estudió la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV en perros que fueron anestesiados con ketamina (10 mg/Kg IV) y concluyó que este protocolo anestésico ofrece una alternativa válida y recomendable para la anestesia de corta duración en el perro. Por último, también England y Hammond (1997) premedicaron con romifidina (40 y 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) a perros anestesiados con tiopental y halotano, observando una reducción en la

dosis de inducción de tiopental (del 57 al 75%), y en la fracción final espirada de halotano (del 20 al 50%) dependiendo de la dosis de romifidina utilizada.

C. Signos clínicos

En el perro, tras la administración intravenosa de romifidina, los primeros signos de sedación se observan en el primer minuto; la cabeza descende, hay inestabilidad en la estación o al caminar y aparecen temblores. Después, los pacientes adoptan el decúbito. Los reflejos, como el podal, están disminuidos, aunque se manifiesten siempre en los perros sedados con 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV. Las dosis más altas presentan un tiempo de acción menor que las más bajas y los pacientes tardan menos en adoptar el decúbito esternal, pero las diferencias entre dosis no fueron estadísticamente significativas (Hollingworth, 1992; Genzow y col., 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England y col., 1996 b).

Benítez Rodríguez (1996) señaló que la analgesia proporcionada por la romifidina era similar a la de la xilacina, pero inferior a la que producida por la medetomidina. No obstante, si se prevé que la manipulación a la que va a ser sometido el paciente va a ser dolorosa, se aconseja el uso de opiáceos o de anestésicos locales (Hollingworth, 1992).

La relajación muscular que proporciona la romifidina es ligeramente inferior a la producida por la xilacina y medetomidina. La dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV de medetomidina fue similar a la de 60 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina, pero mayor que la de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV (Benítez Rodríguez, 1996). Por su parte, Hollingworth (1992) indicó que la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina proporciona una relajación similar a la de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV de medetomidina. Rodríguez Pereira (1997), que empleó romifidina asociada a ketamina para inducir anestesia general, observó que en un 90% de los casos esta combinación proporcionó un óptimo grado de relajación muscular, contrarrestando el sedante la rigidez que ocasiona el anestésico disociativo (Haskins y Kline, 1992).

MEDETOMIDINA

I. Introducción

La medetomidina es el 4-1-(2,2-dimetil fenil) etil-1 H imidazol. Existen dos esteroisómeros: el D es la forma activa que afecta a los sistemas nervioso y cardiovascular, mientras que el L es inactivo (Vickery y col., 1988; Savola, 1989; Schemeling y col., 1991).

II. Estudio farmacológico

A. Farmacocinética

En el perro y después de la inyección intramuscular, la medetomidina se distribuye rápidamente por el organismo y consigue su máxima concentración plasmática en los primeros 30 minutos. La absorción por esta vía es completa. La vida media de absorción ($t_{1/2\alpha}$) es pequeña y la vida media de distribución es menor de 10 minutos. En el plasma, la fracción no ligada a proteínas es relativamente pequeña (aproximadamente un 15%). El volumen de distribución es grande, lo que implica que se distribuye fuera del compartimento central. En ese mismo estudio, la vida media del fármaco en plasma/suero fue de 0,97 h. y el aclaramiento alrededor de los 30 ml/Kg/min. La medetomidina se elimina principalmente con la orina, y en menor medida, por las heces, en forma de diversos metabolitos hidrolizables por la β -glucuronidasa (Salonen, 1989).

B. Farmacodinamia

Como el resto de los sedantes de su grupo, la medetomidina induce sedación mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos (Doze y col., 1989). Su afinidad por los receptores α_1 es menor a la que presenta por los α_2 en una proporción de 1/1620. La del resto de los sedantes α_2 es de 5 a 10 veces menor, por lo que se la considera mucho más potente (Virtanen y col., 1988).

III. Efectos cardiovasculares

La medetomidina tiene los mismos efectos cardiovasculares que el resto de los fármacos α_2 agonistas. Así, produce una profunda bradicardia e hipertensión transitoria seguida de hipotensión (Hollingworth, 1992). El enlentecimiento de la frecuencia cardíaca es manifiesto en todos los trabajos realizados, son debidos a una acción central y a la estimulación de los receptores presinápticos periféricos (Day y Muir, 1993); y los diferentes autores lo evalúan en un descenso que va del 20% al 64% (Vainio y Palmu, 1989; Clarke y England, 1989; Young y col., 1990; Vähä- Vahe, 1990; Cullen y Reynoldson 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan y col., 1994). La duración de la bradicardia oscila entre 1 y 3 horas, siendo dosis dependiente (Vainio, 1989; Cullen y Reynoldson 1993; Venugopalan y col., 1994). Sin embargo, no tiene una acción depresora directa sobre la contractilidad del miocardio ni sobre las fases de relajación o la frecuencia cardíaca (Housmans, 1990; Flake y col., 1993).

La medetomidina estimula los receptores postsinápticos α_2 que están situados en las paredes vasculares, provocando un aumento inicial de la presión arterial (Savola y col., 1986; Savola, 1989; Venugopalan y col., 1994), por vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular periférica. Posteriormente, la activación de los receptores α_2 centrales reduce el tono simpático, lo que se refleja en un descenso de la presión arterial. La medetomidina posee un efecto hipertensivo inicial mucho más marcado que la xilacina (Cullen y Reynoldson 1993). El aumento inicial de la presión arterial no se da en todas las especies; por ejemplo, no aparece ni en la rata ni en el hombre (Savola y col., 1986).

Por otra parte, la medetomidina no sensibiliza el corazón frente a la acción arritmogénica de la adrenalina en perros anestesiados con halotano (Lemke y col., 1993 a) o isoflurano (Lemke y col., 1993 b).

Este α_2 agonista produce también arritmias similares a las que produce la xilacina, incluidos bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado (Clarke y England, 1989). La incidencia de estos bloqueos varía entre estudios, oscilando entre el 15% y el 100% (Pettifer y Dyson, 1993; Thurmon y col., 1994). La duración de las arritmias tampoco suele ser lo suficientemente larga como para llegar a ser preocupante. Los mismos agentes anticolinérgicos, la atropina y el glicopirrolato, usados para prevenir estos efectos en la xilacina pueden ser aplicados con la medetomidina (Vainio y Palmu, 1989). Aunque esta

administración previene la bradicardia provocada por la medetomidina, también pueden producir taquicardia e hipertensión (Bergström, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Short 1991), en cuyo caso se recomienda que se suministre atipamezol.

Los α_2 agonistas tienen efectos importantes sobre la circulación coronaria, ya que provocan vasoconstricción (Hayashi y Maze, 1993). La medetomidina (1-4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) en perros anestesiados con enflurano aumenta significativamente la resistencia vascular coronaria y la extracción de O_2 por el miocardio y reduce levemente el flujo sanguíneo coronario. Estos hallazgos indican que la medetomidina tiene una acción local vasoconstrictora, lo que disminuye el aporte de O_2 al miocardio; esta acción puede dominar la respuesta autorreguladora hipoxémica. Por todo ello, hay que tener cuidado al emplear este sedante en los pacientes que sufran enfermedades miocárdicas, anomalías del sistema autosómico o bloqueos atrioventriculares (Flacke y col., 1993).

El flujo sanguíneo cerebral también disminuye significativamente en perros sedados con medetomidina (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV) y anestesiados con isoflurano (Zornow y col., 1990) o halotano (Karlsson y col., 1990); en cambio, la tasa metabólica cerebral de O_2 no se modifica. La presión arterial media y la presión de la perfusión cerebral aumentan en perros sedados con medetomidina y anestesiados con isoflurano; sin embargo, no hay cambios en la presión intracraneal, ya que actúan los mecanismos autorreguladores del flujo sanguíneo cerebral (Keegan y col., 1995).

IV. Efectos respiratorios

La medetomidina produce una suave depresión respiratoria central, que es significativamente menor que la producida por los agentes anestésicos inhalatorios (Bloor y col., 1989). Después de la inyección, la respiración se hace más lenta y más profunda durante un tiempo variable (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; Clarke y England, 1989 a; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan y col., 1994). Pueden aparecer periodos de apnea, seguidos de respiraciones rápidas, sobre todo cuando se usan las dosis más altas. Las variaciones en las presiones de oxígeno arterial son mínimas o nulas con el uso de la medetomidina (England y Clarke, 1989 a; Vainio, 1989; Vainio, 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan y col., 1994). También se ha observado un ligero aumento de la presión parcial de CO_2 en sangre arterial (Vainio, 1989; Cullen y Reynoldson, 1993).

Se ha observado cianosis hasta en un 33% de los perros sedados con medetomidina (Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989 a; Vähä-Vahe, 1989 a; Sap y Hellebrekers, 1993). Se supone que, con una frecuencia cardíaca baja, hay un enlentecimiento en el flujo sanguíneo, lo que permite a los tejidos aumentar la extracción de O_2 . Así, la cianosis puede deberse a un aumento en la desaturación de la sangre venosa (England y Clarke, 1989 a; Sap y Hellebrekers, 1993).

V. Dosificación

A. Sedación

El grado de sedación que se consigue con este fármaco es dependiente de la dosis, esto es, a mayor dosis, mayor sedación (Stenberg y col., 1987). Las vías de administración empleadas son la intravenosa y la intramuscular. Clarke y England (1989) y England y Clarke (1989 a) registraron signos de dolor en el 50% de los perros a los que se administró vía intramuscular.

La mayoría de los autores han estudiado los efectos de las dosis comprendidas entre 10 y 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, administrada vía IM o IV. Los signos de sedación aparecen unos 3,5 minutos después de la inyección intramuscular (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; Vähä-Vahe, 1989 a; Vainio y col., 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Vähä-Vahe, 1990; Young y col., 1990; Cullen y Reynoldson, 1993). El decúbito lateral se adopta a los $6,7 \pm 0,5$ min. después de la dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (Clarke y England, 1989). Las dosis mayores de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ parece que consiguen una prolongación de los efectos, pero no una mayor profundidad de la sedación (Vainio y col., 1989). Raramente se emplean dosis superiores, ya que la sedación es muy profunda y el decúbito a menudo dura más de una hora.

Diferentes autores han intentado comparar los efectos de los agentes α_2 agonistas para establecer dosis equivalentes de los mismos. En este sentido, Gasthuys y col. (1990b) concluyó que la dosis de 1 mg/Kg de xilacina produce efectos clínicamente más parecidos a los producidos por 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ que por 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de medetomidina. Por otra parte, Vainio y col. (1989) equipara los efectos sedantes de 2,2 mg/Kg de xilacina con los 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de medetomidina, aunque la duración de la sedación fue mayor con este último sedante.

Clarke y England (1989) indicaron que una dosis de xilacina de 2 mg/Kg IM equivale a 40 μ g/Kg IM de medetomidina. Por último, Cullen y Reynoldson (1993) señalaron que la dosis de 30 μ g/Kg IM de medetomidina tiene un efecto similar a 0,8 mg/Kg IM de xilacina.

B. Premedicación anestésica

La premedicación con medetomidina reduce la dosis de anestésico necesaria para inducir o mantener un plano quirúrgico. Este descenso se ha observado con el halotano (Vickery y col., 1988; Rähä y col., 1989 b; Segal y col., 1989; Short y col., 1992 b), tiopental, halotano y óxido nitroso (Bergström, 1988; Young y col., 1990), tiamilal y halotano (Rähä y col., 1989 a), isoflurano (Ewing y col., 1993), propofol (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993; Lagerweij y col., 1993; Sap y Hellebrekers, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon y col., 1994), metohexital (Manners, 1990) y ketamina (Rähä y col., 1989; Short y col., 1992 b; Rodríguez Pereira, 1997).

Las dosis recomendadas han sido 10-20 μ g/Kg IM. La inducción de la anestesia debería retrasarse unos 20 minutos para que los efectos de la medetomidina sean completos (Cullen, 1996). Algunos pacientes pudieron ser intubados tras la administración de 40 μ g/Kg de medetomidina, lo que indica la profunda sedación que se alcanzó (Young y col., 1990).

C. Signos clínicos

Tras una aplicación intravenosa, la acción de la medetomidina es visible dentro del primer minuto. También es aplicable vía intramuscular y subcutánea, aunque parece ser que la vía oral no es una alternativa práctica (Vainio, 1989)

Al igual que la xilacina y que otros fármacos α_2 adrenérgicos, la medetomidina produce relajación muscular. Por ello es un fármaco apropiado para contrarrestar la hipertonia muscular causada por la ketamina, ya que también potencia los efectos anestésicos de la ketamina, mejora la analgesia visceral y la relajación del músculo liso: dos de los inconvenientes de la ketamina (Verstegen y col., 1990 a; Rodríguez Pereira, 1997).

La medetomidina ejerce también una acción analgésica. El grado de analgesia y la duración depende de la dosis en el rango que va de 10 a 80 μ g/Kg; la analgesia no aumenta por encima de esta dosis. La administración intramuscular modifica el efecto analgésico pero no lo prolonga (Hollingworth, 1992).

El dolor y el estrés producen un aumento de la concentración de las catecolaminas circulantes, por lo que la medición de sus niveles en sangre puede dar una información fiable sobre el auténtico estado de analgesia del animal. Basándose en estas premisas, la medetomidina posee las mismas o mejores propiedades analgésicas en el periodo postoperatorio que la buprenorfina (Vainio y Ojala, 1993).

La medetomidina reduce sensiblemente la dosis de anestésico requerido cuando se usa en la premedicación previa a la anestesia (England y Clarke, 1989 a). Con el halotano, existe una reducción dosis-dependiente de la concentración alveolar mínima requerida si se aplica previamente medetomidina (Segal y col., 1989). Lo mismo ocurre si se usan agentes anestésicos parenterales, como por ejemplo, pentobarbital-buprenorfina (Verstegen y col., 1990 b), propofol (Vainio 1989; Cullen y Reynoldson 1993; Thurmon y col., 1994), ketamina (Verstegen y col., 1990 a; Rodríguez Pereira, 1997) o butorfanol-midazolam (Verstegen y Petcho, 1993).

Propofol

I. Introducción

El propofol es un derivado fenólico que no tiene relación química con el resto de anestésicos conocidos (James y Glen, 1980). Hoy día, es empleado como anestésico intravenoso en el hombre, en el perro y en el gato. Y puede usarse tanto en la inducción previa a la anestesia general inhalatoria como en el mantenimiento, ya sea mediante su administración en dosis repetidas o en infusión (Ezquerro Calvo y col., 1992; Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; McKelvey, 1997; Veterinary Learning Systems Co, 1997; Bufalari y col., 1998; Gómez-Villamandos y col., 2001 b).

Produce una hipnosis rápida y de corta duración y una recuperación rápida y predecible (Zoran y col., 1993), características que han permitido el desarrollo de nuevos conceptos en Anestesiología, la Anestesia totalmente intravenosa (TIVA) y la Infusión con blanco controlado. Para Viviani y col. (1993), el propofol es uno de los hipnóticos más apropiados para llevar a cabo la técnica de la Anestesia Totalmente Intravenosa, mientras que Olofsen (1996) y Glen (1997) aconsejaron su empleo para la Infusión con Blanco Controlado.

La anestesia por infusión intravenosa proporciona una alternativa muy interesante a la anestesia inhalatoria (Hall, 1992; Thurmon y col., 1996; McKelvey, 1997). La rápida eliminación por los pulmones de los agentes inhalatorios modifica rápidamente la profundidad de la anestesia; del mismo modo, los anestésicos inyectables de acción corta y no acumulativa pueden ser muy eficaces en el control del plano anestésico (White, 1988). Otra ventaja del uso de estos fármacos es la ausencia de contaminación atmosférica en el quirófano, con lo que se pueden evitar los efectos dañinos de los gases anestésicos en el personal sanitario (Nolan y col., 1993).

A. Composición química

El propofol es el 2,6 diisopropilfenol, que fue desarrollado a partir de una serie de alquifenoles que tienen propiedades anestésicas en los animales (James y Glen, 1980). Su fórmula es $C_{12}H_{18}O$, su peso molecular es de 178 y no está relacionado con ningún otro tipo de anestésico utilizado en la actualidad (Marsico y col., 1991; Veterinary Learning Systems Co., 1997). La molécula base tiene una limitada solubilidad en el agua, y por ello inicialmente se formuló en un surfactante (Glen, 1980), el Cremophor EL (BASF). Sin embargo, esa formulación provocó varias reacciones anafilácticas en seres humanos (Dye,

1980; Briggs y col., 1982), y quedó demostrado experimentalmente con un aumento en la concentración plasmática de histamina en perros y reacciones anafilactoides en cerdos miniatura (Glen y Hunter, 1984). También se observó dolor después de una inyección intravenosa en perros (Glen y Hunter, 1984) y en seres humanos (Rogers y col. 1980; Rolly y col., 1980).

Posteriormente, el propofol fue reformulado y la presentación actual está formada por una emulsión acuosa de propofol al 1% que contiene, además, un 10% de aceite de semilla de soja, 1,2% de lecitina de huevo y un 2,25% de glicerol e hidróxido sódico - para ajusta el pH mm -. Se presenta en ampollas y frascos estériles sin conservantes. Sin embargo, esta formulación permite el crecimiento bacteriano y la producción de endotoxinas (Arduino y col., 1991). El resto de la solución que no se utilice debería desecharse al terminar el procedimiento anestésico ya que el riesgo de septicemia iatrogénica es alto (Waterman y Lucke, 1992; Branson y Gross, 1994; Veterinary Learning Systems Co., 1997).

II. Estudio farmacológico

La vía de administración indicada del propofol es la intravenosa (Glen, 1980), ya que su administración oral no tiene ningún efecto, posiblemente debido a su rápida metabolización en el hígado y en la mucosa intestinal (Glen, 1980; Raoof y col., 1996); y la inyección intramuscular tampoco produce anestesia, pero puede hacer que el animal presente una sedación ligera o ataxia.

En seres humanos, y después de una inyección intravenosa, su farmacocinética ha sido descrita según un modelo tricompartmental abierto (Kanto y Gepts, 1989; Cockshott, 1985; White, 1988; Sebel y Lowdon, 1989). Sin embargo, Zoran y col. (1993) y Reid y Nolan (1993) indicaron que un sistema bicompartmental describe de forma satisfactoria la concentración plasmática. Su cinética se caracteriza por una fase de distribución rápida y una fase de eliminación más lenta (Zoran y col., 1993).

El propofol es un fármaco muy lipófilo; por eso cruza fácilmente la barrera hematoencefálica (Zoran y col., 1993). El equilibrio entre la sangre y el encéfalo se alcanza a los 2,9 minutos en los seres humanos (Schuttler y col., 1985), lo que se atribuye a su lipofilia, y está relacionado con el rápido comienzo de la anestesia después de la inyección intravenosa (Zoran y col., 1993).

En los seres humanos hay una gran variación individual en la concentración sanguínea que provoca una abolición de la respuesta frente a un estímulo quirúrgico. Esto podría deberse al empleo simultáneo de otros fármacos, lo que dificulta las comparaciones (Shafer y col., 1988; Dixon y col., 1990). Turtle y col. (1987) indicaron que una concentración de 5,9 µg/ml abole el movimiento en el 95% de los pacientes humanos premedicados con lorazepam y a los que se realizó una incisión en la piel, concentración que fue similar a la observada por Nolan y Reid (1993) en perros. Además, se han observado variaciones individuales en las concentraciones plasmáticas de propofol tanto en el hombre (Schuttler y col., 1988) como en el perro (Puttick y col., 1992; Nolan y Reid, 1993), a pesar de administrarlo a una misma dosis; estas diferencias, sin embargo, no tuvieron repercusiones clínicas (Nolan y Reid, 1993).

La tasa de unión del propofol a las proteínas del plasma humano es del 97,4 - 98,6 %, y es independiente de la concentración del sustrato. El propofol se une mucho a la albúmina sérica (un 88,7%) y a la hemoglobina (un 86,2%). En estudios realizados con una concentración constante de proteínas y una variable de propofol, se observó un descenso en el porcentaje de unión a la hemoglobina cuando aumenta la concentración del sustrato, lo que hace pensar en que existen lugares de unión saturables. Sin embargo, con la albúmina ocurrió lo contrario: hay un aumento de la unión cuando sube la concentración del fármaco (Altmayer y col., 1995). Asimismo, no parece haber cambios significativos en su unión a las proteínas en personas con insuficiencia renal o cirrosis hepática, por lo que es improbable que haya una respuesta farmacológica exagerada en estos pacientes (Costela y col., 1996). El propofol tampoco afecta la unión de diversas sustancias a las proteínas plasmáticas, y su presencia parece que no provoca interacciones en la práctica clínica (Garrido y col., 1994).

La lipofilia del propofol le permite atravesar fácilmente las membranas celulares, tanto en la fase de distribución inicial como durante la redistribución desde los tejidos muy irrigados (como el cerebro) a tejidos menos perfundidos (como el músculo y la grasa), lo que hace que la concentración de propofol en sangre disminuya muy rápidamente (Zoran y col., 1993). El cese del efecto se atribuye a esa redistribución hacia los tejidos muscular y adiposo, y a su rápida biotransformación hepática a sustancias inactivas (Kanto y Grepts, 1989; Simons y col., 1988). La recuperación de la conciencia se produce cuando desciende su concentración sanguínea (Nolan y Reid, 1993; Hall y col., 1994).

El propofol tiene un volumen aparente de distribución grande, como cabría esperar de su naturaleza lipofílica (Cockshott y col., 1992; Hall y col., 1994; Langley y Heel, 1988;

Nolan y Reid, 1993; Zoran y col., 1993). Este fármaco se distribuye inicialmente por un compartimiento central grande, que está formado por la sangre y los tejidos muy perfundidos (Zoran y col., 1993). Su vida media inicial de distribución ($t_{1/2 \alpha}$) es corta, lo que indica una redistribución extensa y rápida desde el sistema nervioso central y la sangre a otros tejidos periféricos (Cockshott y col., 1992; Zoran y col., 1993). Esta corta $t_{1/2 \alpha}$ es también la responsable de la rápida recuperación que se observa tras la administración de este fármaco (Zoran y col., 1993).

La vida media de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) cuando el propofol se emplea en bolo único, es breve pero aumenta si es administrado en infusión. Sin embargo, el aclaramiento corporal (Cl_b), definido como el volumen de sangre depurada del fármaco por diversos procesos de eliminación por unidad de tiempo, incluyendo mecanismos hepáticos, renales, respiratorios, etc., es alto (Nolan y Reid, 1993); éste sobrepasa el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere la existencia de lugares extrahepáticos de metabolización (Simons y col., 1991; Cockshott y col., 1992; Nolan y Reid, 1993) y vías extrarrenales de eliminación (Kanto y Gepts, 1989). Esas son las diferencias primarias entre el propofol y los barbitúricos (Kanto y Gepts, 1989).

El propofol es metabolizado principalmente en el hígado, sufre la conjugación de su molécula o de su metabolito quinolado en el perro. En la rata y en el conejo, además, se produce la hidroxilación de un grupo isopropilo (Simons y col., 1991). En el hombre, el glucuronato de propofol es el metabolito principal (Simons y col., 1992). Los metabolitos se excretan principalmente por la orina y también por heces; en el perro existe, además, una excreción biliar con un ciclo enterohepático que da lugar con posterioridad a conjugados sulfurados, aunque la existencia de este ciclo no tiene repercusiones clínicas (Simons y col., 1991).

Con relación a la edad, Reid y Nolan (1996) indicaron que los niveles de propofol en sangre en los perros viejos fueron mayores que los recogidos por otros autores en los jóvenes y sanos (Nolan y col., 1993), pese a administrar una dosis menor. El efecto de la raza en la farmacocinética de los anestésicos intravenosos no ha sido estudiado con detenimiento. Zoran y col. (1993) han observado diferencias de los galgos al compararlos con los perros mestizos. Así, los galgos se recuperan de la anestesia con una concentración plasmática de propofol superior a la de los mestizos. Los galgos eliminan el propofol aproximadamente a la mitad de la velocidad que los mestizos. La causa aunque sin determinar, se ha atribuido a las diferencias en la grasa corporal (en los galgos hay menos redistribución de propofol hacia la

grasa), en la biotransformación hepática o en los mecanismos de eliminación, o la existencia de vías metabólicas y eliminación extrahepáticas diferentes en perros de esta raza (Zoran y col., 1993). En otro estudio se señala que el aclaramiento orgánico del propofol en Beagles fue muy alto (Nolan y Reid, 1993), mientras que en perros mestizos el valor de esa variable fue menor (Hall y col., 1994); esos últimos autores indicaron que las diferencias podrían deberse a la raza.

La anestesia no se prolonga en los ratones tratados con fenelcina, amitriptilina, diazepam o alcohol etílico y fueron anestesiados con propofol 24 horas después (Glen y col., 1985). En seres humanos, la farmacocinética del propofol en los pacientes que sufren una enfermedad renal (Morcos y Payne, 1985) o cirrosis hepática (Servin y col., 1988) es similar a la de las personas sanas, lo que indica que el propofol podrían ser útil también en pacientes veterinarios con disfunción hepática o renal (Ilkiw, 1992b). Las afecciones hepáticas prolongan el tiempo de recuperación pero no se han encontrado efectos adversos sobre el tiempo de despertar, siendo el propofol es un anestésico ampliamente utilizado en medicina humana en intervenciones de transplante hepático (McKelvey, 1997).

III. Efectos sobre el sistema nervioso

El propofol deprime el sistema nervioso central intensificando los efectos inhibitorios del ácido γ -aminobutírico (GABA). Su lugar de acción es diferente al de las benzodiazepinas, presentando efectos aditivos o sinérgicos en los seres humanos (Concas y col., 1991). El propofol provoca una reducción generalizada en la actividad metabólica del cerebro (Langley y Heel, 1988). Existe un descenso en el consumo cerebral de oxígeno (hasta un 18,25%), aunque no se han observado cambios en el metabolismo de la glucosa o del ácido láctico (Vandesteene y col., 1988).

Haberer y col. (1993) estudiaron los efectos en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la anestesia con propofol en perros; observaron un descenso durante la anestesia normóxica y una elevación moderada durante la hipoxia. Como en seres humanos, donde el FSC cae un 27,6% y la resistencia vascular cerebral un 51% (Vandesteene y col., 1988). En ratas, el FSC durante la anestesia con propofol, es la mitad del registrado tras emplear isoflurano, pese a que las diferencias en el volumen sanguíneo cerebral (VSC) fueron mucho menores (Todd y Weeks, 1996).

El propofol provoca una reducción en la presión intracraneal y de la perfusión cerebral, lo que se atribuye a una reducción en la presión arterial sistémica (Parma y col., 1989; Moss y Price, 1990; Thurmon y col., 1996; Veterinary Learning Systems Co., 1997) y a un aumento en la resistencia vascular cerebral (Langley y Heel, 1988). Esta reducción observada haría útil la anestesia con este hipnótico en los pacientes sospechosos de sufrir hipertensión intracraneal; sin embargo, no se recomienda su administración, ya que la perfusión cerebral puede disminuir por el descenso en la presión sistémica (Moss y Price, 1990). Por otra parte, no hay una reducción aparente en la presión del líquido cefalorraquídeo en seres humanos o animales que tengan un valor normal, mientras que en personas con una presión elevada provoca un descenso sustancial (Parma y col., 1989; Wooten y Lowrie, 1993).

El propofol es mejor anticonvulsivante que el tiopental (Lowson y col., 1990), siendo útil tanto en pacientes epilépticos como en los que puedan sufrir daños en el sistema nervioso, ya sea por el procedimiento quirúrgico o diagnóstico, como en la realización de una mielografía (Ilkiw, 1992b). Estas propiedades anticonvulsivantes han sido demostradas en ratones (Lowson y col., 1990) y también han controlado el status epiléptico en seres humanos (Mackenzie y col., 1990). El propofol puede ser utilizado con seguridad en pacientes con antecedentes convulsivos sin que induzca convulsiones, incluso puede utilizarse una perfusión intravenosa a velocidad controlada junto con diazepam, para controlar cuadros convulsivos en pacientes que los presenten. También puede ser utilizado en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central e incluso en pacientes con traumatismo craneal (Veterinary Learning Systems Co., 1997). Por otra parte, el propofol ha provocado movimientos musculares espontáneos durante la recuperación en niños, probablemente debido a la actividad subcortical (Borgeat y col., 1993). Para Davies (1991), un 7,5% de los perros anestesiados (148) con propofol solo o con diversos regímenes preanestésicos presentaron signos de excitación, tales como movimientos musculares espontáneos, opistótonos, hiperextensión de las extremidades, jadeo, natación en vacío y retracción de la lengua.

Bufalari y col. (1995) no observaron diferencias en la amplitud total del electroencefalograma (EEG) de los perros premedicados con atropina y anestesiados sólo con propofol comparado con otros que fueron premedicados, además, con medetomidina o acepromacina y anestesiados con este fármaco. Durante la recuperación, hubo un incremento significativo en esta variable en los tres grupos estudiados, si se compara con el periodo anestésico. También se observó una caída posterior de la actividad del EEG durante el

decúbito esternal, al mostrar los perros signos de relajación muscular y sedación antes de ponerse en pie.

El propofol también produce un descenso de la presión intraocular, previniendo el aumento que provocan la administración de relajantes musculares despolarizantes o la intubación traqueal en seres humanos (Mirakhur y col., 1987); por lo tanto, puede usarse en pacientes que deban someterse a cirugía oftálmica y periocular (Ilkiw, 1992b; Duke, 1995).

IV. Efectos cardiovasculares

La administración de propofol, ya sea en bolo y en una única dosis o empleado en infusión, no deprime significativamente la frecuencia cardíaca, (que permanece dentro de los límites fisiológicos), con respecto a los valores basales en el perro (Lagerweij y col., 1993; Bufalari y col., 1996; England y col., 1996 a).

La frecuencia cardíaca se elevó, pero de forma no significativa, en los perros anestesiados con propofol (Hammond y England, 1994). Sin embargo, en otro estudio realizado en perros mestizos a los que se administró una única dosis de este fármaco, sí se observó un aumento estadístico de la frecuencia cardíaca durante los primeros 10 minutos de anestesia; después descendió progresivamente y se mantuvo en un valor similar al basal (Cullen y Reynoldson, 1993). Esto ya había sido registrado por Marsico y col. (1991), que observaron un incremento significativo de la frecuencia cardíaca con respecto al valor preinducción 5 minutos después de la administración de propofol en una única dosis, para después volver los registros basales 5 minutos después.

También se ha registrado un descenso de la frecuencia cardíaca con respecto a los valores basales en perros a los que se les indujo hipovolemia y fueron anestesiados únicamente con propofol (Ilkiw y col., 1992).

La frecuencia cardíaca media en perros sedados con α_2 agonistas y anestesiados con propofol es menor que en los no premedicados (Hall y col., 1994). Tras la bradicardia producida por los α_2 agonistas, la administración de propofol eleva la frecuencia cardíaca (Vainio, 1991). Otros autores también señalaron que la frecuencia cardíaca aumenta al inicio de la anestesia con propofol en perros premedicados con xilacina o medetomidina, y que luego desciende progresivamente. Estos autores observaron una clara bradicardia tras la premedicación con los dos sedantes α_2 -agonistas. Sin embargo, tras inducir la anestesia, se

notó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca, que después descendió progresivamente. La frecuencia cardíaca de los perros anestesiados con medetomidina-propofol fue menor que la de los perros anestesiados con xilacina-propofol; además, hubo diferencias de los perros anestesiados sin premedicar y los que fueron premedicados con xilacina o medetomidina (Cullen y Reynoldson, 1993). Se cree que el origen de este efecto cronotrópico positivo del propofol es un efecto central indirecto o un efecto directo sobre el miocardio (Vainio, 1991). Se cree que es debido al sinergismo entre la atropina, los α_2 agonistas y el propofol (Bufalari y col., 1996)

Por el contrario, otros artículos afirman que el propofol no produce cambios significativos en la frecuencia cardíaca durante la anestesia, en perros premedicados con medetomidina (Hammond y England, 1994) o romifidina (England y col., 1996 a).

Thurmon y col. (1994), señalaron que la administración de atropina previno la bradicardia de una forma efectiva. También Redondo y col. (1998 b) observaron que la frecuencia cardíaca fue mayor si se empleaba atropina en la premedicación en perros premedicados con romifidina y anestesiados con propofol-halotano, al compararla con la de los pacientes en los que no se administró ese anticolinérgico. Por último, Redondo y col. (1997b) registraron una frecuencia cardíaca menor durante la anestesia en los perros premedicados con xilacina-atropina que en los que se administró acepromacina-atropina, y que fueron anestesiados después con propofol-halotano.

La frecuencia cardíaca media observada durante la anestesia con propofol y halotano fue menor que la obtenida tras la inducción con tiopental y el mantenimiento con el mismo anestésico inhalatorio (Redondo y col., 1996b). Igualmente, la frecuencia cardíaca de los perros anestesiados con propofol es significativamente menor que la de los anestesiados con isoflurano (Keegan y Greene, 1993). En otro trabajo, no se vieron diferencias significativas de la frecuencia cardíaca al compararlas con los valores basales en perros anestesiados con propofol-isoflurano (Smith y col., 1993).

Por otra parte, se sabe que el propofol en dosis altas predispone a que aparezcan arritmias ventriculares inducidas por la epinefrina, pero no es de por sí arritmogénico (Concas y col., 1991). De todos modos, se recomienda tener precauciones en los pacientes excitados, en los que los niveles de catecolaminas pueden estar elevados antes de la anestesia (Robinson y col., 1995). Se han señalado contracciones ventriculares prematuras después de la administración de propofol en perros premedicados con diazepam (Smith y col., 1993). El

diacepam puede producir excitación del sistema nervioso central, con el consiguiente aumento de catecolaminas en el plasma (Haskins y col., 1986).

En un estudio de Cullen y Reynoldson, (1993) se señaló que el propofol produjo un descenso en la presión arterial media. Este hecho fue corroborado posteriormente y atribuido a la vasodilatación inducida por este anestésico (Bufalari y col., 1996).

En perros hipovolémicos se observó una inmediata y grave caída de la presión arterial, aunque rápidamente se elevó y alcanzó los valores preanestésicos; sin embargo, a los 3 minutos de la inducción todavía estaba disminuida (Ilkiw y col., 1992).

Se ha observado una presión arterial media significativamente mayor en perros sedados con medetomidina y anestesiados con propofol al compararla con la de los animales no premedicados (Lagerweij y col., 1993).

En otro trabajo realizado en perros premedicados con medetomidina, se observó un gran aumento de la presión sanguínea, que después fue disminuyendo progresivamente. También se observó un aumento, pero no tan marcado, en perros premedicados con xilacina y anestesiados con propofol (Cullen y Reynoldson, 1993). Una explicación posible de este aumento en la presión inducido por el propofol es la constricción arteriolar provocada por éste (Nakamura y col., 1992) o por los sedantes α_2 agonistas al actuar sobre los receptores postsinápticos α_2 situados en la capa muscular de los vasos (Maze y Tranquilli, 1991). Se cree que aunque la xilacina y la medetomidina asociadas al propofol poseen acciones hipertensoras, es posible que dominen los efectos de vasoconstricción (Cullen y Reynoldson, 1993).

La presión arterial media aumenta ligeramente tras la inducción con propofol en perros sedados con medetomidina; después hubo un descenso significativo (del 17%) a partir de los 10 minutos de anestesia, al compararla con los valores basales. Sin embargo, se considera dentro de los límites fisiológicos (Vainio, 1991).

Sin embargo, en otro estudio se señaló que la presión arterial media no varía significativamente en relación con los valores basales en perros premedicados con atropina y medetomidina y anestesiados con propofol (Thurmon y col., 1994; Thurmon y col., 1995). La presión arterial también fue mayor en los perros premedicados con atropina y medetomidina que en los que fueron anestesiados sólo con propofol, aunque se observó un ligero descenso a partir de los 10-15 minutos de la inducción. En este sentido, Redondo y col. (1998 b), comparando los protocolos romifidina-atropina-propofol-halotano y romifidina-propofol-

halotano no registraron diferencias estadísticas durante la anestesia ni en la presión arterial media ni en la presión sistólica, aunque en el primer lote la presión diastólica fue mayor.

Por otra parte, la presión arterial media de los perros anestesiados con propofol es mayor que la de los anestesiados con isofluorano (Keegan y Greene, 1993).

En diversos estudios, el descenso de la presión arterial sanguínea se atribuye a un descenso de la precarga (Williams y col., 1986), en la postcarga (Fahmy y col., 1986), o a las propiedades inotrópicas negativas del propofol (Brussel y col., 1989; Mulier y col., 1991). También se ha señalado que la hipotensión se produce como consecuencia de una reducción en la resistencia vascular periférica (Sebel y Lowdon, 1989). Vainio (1991) cree que la presión arterial sistémica desciende como resultado de una acción inotrópica negativa y de un descenso directo del tono arterial y venoso. Por su parte, Claeys y col. (1988) creen que el propofol puede producir un descenso en la presión arterial por una depresión simpática central, lo que puede producir un descenso de la resistencia vascular sistémica.

Se ha descrito un descenso en el gasto e índice cardíacos y en el volumen latido de los perros anestesiados con propofol (Coates y col., 1987). Para unos autores, el propofol parece producir un descenso del gasto cardíaco, no por depresión directa del miocardio, sino por una reducción de la precarga mediante dilatación venosa periférica (Bentley y col., 1989; Watkins y col., 1987). Otros sostienen que existe un descenso en el gasto cardíaco, debido primariamente al aumento en la postcarga más que al de la precarga, tras la sedación con medetomidina y atropina y anestesia con propofol (Thurmon y col., 1994).

Sebel y Lowdon (1989) señalaron que el volumen minuto, volumen latido y la frecuencia cardíaca permanecen sin cambios como consecuencia de una depresión en la sensibilidad de los barorreceptores. Por otra parte, se sabe que la administración de propofol no modifica la sensibilidad de los barorreceptores (Cullen y col., 1987). En un estudio de Goodchild y Serrao (1989) se observó que el propofol produce un descenso en la presión arterial (y del gasto cardíaco) que podría ser secundario a una reducción en la precarga como consecuencia de un efecto vasodilatador dosis-dependiente. Otros estudios describieron vasodilatación y un efecto inotrópico negativo provocados por el propofol (Ilkiw y col., 1992).

Sin embargo, en un estudio de Nakamura y col. (1992) se observó que una concentración clínicamente relevante de propofol no sólo no provocó vasodilatación en arterias caninas aisladas, sino que tuvo un efecto vasoconstrictor.

V. Efectos respiratorios

Diversos autores han observado que existe un cierto grado de depresión respiratoria tras la administración de propofol (Taylor y col., 1986; Grounds y col., 1987; Goodman y col., 1987), e incluso, periodos de apnea y cianosis (Keegan y Greene, 1993). Además, se ha señalado que la depresión producida por el propofol es comparable a la originada por el tiopental (Watkins y col., 1987; Grounds y col., 1987; Edelist, 1987; Marsico y col., 1991), pero mayor que la registrada con el etomidato (Muir y Mason, 1989; Nagel y col., 1979) o la ketamina (Haskins y col., 1985).

England y col. (1996 a) y Hammond y England (1994) observaron que la frecuencia respiratoria disminuye significativamente en los perros anestesiados con propofol; estos últimos autores señalaron, además, que el patrón respiratorio fue regular después del periodo de inducción. Bufalari y col. (1995) registraron una frecuencia respiratoria mayor en los perros no premedicados y anestesiados con propofol que en los que fueron sedados con medetomidina o acepromacina, aunque esta variable no fue estable a lo largo de la anestesia.

Taylor y col. (1986) señalaron que tras la administración de propofol se produjo una disminución en el volumen respiratorio/minuto ya que se hubo un descenso del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria.

En un estudio comparativo de perros sedados con xilacina o medetomidina y anestesiados con propofol, si indicó que la frecuencia respiratoria empezó aumentando después de un corto periodo de apnea tras la inducción; en el grupo de perros sedados con xilacina, todos los valores fueron estadísticamente menores a los basales, mientras que en el grupo sedado con medetomidina, la frecuencia respiratoria fue menor en las lecturas de los 3, 5 y 50 minutos (Cullen y Reynoldson, 1993). England y col. (1996 a) no observaron cambios significativos en esta variable durante la infusión en perros anestesiados con romifidina-propofol

Bufalari y col. (1995) observaron que la frecuencia respiratoria de los perros premedicados con atropina y medetomidina fue menor que la de los que no recibieron sedantes; sin embargo, fue más estable, ya que fue más fácil ajustar los requerimientos de dosis suplementarias de propofol para el mantenimiento anestésico cuando se utilizaron preanestésicos. Además, clínicamente este descenso no fue importante.

Redondo y col. (1997 b) no registraron diferencias en esta variable durante la anestesia en perros premedicados con xilacina o acepromacina. Tampoco Redondo y col. (1998 b) registraron diferencias en la frecuencia respiratoria ni en el volumen tidal comparando la premedicación con romifidina-atropina o sólo con romifidina en perros anestesiados con propofol-halotano, aunque el volumen minuto del primer lote fue mayor.

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia respiratoria de los perros anestesiados con propofol-isoflurano con diversos regímenes preanestésicos con respecto a los pacientes no premedicados (Smith y col., 1993).

La apnea es una complicación frecuente después de la anestesia con propofol en perros (Morgan y Legge, 1989; Hall y Chambers, 1987; Funkquist y Peterson, 1991) y en seres humanos (Goodman y col., 1987; Taylor, 1986; Sung y col., 1988; Fragen y Shanks, 1988).

Goodman y col. (1987) afirmaron que el propofol puede causar depresión respiratoria actuando directamente sobre el centro respiratorio y la respuesta de la ventilación a la presión parcial de CO₂ (Pp CO₂). En este sentido, Watkins y col. (1987) aconsejaron administrar el propofol lentamente hasta obtener el efecto deseado para reducir o eliminar la apnea y/o la hipoventilación.

VI. Otros efectos

A. Efectos renales

El propofol reduce la tasa de filtración glomerular (20-30%), la tasa de producción de orina (en un 24%) así como la excreción fraccional de litio (Petersen y col., 1996).

B. Efectos hepáticos

En medicina humana se ha determinado que el propofol no es hepatotóxico. Además, puede emplearse para anestesiarse pacientes que sufran una cirrosis hepática moderada. Sin embargo, no hay datos sobre su uso en casos de insuficiencia hepática severa o con colestasis. Su dosificación debe ser ajustada a las necesidades del paciente. Así, los alcohólicos crónicos que no sufran cirrosis necesitan una dosis mayor (Servin, 1994). Por otra parte, Demeure dit Latte y col. (1995) no observaron cambios en los flujos sanguíneos arterial hepático o portal venoso en conejos anestesiados con propofol. Tampoco se detectaron cambios en las enzimas

hepáticas (aspartato transaminasa -AST- y alanino transaminasa -ALT-), la fosfatasa alcalina sérica en mujeres (Robinson y Patterson, 1985), ni en la actividad de la glutatión-S-transferasa (GST) ni en el aclaramiento del verde de indocianina. Sin embargo, el propofol inhibe el sistema monooxigenasa del citocromo P₄₅₀ humano (Chen y col., 1995) y de la rata (Baker y col., 1993).

C. Efectos gastrointestinales

El propofol es un antiemético y no afecta a la motilidad gastrointestinal (Robinson y col., 1995). Sin embargo, en un estudio de Lucena y col. (1998), que estudiaron la eficacia clínica del protocolo romifidina-propofol-halotano para la realización de endoscopias del tracto digestivo superior en perros, los esfínteres del cardias y píloro estaban relajados y las contracciones gástricas y pilóricas se habían reducido.

D. Temperatura

Es un hecho conocido que durante la anestesia general se produce hipotermia (Haskins, 1993). La importancia de la hipotermia estriba en que retarda la degradación hepática de los fármacos anestésicos, con lo que se prolonga la duración de su acción (Blair, 1971; Dale y col., 1968; Haskins, 1993).

England y col. (1996 a) no observaron diferencias significativas en la temperatura rectal tras la anestesia con propofol solo o tras premedicar con romifidina. Tampoco Cullen y Reynoldson (1993) registraron un descenso significativo de la temperatura rectal durante la anestesia con propofol. Sin embargo, sí lo fue tras emplear xilacina o medetomidina como sedantes antes de la anestesia con propofol, pero esto no ocurrió hasta 30 minutos después de comenzar la anestesia.

Thurmon y col. (1994) señalaron que, tras la anestesia con propofol en perros premedicados con medetomidina y atropina se produjo un descenso significativo en la temperatura corporal, aunque ésta permaneció en un rango aceptable. También Keegan y Greene (1993) observaron un descenso progresivo en la temperatura central durante la anestesia con propofol, aunque no varió significativamente con respecto a la obtenida durante la anestesia con isofluorano.

Por último, Redondo y col. (1997 b) registraron diferencias significativas en esta variable en los perros anestesiados con propofol-halotano y sedados con xilacina-atropina o con acepromacina-atropina.

Por el contrario, Komar y Lipp (1994) observaron un aumento de la temperatura corporal. En otro estudio, Komar y col. (1993) observaron un descenso progresivo de la temperatura, pero ésta no fue significativamente inferior a la basal hasta los 50 minutos después de comenzar la anestesia con propofol.

E. Efectos neuromusculares

El propofol tiene propiedades anticonvulsivantes; por ello ha sido utilizado en Medicina Humana en el tratamiento del *status epilepticus* refractario (Rampil y col., 1993). También ha demostrado tener propiedades anticonvulsivantes en ataques provocados experimentalmente en animales de laboratorio (Heavner y col., 1993); por ello, ha sido recomendado para el control de los ataques en los animales (Ilkiw, 1992 b; Robinson y col., 1995).

También se han descrito episodios de excitación en perros anestesiados con propofol. Los signos clínicos descritos durante estos episodios incluyen tics, tembor, rigidez muscular de las extremidades anteriores y el cuello, movimientos natatorios, jadeo, temblores, nistagmo, retracción de la lengua, opistótonos e hiperextensión de las extremidades anteriores (Chambers, 1989; Cullen y Reynoldson, 1993; Davies, 1991; Gómez-Villamandos y col., 1996 b; Hall y Chambers, 1987; Robertson y col., 1992; Robinson y col., 1995; Smith y col., 1993; Zoran y col., 1993; Redondo y col., 1999; Gómez-Villamandos y col., 2001 b). Estos efectos han sido observados durante la anestesia con propofol con una intensidad variable, tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos.

La causa de esta excitación es desconocida, aunque podría estar relacionada con la acción del propofol sobre áreas específicas del sistema nervioso central, lo que provocaría los ataques (por ejemplo, las vías dopaminérgicas -Hopkins, 1988- o el metabolismo de la glicina en las estructuras subcorticales -Dolin y col., 1992-).

La mayoría de los casos aparecieron durante la inducción de la anestesia (Cullen y Reynoldson, 1993; Davies, 1991; Robinson y col., 1995), aunque también pueden aparecer durante la anestesia o la recuperación (Davies, 1991; Gómez-Villamandos y col., 1996 b). Generalmente, estos episodios son de corta duración, y no se han señalado muertes como

consecuencia de esas reacciones adversas en pacientes veterinarios (Davies, 1991), aunque en seres humanos se han observado algunos casos en los que la vida del paciente estuvo en peligro (Hopkins, 1988; Thompson y Davis, 1990).

F. Analgesia

Este fármaco tiene propiedades hipnóticas y sedantes, y un mínimo efecto analgésico a dosis subclínicas. Cuando se induce la inconsciencia con propofol, el paciente normalmente responderá a los estímulos dolorosos, a menos que se administren, además, fármacos analgésicos como los opiáceos (Langley y Heel, 1988). Marsico y col. (1991) señalaron que el propofol carece de efecto analgésico postoperatorio descrito en el tiopental sódico (Dundee y Moore, 1960).

Asimismo, Redondo y col. (1996 b) señalaron que la anestesia con propofol-halotano en perros premedicados con atropina y medetomidina permitió realizar numerosos procedimientos quirúrgicos y diagnósticos con un grado de analgesia adecuado.

Por otra parte, en un estudio de Smith y col. (1993), se observó un 1-2% de prevalencia de signos de dolor tras la inyección de propofol vía intravenosa, resultados similares a los de Weaver y Raptopoulos (1990); sin embargo, otros autores observaron una prevalencia del 5 al 58% en estudios en seres humanos, gatos y perros (Morgan y Legge, 1989; Sebel y Lowdon, 1989). Según otros autores, este efecto adverso puede ser eliminado administrando el propofol por un catéter endovenoso o utilizando anestésicos locales o analgésicos antes de la inyección (Langley y Heel, 1988).

VII. Indicaciones clínicas

El propofol ha sido empleado en sedación y anestesia (de corta y larga duración), y como anticonvulsivante, antiemético, estimulante del apetito, antioxidante, antiprurítico y afrodisíaco. El propofol sólo puede ser administrado vía intravenosa (Robinson y col., 1995).

Tras la administración intravenosa del propofol sólo o bajo diversos regímenes preanestésicos, se consigue una anestesia profunda rápida y suave (Hall y Chambers, 1987; Watkins y col., 1987; Morgan y Legge, 1989; Weaver y Raptopoulos, 1990; Vainio, 1991; Ezquerro Calvo y col., 1992; Reid y Nolan, 1993; Zoran y col., 1993; Keegan y Greene, 1993; Smith y col., 1993; Redondo y col., 1996 b; Redondo y col., 1997 b). Tras la inducción, el

mantenimiento anestésico puede realizarse bien con dosis repetidas de éste (administrándose a dosis-efecto o en infusión), o bien puede emplearse como inductor antes de la anestesia inhalatoria (Robinson y col., 1995; Watkins y col., 1987; Morgan y Legge, 1989; Redondo y col., 1996 b; Redondo y col., 1997 b).

El empleo de este fármaco es ideal en muchos procedimientos diagnósticos y de cirugía menor, en los que se desea una recuperación rápida (Ezquerro Calvo y col., 1992; Duke, 1995). También, ha sido empleado en la realización de muchas técnicas diagnósticas en las que se requiere anestesia general, como ocurre en radiología, exámenes oftalmológicos, biopsias guiadas por ecografías y exploración de las vías aéreas superiores (Robinson y col., 1995) y tomografía computerizada (Duke, 1995). Se ha utilizado en la endoscopia de los aparatos respiratorio y digestivo (Cotard, 1995; Robinson y col., 1995), así como en la realización de broncoscopias (Duke, 1995). Se ha empleado en cirugía menor en la sutura de heridas, intervenciones menores de odontología, y cirugía laríngea (Robinson y col., 1995); también se ha utilizado con buenos resultados en la inducción previa a la anestesia inhalatoria con halotano en traumatología y cirugía abdominal (Redondo y col., 1996 b; Redondo y col., 1997 b). En la cesárea, Duke (1995), señaló que el propofol debería emplearse en perras sanas como agente inductor sólo y previo a la anestesia inhalatoria, ya que cuando los cachorros son extraídos del útero, la concentración de este anestésico en el plasma materno ha disminuido, con lo que el nivel de propofol en los cachorros es bajo; por ello se recuperan rápido y pueden empezar a amamantarse poco después de nacer. La madre también se recupera rápidamente y puede cuidar de sus cachorros pronto.

Por otra parte, se ha indicado que el propofol puede ser adecuado para neurocirugía (Ravussin y col., 1988), ya que no eleva la presión intracraneal, y en cirugía oftálmica, ya que antagoniza el aumento de la presión intraocular que se produce tras la intubación o la administración de relajantes musculares (Guedes y col., 1988). También se ha empleado para permitir la realización de la angiografía fluoresceínica en el perro (Schaepdrijver y col., 1996).

A. Administración y dosificación

El propofol es un anestésico intravenoso que puede ser empleado para inducir la anestesia general, para permitir la intubación endotraqueal antes de la administración de un agente anestésico inhalatorio, y también en el mantenimiento de la misma, ya sea mediante

infusión continua o por administración intermitente en bolo a dosis efecto cuando sea necesario (Ezquerro Calvo y col., 1992; Robinson y col., 1995).

En la inducción de la anestesia, Robinson y col. (1995) indicaron que este fármaco debería administrarse lentamente, dando aproximadamente el 25% de la dosis calculada cada 30 segundos hasta que se alcance el efecto deseado para evitar la apnea. Sin embargo, para Duke (1995), la inyección lenta de este fármaco en la inducción de la anestesia provoca un retraso en la pérdida de la inconsciencia lo que aumenta el riesgo de la aparición de fenómenos de excitación, recomendando que la mitad de la dosis calculada se administre rápidamente, y el resto lentamente a dosis efecto.

En perros no sedados, las dosis de inducción varían de 5 a 6,99 mg/Kg IV (Ezquerro Calvo y col., 1992; Keegan y Greene, 1993; Robertson y col., 1992; Lagerweij y col., 1993; Hammond y England, 1994; Pedrick y col., 1994; Bufalari y col., 1995; England y col., 1996 a; Ginés, 1997; McKelvey, 1997; Bufalari y col., 1998). Por otra parte, en perros hipovolémicos no sedados se ha citado la dosis de 6 mg/Kg IV (Ilkiw y col., 1992).

En perros premedicados, las dosis de propofol son menores. Así, si se emplean sedados α_2 agonistas, como la xilacina (0,5-0,8 mg/Kg IM), la dosis oscila entre los 3 mg/Kg IV citados por Cullen y Reynoldson (1993) y los 3,65 mg/Kg IV de Redondo y col. (1997 b). Pudiéndose proceder a la intubación endotraqueal un minuto después de su administración, y la duración de sus efectos se prolongan hasta 15-20 minutos.

Con el empleo de medetomidina (10 a 40 μ g/Kg IM ó IV), se observa una disminución dosis dependiente de la dosis de propofol relacionada con la del sedante empleado (Hammond y England, 1994), la dosis varía oscila los 0,77 mg/Kg IV (Hammond y England, 1994); 2 mg/Kg IV (Thurmon y col., 1994; Thurmon y col., 1995); 2,2 mg/Kg IV (Pedrick y col., 1994; Bufalari y col., 1995); 3 mg/Kg IV (Cullen y Reynoldson, 1993), 4 mg/Kg IV (Vainio, 1991), y los 5,28 mg/Kg (Lagerweij y col., 1993).

En un estudio de England y col. (1996 a) realizado en perros sedados con romifidina (de 20 a 120 μ g/Kg), se señalaron unas dosis medias de inducción de 2,55 a 1,77 mg/Kg IV.

La ausencia de efecto acumulativo del propofol permite mantener la anestesia mediante inyecciones repetidas de propofol, o mediante una infusión continua del mismo en una solución de fluidoterapia, o bien una bomba de infusión (Chambers, 1989). Si se emplea en bolos repetidos, la dosis es de 0,5 a 2 mg/Kg cuando se observa que se pierde el plano

quirúrgico (Langley y Heel, 1988; Morgan y Legge, 1989). Por otra parte, la tasa de infusión dependerá de los fármacos que se administren conjuntamente y de la estimulación quirúrgica, y normalmente varía de 0,15 a 0,4 mg/Kg/min. (Langley y Heel, 1988). También se ha señalado la necesidad de administrar una dosis de inducción de propofol antes de comenzar la infusión (Langley y Heel, 1988; Robertson y col., 1992).

Lagerweij y col. (1993) y Keegan y Greene (1993) indican la dosis de 0,4 mg/Kg/min. Tras la premedicación con medetomidina, se observó una reducción dosis dependiente en la tasa de infusión de propofol, variando de 0,4 a 0,06 mg/Kg/min. (Hammond y England, 1994).

Reid y Nolan (1993), y también, Funkquist y Peterson (1991) y Pedrick y col. (1994) utilizaron el propofol como inductor de la anestesia antes de la administración de halotano. Keegan y Greene (1993) utilizaron la dosis de 5 mg/Kg IV de propofol para inducción e isofluorano al 2% en O₂ (50%) y N₂O (50%) en el mantenimiento. También Smith y col. (1993) emplearon propofol como inductor de la anestesia antes de la administración de isofluorano (1-3%) en O₂, bajo diversos regímenes.

Diversos autores han observado una recuperación sin excitación tras la administración de propofol, ya sea en dosis única o repetida cuando se realiza el mantenimiento anestésico con este fármaco mediante inyecciones sucesivas de bolos o en infusión continua (Watkins y col., 1987; Morgan y Legge, 1989; Vainio, 1991; Branson y Gross, 1994; England y col., 1996 a). También se ha visto una recuperación suave, tranquila y sin excitación al utilizarla en perros anestesiados con propofol-halotano (Reid y Nolan, 1993; Redondo y col., 1996 b).

Sin embargo, en algunos perros anestesiados con propofol-isofluorano se observó salivación, arcadas, vómitos y excitación durante la recuperación (Smith y col., 1993).

Desfluorano

I. Historia

El desflurano es un anestésico inhalatorio descubierto y dado de lado hace más de 30 años. En los años 60 ya se disponía de este agente, que fue sintetizado como uno de los más de 700 compuestos descubiertos en la búsqueda de un mejor anestésico inhalatorio (Vitcha, 1971).

Aunque este trabajo permitió el desarrollo y difusión del enflurano (compuesto I-347) e isoflurano (compuesto I-469), el estudio del desflurano (compuesto I-653) disminuyó durante dos décadas debido a las dificultades de producción industrial y a propiedades potencialmente peligrosas (Eger, 1993) y, a una menor potencia anestésica comparado con compuestos aparentemente similares (Eger, 1994; Biebuyck y Eger, 1994; Gómez Villamandos y col., 1998 a).

En la actualidad el desflurano ha encontrado su lugar en la práctica clínica, en la cual fue introducido en 1992. A finales de 1993, aproximadamente un millón de pacientes habían recibido desflurano en Norte América y Europa, permitiéndose su uso clínico en Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Suecia (Biebuyck y Eger, 1994). En medicina humana su empleo se está generalizando, sin embargo, en medicina veterinaria existen escasos trabajos experimentales o clínicos que referencien su uso (Clarke, 1999).

El desflurano es compatible con otros agentes anestésicos y coadyuvantes. Su cinética es semejante al óxido nitroso, y puede ser usado en su lugar sin inconvenientes cinéticos apreciables (Jones, 1990; Biebuyck y Eger, 1994).

El desflurano, es comercialmente conocido como Suprane® (Pharmacia Iberia S.A), se describe como menos potente que el sevoflurano, isoflurano y halotano, pero debido a su baja solubilidad (menor incluso que el NO₂), tanto en sangre como en tejidos, permite una inducción y recuperación anestésicas muy rápidas y suaves, y una mayor precisión del control sobre el mantenimiento de la anestesia (Eger, 1992; Smiley, 1992; White, 1992; Brown y Frink, 1993; Jones y Nay, 1994; Biebuyck y Eger 1994; Clarke, 1999; Gómez- Villamandos y col., 1999 a).

II. Propiedades físico-químicas

El desflurano (1,2,2,2 - tetrafluoroetil- difluorometil éter) pertenece a la familia de los metil etil éteres halogenados. Es análogo estructural del isoflurano del que sólo lo diferencia la sustitución de un átomo de cloro (isoflurano) por otro de flúor (desflurano) en el carbono α - etil (Jones, 1990; Eger, 1992; Steffey, 1992; Whitton y col., 1993; Jones y Nay, 1994; Biebuyck y Eger, 1994; Eger, 1995).



Isoflurano



Desflurano

Se sintetiza a partir del isoflurano en medio anhidro y en presencia de pentacloruro de antimonio, la separación de estos productos se realiza por destilación fraccionada, por sus diferentes puntos de ebullición. (Isoflurano 49°C y desflurano 22,8°C) (Pharmacia Iberia, 1994).

Su fórmula química es $\text{C}_3\text{H}_2\text{F}_6$, peso molecular es 168 D y punto de ebullición 22,8°C, por debajo de esta temperatura es líquido, no inflamable, incoloro y prácticamente inodoro e insípido. Presenta un peso específico de 1,4673 g/ml a 15°C, densidad de vapor 3g/l a 1 atmósfera y 22°C. La presión de vapor es de 680,9 mm de Hg. La fluoración incrementa la presión de vapor (disminuye la atracción intermolecular), siendo ésta más de 3 veces superior a la de isoflurano (Biebuyck y Eger, 1994).

El hecho de presentar el más bajo coeficiente de partición sangre/gas, de tan sólo 0.42, lo constituye como el agente ideal para realizar una inducción rápida y suave promoviendo igualmente una recuperación anestésica rápida y suave. El principal inconveniente de este agente es que al poseer una elevada presión de vapor va a necesitar un vaporizador especial, térmico y presurizado, para poder administrarlo correctamente al paciente. El vaporizador presenta un elevado coste, viene graduado del 0 al 18% ya que el desflurano también requiere elevados porcentajes para inducir y mantener la anestesia (Johnson y col., 1998). El vaporizador Tec 6 de Ohmeda® posee un reservorio calentado a 39°C, termorregulado y presurizado a 2 bares. La presión de vapor del desflurano supera 1 atm. a 22,8°C (su punto de ebullición), por este motivo los vaporizadores diseñados para la liberación de enflurano, halotano e isoflurano, no pueden ser aplicados al desflurano (Andrews y col., 1993): en un quirófano caldeado el desflurano podría hervir, produciendo una concentración no regulable

del 100%. Por eso, se ha diseñado este nuevo vaporizador (Tec 6 de Ohmeda) que tiene en cuenta esta particularidad y concebido específicamente para su uso exclusivo con desflurano (Johnston y col., 1994; Weiskopf y col., 1994; Graham, 1994). El vaporizador libera el vapor del halogenado en el flujo de gas fresco que atraviesa el aparato. El Tec 6 dispone de un sistema de sensores que regulan la presión de trabajo e igualan las presiones de gas fresco y de vapor controlando la concentración liberada en función del flujo de gas fresco. El vaporizador se rellena directamente con los frascos de desflurano provistos de una válvula y de una junta que impiden la salida del vapor a la atmósfera y evitando así cualquier error en la carga, pues el frasco del desflurano sólo se adapta al vaporizador Tec 6.

Este nuevo vaporizador se parece a los vaporizadores más antiguos: un dial indica la concentración producida (volumen de concentración), que se ve mínimamente afectada por el flujo de gas fresco, la composición de gases, o la temperatura ambiente. El vaporizador es más grande que los que se emplean habitualmente, está equipado con numerosos sistemas de seguridad y alarma, y precisa una fuente de alimentación eléctrica para su funcionamiento (Matute y col., 2001; Biebuyck y Eger, 1994; Graham, 1994; Johnston y col., 1994; Weiskopf y col., 1994; Andrews y Johnston, 1993). Presenta también un elevado costo (Andrews y Johnston, 1993; Biebuyck y Eger, 1994; Clarke, 1999).

El desflurano se presenta en envases de vidrio de color ámbar, provistos de una envoltura de PVC de protección contra los golpes, el tapón está constituido por una válvula encajada en el cuello, con una junta de polietileno, no es fotodegradable, el acondicionamiento en vidrio de color ámbar responde a la presentación habitual de este tipo de productos. Los estudios de compatibilidad entre este agente y los materiales de la válvula no han mostrado interacción envase-contenido. Presenta una buena estabilidad en condiciones normales de conservación, los frascos conservados en posición vertical y a una temperatura inferior a 30°C, permanecen estables por un periodo de 2 años. No es miscible en sustancias acuosas pero sí en los solventes orgánicos corrientes (acetona, cloroformo...) (Pharmacia Iberia, 1994).

La ausencia de cloro, y bromo, en la halogenación del desflurano determina su propiedad de "no inflamable" (Biebuyck y Eger, 1994) y por carecer de dicho átomo en su estructura, presenta un débil potencial de destrucción del ozono (Pharmacia Iberia, 1994; Langbein y col., 1999).

El protóxido de nitrógeno y los anestésicos volátiles contribuyen a la destrucción de la capa de ozono y al efecto invernadero (Waterson, 1984; Sherman y Cullen, 1988; Nörreslet y col., 1989; Langbein y col., 1999). El potencial destructivo de los anestésicos volátiles, clorofluorocarbonos (CFCs) parcialmente halogenados, es aproximadamente un 2-5% de los CFCs totalmente sustituidos. La ausencia de cloro (y bromo) en la estructura del desflurano hace que no se considere depresor de la capa de ozono y su uso, por tanto, debe ser considerado como respetuoso con el medio ambiente (Langbein y col., 1999). No obstante, deben respetarse las concentraciones máximas de gases anestésicos permitidas en el trabajo, si bien no hay evidencias concretas de que las concentraciones subanestésicas de los gases inhalatorios tengan una influencia perjudicial sobre la salud de los que trabajan en la sala de operaciones (Schulte y Esch, 1994; Huber, 1994).

La fluoración proporciona estabilidad molecular, el desflurano resiste tanto la degradación por ácidos fuertes como por bases, y es más resistente que su análogo estructural (isoflurano) *in vitro*. Además, la mayor fuerza del enlace carbono-flúor hace también al desflurano menos vulnerable a la biodegradación que a su análogo, *in vivo* (Biebuyck y Eger, 1994).

Es estable en los absorbentes de CO₂ (Weiskopf, 1995 b), la única impureza conocida es el fluoroforno, cuyos contenidos observados en condiciones normales de conservación son extremadamente escasos o nulos. En un estudio sobre la estabilidad del desflurano e isoflurano, en contacto con cal sodada durante 12 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica, se muestra que el desflurano presenta una estabilidad superior al isoflurano, como demuestran los contenidos de fluorofornos observados, 0,27% y 1% respectivamente (Pharmacia Iberia, 1994). Sin embargo, Lentz (1994), citó niveles del 30% de carboxihemoglobina en un paciente que recibió anestesia con desflurano. Investigaciones posteriores demostraron que los absorbentes secos producen la liberación de monóxido de carbono al contacto con desflurano, en cantidades mucho mayores que con los otros anestésicos inhalatorios (Fang y Eger, 1995). Para evitar la desecación de los absorbentes y la producción de CO, conviene cambiarlos regularmente.

Propiedades físicas de los agentes volátiles	Desflurano	Sevoflurano	Isoflurano	Enflurano	Halotano	Óxido nitroso
Presión vapor (20mmHg)	664	160	239	172	244	38.400
Punto de ebullición (°C)	22.8	58.6	48.5	56.5	50.2	-88
MAC en O ₂ (%)	7.2	2.1	1.2	1.7	0.7	0.4
Coeficientes de partición						
Sangre/gas	0.42	0.68	1.4	1.8	2.5	0.47
Cerebro/sangre	1.3	1.7	1.6	1.4	1.9	1.1
Grasa /sangre	27	48	45	36	51	2.3
Aceite/gas	19	53	91	96	224	1.4

Gran importancia tiene la sustitución de flúor por cloro, ya que reduce de forma muy marcada su solubilidad en sangre (coeficiente de partición sangre/gas es 0,42) y tejidos (coeficiente de partición cerebro/sangre es 1,3) respecto al isoflurano (1,4 y 1,6 respectivamente) (Eger, 1992). Presenta el menor coeficiente de partición sangre/gas (Eger, 1987 b), más bajo que el del isoflurano, halotano o sevoflurano (Yasuda y col., 1989; Yasuda y col., 1990), incluso más bajo que el del óxido nitroso (0,46).

La solubilidad del desflurano en sangre, aceite (grasas) y tejidos corporales es, por tanto, baja y similar al óxido nitroso (Clarke, 1999), y presenta, además, una menor solubilidad en plásticos y gomas que otros agentes más potentes como el isoflurano o el halotano (Targ y col., 1989). Por lo que el circuito anestésico extrae menos agente durante la administración y aporta también menos agente en la reinhalación de gases durante la eliminación (Biebuyck y Eger, 1994).

III. Estudio farmacológico

A. Farmacocinética

El desflurano, como el resto de anestésicos volátiles, puede ser administrado por varias vías, aunque es preferible la inhalatoria, siendo efectivo siempre que alcance la sangre.

Es el anestésico inhalatorio con menor solubilidad tanto en sangre como en tejidos (halotano >isoflurano >sevoflurano >desflurano) de los empleados actualmente (Eger, 1997 b; Yasuda y col., 1989; Yasuda y col., 1990; Yasuda y col., 1991; Biebuyck y Eger, 1994; Clarke, 1999).

Su bajo coeficiente de partición sangre/gas (0,42) y cerebro/gas (1,3) determinan un rápido equilibrio entre los niveles de sangre y cerebro con los gases alveolares (Jones y col., 1990 c; Eger, 1992; Eger, 1995; Eger y col., 1997). La concentración alveolar de desflurano puede ajustarse de forma más rápida y precisa; entra y sale de los pulmones y tejidos más rápidamente; presentando, por tanto, una rápida inducción, un mejor control de la profundidad de la anestesia y dada la gran rapidez en su eliminación, la recuperación es más rápida tanto a corto (los primeros 10-20 minutos) como a largo plazo (0.5-1.5 horas) (Eger, 1992; Smiley, 1992; White, 1992; Jones y Nay, 1994; Hammond y col., 1994; Biebuyck y Eger, 1994; McMurphy y Hodgson, 1996; Clarke, 1999).

Generalmente se mide la potencia de los anestésicos inhalatorios mediante la MAC (MAC: minimum alveolar concentration), que es la concentración alveolar mínima de un agente anestésico (1 atm.) que no produce respuesta en el 50% de los pacientes expuestos a un estímulo doloroso (Muir y col., 1997).

La fluoración produce un compuesto más resistente al ataque enzimático, pero a la vez le resta potencia, así, la MAC del desflurano se ve incrementada, por lo que es descrito como menos potente que el sevoflurano, isoflurano o halotano. (Brown y Frink, 1993; Gómez Villamandos y col., 1998 a).

El valor de la MAC se ve afectado por gran número de factores, incluyendo la temperatura, la especie, el tipo e intensidad del estímulo nociceptivo aplicado, la edad, las variaciones individuales, la gestación, la administración de fármacos depresores del SNC, enfermedades... (Quasha y col., 1980; Eger y col., 1988; Weiskopf y col., 1989; Laster y col., 1993; Muir y col., 1997).

Agente	Perros	Gatos	Caballos	Cabras	Ovejas	Cerdos
Desflurano	7.2 ¹ -10.3 ²	9.8 ³	7.6 ⁴	10.5 ⁵	9.5 ⁶	8.3 -10 ⁷

1. Doorley y col., 1988; 2. Hammond y col., 1994; 3. McMurphy y Hodgson, 1995; 4. Tendillo y col., 1997; 5. Alibhai HIK, personal communication (1997) to Clarke, 1999; 6. Lukasik y col., 1998; 7. Eger

En mamíferos, la MAC se reduce al descender la temperatura con todos los anestésicos, aunque la reducción por grado de descenso varía ligeramente de un agente a otro (Vitez y col., 1974; Eger y Johnson, 1987 c)

En seres humanos, la MAC se reduce de forma progresiva con la edad. El incremento de la potencia con la edad se observa con todos los anestésicos inhalatorios (Gregory y col., 1969; Rampil y col., 1991). Así pues, la mayor susceptibilidad de los pacientes geriátricos a la depresión del SNC por los anestésicos inhalatorios no guarda relación con la potencia absoluta del agente (Koblin, 1998). La MAC del desflurano en humana es 5 veces mayor que la del isoflurano y 8 veces mayor que la del halotano (Stevens y col., 1975). Así la MAC del desflurano en pacientes de cirugía humana oscila entre 7,25% en pacientes de 18-30 años y 6% en los de 31-65 años (Rampil y col., 1991), mientras que en neonatos es 9,16% (Taylor y Lerman, 1991).

En primates no humanos oscila entre 5,7% y 10,3% (Eger, 1992).

En perros la MAC oscila entre 7,2 y 10,3% (Doorley y col., 1988; Hammond y col., 1994); en gatos es de 9,8% (McMurphy y Hodgson, 1995); 8,9% en conejos (Doorley y col., 1988) y 10% en cerdos (Eger y col., 1989)

En caballos y ponies premedicados con xilacina y ketamina oscila entre 5,8% y 8,3% ((7,4%) Jones y col., 1995; (7%) Clarke y col., 1996 y 1996 a; (7,6%) Tendillo y col., 1997).

La característica farmacocinética (absorción, equilibrio y eliminación) más importante de un anestésico inhalatorio es su solubilidad, que se expresa por medio del coeficiente de partición sangre/gas. Con un coeficiente de partición sangre/gas de 0,42 (Eger, 1987 b), es el

anestésico inhalatorio menos soluble. La sustitución de flúor por cloro en el carbono α -etil, hace que su solubilidad sanguínea sea de 1/2 a 1/3 de la encontrada para el isoflurano (1,4), se aproxime a la del sevoflurano (0,69) (Wallin y col., 1975; Strum y Eger, 1987; Malviya y Lerman, 1990) o iguale la solubilidad del óxido nitroso (0,47)(Siebeck, 1909). Además de una menor solubilidad en sangre, el desflurano también es menos soluble en tejidos (un menor coeficiente de partición tejido/sangre), siendo su absorción y eliminación más rápida que la del sevoflurano, isoflurano y halotano (Yasuda y col., 1989; Yasuda y col., 1990). El desflurano tiene un MAC muy grande debido a su baja solubilidad (Gold y col., 1993).

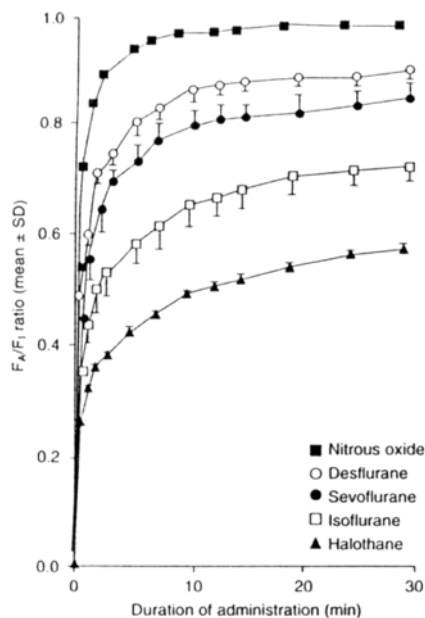
Por otra parte, este anestésico posee una solubilidad en plásticos y gomas menor que agentes más potentes como el isoflurano y halotano (Targ y col., 1989). En consecuencia, durante la administración del anestésico, el circuito anestésico extrae menos agente y también aporta menos agente en la reinhalación de gases durante la eliminación. Así, ningún efecto material altera el curso de la anestesia, incluso para los agentes más solubles (Biebuyck y Eger, 1994).

La absorción sistémica y la subsiguiente distribución y eliminación es generalmente descrita por medio de un modelo multicompartimental. La absorción de un agente anestésico por el pulmón es equivalente a la infusión continua de un agente intravenoso. El perfil cinético de un agente volátil está determinado por sus propiedades fisico-químicas. Tanto el porcentaje de inducción como el de recuperación de la anestesia son inversamente proporcionales a la solubilidad del anestésico en sangre y tejidos grasos. Además, la distribución del agente depende de factores circulatorios que a su vez son modificados por el propio agente (Behne y col., 1999).

Otras propiedades farmacocinética, como la unión a proteínas, metabolismo y excreción renal, influyen en muy pequeña medida en el tiempo requerido para que el anestésico inhalatorio alcance su MAC. La absorción del anestésico volátil esta representada por el porcentaje de incremento de la fracción F_A/F_I (donde F_A es la concentración alveolar de anestésico medida al final de la espiración y F_I es la concentración anestésica inspirada), y al contrario, su eliminación se describe como el descenso de la fracción F_A/F_{AO} (donde F_{AO} es la concentración alveolar anestésica que existe inmediatamente antes de terminar su aplicación) (Behne y col., 1999).

B.1 Absorción

Existe una relación inversamente proporcional entre el coeficiente de partición sangre/gas de un anestésico volátil y el tiempo necesario para que se equilibren las concentraciones alveolar e inspirada. Así, el desflurano tienen un incremento en la F_A/F_I más rápido que con sevoflurano, enflurano e isoflurano (Yasuda y col., 1990; Yasuda y col., 1991 a; Yasuda y col., 1991 b). Para Shiraishi e Ikeda (1990) y Yasuda y col. (1991 b), estos porcentajes serían del 80% para el sevoflurano y 90% para el desflurano. Sin embargo, sólo el óxido nitroso incrementa la concentración más rápidamente, con un 98% (Yasuda y col., 1991 b; Shiraishi e Ikeda 1990), y es debido al efecto de la concentración (Eger, 1963).



Un incremento más rápido en la F_A/F_I sugiere en potencia una inducción anestésica también más rápida. Sin embargo, la irritación de las vías aéreas del desflurano puede limitar el porcentaje de inducción, y la del desflurano supera la de otros agentes empleados comúnmente. Esta irritación de las vías aéreas produce en seres humanos una apreciable incidencia de salivación, retención de la respiración, apnea, tos, broncoespasmo o laringoespasmo durante la inducción cuando la F_I de desflurano superó el 6% (Eger, 1994; Behne, 1999).

Tomado de Yasuda y col., 1990.

Estas respuestas no parecen afectar a la incidencia de hipoxemia en adultos, pero incrementa en niños (Zwass y col., 1992) y por eso no se recomienda la inducción inhalatoria con desflurano en pediatría. A pesar de esta limitación impuesta por la irritación, estudios preliminares sugieren que la inducción de la anestesia en adultos puede obtenerse en menos

de 1 minuto (Hartman y col., 1990; Kelly y col., 1990), aunque la incidencia de tos se aproxima al 100%.

B.2 Distribución, metabolismo y eliminación. Toxicidad.

Durante tiempo se pensó que los anestésicos volátiles eran estables en los tejidos, y se creía que se eliminaban de la misma forma en que eran inhalados. Hoy sabemos que esto no es completamente cierto, y tenemos la evidencia de que la mayoría sufren biotransformación (Booth, 1988).

La eliminación de un anestésico volátil dado, al igual que la absorción, está relacionada con su solubilidad en sangre y tejidos. Todo el desflurano absorbido durante la administración puede ser recuperado durante la eliminación (Yasuda y col., 1991 a). Los mismos factores que afectan a la captación del anestésico son importantes en su eliminación: ventilación pulmonar, flujo sanguíneo y solubilidad del agente (Muir y col., 1997).

El desflurano es prácticamente eliminado intacto por los pulmones, dado que sólo del 0,02% al 0,2% del desflurano absorbido sufre metabolización (Pharmacia Iberia, 1994; Kharasch, 1995). Para Yasuda y col. (1991 a) tan sólo el 0.02% del desflurano inspirado es metabolizado en el hígado.

Los anestésicos inhalatorios (AI) son metabolizados fundamentalmente por enzimas oxidasas microsomas de función mixta, localizadas en el retículo sarcoplásmico del hepatocito y otras células del organismo, y que requieren para su acción de O₂ y del citocromo P₄₅₀. Los metabolitos que resultan son compuestos hidrosolubles y de eliminación renal, o gases que son eliminados por el pulmón. Sin embargo, durante el proceso de biotransformación, también se forman metabolitos intermedios reactivos no excretables que se unen a componentes tisulares. Estos metabolitos no excretables son los responsables de la toxicidad de los anestésicos inhalatorios. La biodisponibilidad a la biotransformación de estos agentes está relacionada directamente con su liposolubilidad, y su estabilidad molecular condiciona la dificultad para ser sustrato de la enzima microsomal hepática (Matute y col., 2001 a).

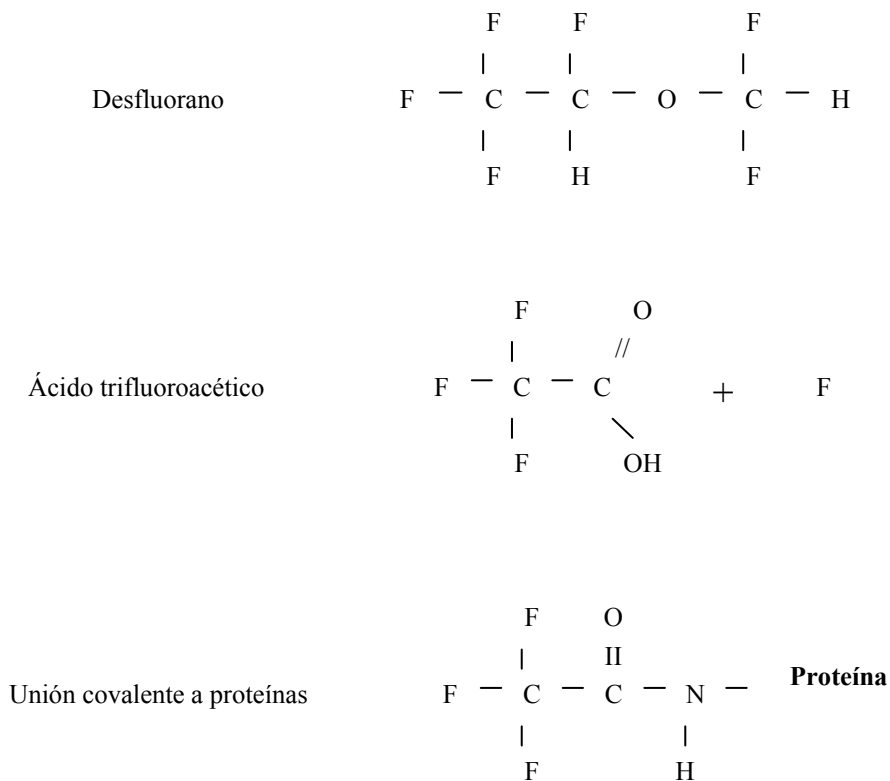
La cercana relación estructural del desflurano con el isoflurano sugiere la probabilidad de ser metabolizado de manera cualitativamente similar. No obstante, la biotransformación del desflurano es cuantitativamente más baja (Koblin, 1991; Matute y col., 2001 b).

El desflurano es estable en el organismo y resistente a la degradación enzimática, debido a la sustitución del cloro por flúor en el carbono- α , que disminuyen las posibilidades de metabolización en este punto de la molécula, reduciendo significativamente el flúor sérico y los metabolitos fluorados orgánicos no volátiles (Brown y Frink, 1993; Biebuyck y Eger, 1994; Matute y col., 2001 b). Al igual que otros anestésicos inhalatorios, como el halotano, el enflurano o el isoflurano, es metabolizado en el hígado, siguiendo una ruta metabólica común que incluye el Citocromo P₄₅₀, isotipo 2E1 (Stevens y col., 1975). Para Yasuda y col. (1991 a) tan sólo el 0.02% del desflurano inspirado es metabolizado en el hígado, dando como resultado de esta biodegradación, derivados fenólicos no tóxicos. Comparativamente, la fracción metabolizada del halotano y del isoflurano se establece respectivamente en 25% y 0,2% (Jones, 1989; Weiskopf, 1990). El desflurano resiste la biotransformación en ratas y cerdos (Koblin y col., 1988; Koblin y col., 1989). Ghantous y col. (1991), utilizando hígados de cerdos de Guinea, animales de marcada susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por halotano, determinaron que la biotransformación de desflurano era mínima y, por otra parte, producía escaso efecto en el mecanismo de toxicidad hepática.

El desflurano sufre desfluoración dando como productos de degradación: iones de fluoruro inorgánico y ácido trifluoroacético (Fluoruro orgánico).

Debido a su resistencia a la biotransformación, la toxicidad orgánica del desflurano es prácticamente nula (Matute y col., 2001 a). La única característica a considerar, podría ser la formación de agregados de trifluoroacetato (TFA), los cuales, teóricamente, podrían producir bajos niveles de disfunción hepática en individuos previamente sensibilizados a proteínas inmunógenas de TFA (Brown y Frink, 1993). Los agregados de trifluoroacetato (TFA) pueden unirse covalentemente a las proteínas hepáticas (albúminas) y no ser reconocidas por el organismo, actuando como neoantígenos (Christ y col., 1988 b), y en individuos susceptibles pueden producir hepatotoxicidad (Brown, 1989).

La expresión de estos neoantígenos está relacionada con el porcentaje de metabolismo de cada agente, que es: halotano > enflurano > isoflurano >> desflurano, el sevoflurano no sigue esta ruta metabólica (Elliott y Strunin, 1993). La cantidad de TFA producida por el desflurano es 5-10 veces menor que la producida por el isoflurano (Sutton y col., 1991), y mucho más pequeña que con el halotano con lo que la probabilidad de imitar una reacción inmunomediada es extremadamente pequeña (Frink, 1995).



Altos niveles de ión fluoruro libre ($> 60 \mu\text{mol/l}$) mantenidos durante un periodo prolongado de tiempo pueden iniciar un fallo renal como el que se produce con el metoxiflurano (Mazze y col., 1971). El umbral de fluoruros plasmáticos que causa nefrotoxicidad es aproximadamente de 50mmol/L (Cousins y Mazze, 1973). Tras anestesia prolongada con enflurano los niveles séricos superan con frecuencia los 20mmol.L , pero este efecto es solamente transitorio, y es raro que se produzca daño renal serio (Kenna y Jones, 1995).

Koblin y col. (1988) observaron que la inhalación de desflurano por parte de ratas tratadas con fenobarbital o etanol, como inductores de las enzimas hepáticas, produjo escasos o nulos incrementos en las concentraciones de fluoruro inorgánico sérico o urinario. Las concentraciones de fluoruro orgánico también variaron poco de los valores preexposición. En contraste, el isoflurano produce pequeñas pero significativos incrementos en las concentraciones de fluoruro inorgánico tanto sérica como urinaria (Hitt y col., 1974), el enflurano produce todavía incrementos mayores (Hitt y col., 1977) y el halotano y metoxiflurano producen incrementos aún mayores (Cascorbi y col., 1970 y Holaday y col., 1970) particularmente en las concentraciones orgánicas urinarias. Cerdos a los que se administró $5,4 \text{ MAC-h}$ de desflurano presentaron un pequeño (17%) pero significativo

incremento de fluoruros sérico después de la anestesia (Koblin y col., 1989). Sin embargo, la inducción enzimática previa con fenobarbital o etanol eleva muy levemente las concentraciones séricas de fluoruros (Baden y Rice, 1999; Caldwell, 1994).

Estudios en humana proporcionan resultados similares. Jones y col. (1990 a) realizaron el primer test de biotransformación de desflurano en humanos. La única evidencia del metabolismo del desflurano es el hallazgo de concentraciones detectables de trifluoroacetato (TFA) sérico y urinario aparentemente de 5 a 10 menores que las producidas por el metabolismo del isoflurano (Biebuyck y Eger, 1994). Estudios cinéticos en voluntarios indican que todo el desflurano absorbido durante la administración puede ser recuperado durante la eliminación (Yasuda y col., 1991 a).

En un estudio de Jones y col. (1990 a), 10 voluntarios recibieron una concentración de desflurano 3,6% durante 90 minutos, sin que se observaran incrementos de los iones fluoruros ni en plasma ni en orina. Sutton y col. (1991), administraron desflurano (7,3%) a 13 voluntarios durante 6,8 h, tampoco hallaron incrementos en los fluoruros plasmáticos ni en la excreción urinaria de estos iones. Los niveles de TFA plasmático aumentaron (de 0 a 0,4 μ mol) alcanzándose un máximo a las 24h de la anestesia y volviendo a niveles basales 6 días después; el TFA urinario aumentó igualmente con un pico a las 24h y descendiendo hasta niveles normales 4 días después (Sutton y col., 1991).

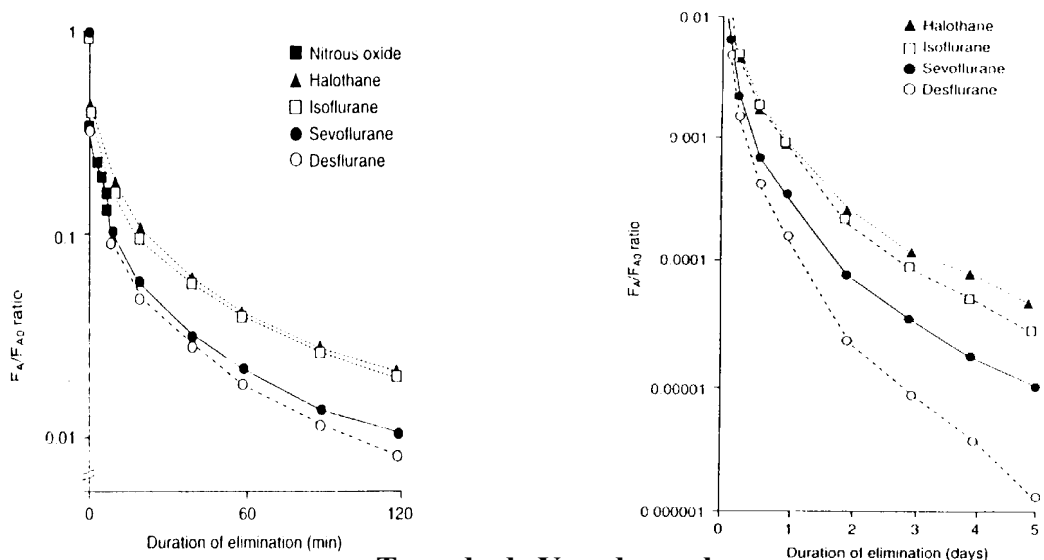
En estos estudios y en posteriores, no se observaron incrementos en los niveles de fluoruro plasmático y urinario más allá de los basales (Jones y col., 1990 a; Sutton y col., 1991; Smiley y col., 1991). Por lo que, el desflurano no parece tener capacidad nefrotóxica. Estos datos fueron confirmados por Smiley y col. (1991), en cuyo estudio ningún paciente sufrió alteraciones postoperatorias en la funcionalidad hepática o renal.

La biotransformación del desflurano en el organismo es prácticamente nula, lo que determina su mínimo potencial de toxicidad hepato-renal (Ghantous y col., 1991; Koblin, 1992; Brown y Frink, 1993; Elliott y Strunin, 1993; Frink, 1995; Biebuyck y Eger, 1994; Matute y col., 2001 a). Por este motivo el aclaramiento metabólico no es tenido en cuenta para la farmacocinética.

Como para el resto de anestésico inhalatorios, el modelo que mejor describe la distribución y eliminación del desflurano, es uno de 5 compartimentos (Yasuda y col., 1991 b; Carpenter y col., 1986; Pharmacia Iberia, 1994). Estos compartimentos serían los

pulmones, grupo de órganos ricos en vasos (incluido el hígado), músculo, grasa adyacente a los órganos ricos en vasos y grasa periférica (Yasuda y col., 1991 b).

Los datos referentes a la eliminación con un modelo de 5 compartimentos, indican una salida más rápida de los tejidos del desflurano, en comparación con los restantes agentes anestésicos, que es debida a su menor coeficiente de partición sangre/gas, lo que sugiere un aclaramiento más rápido de los pulmones (Pharmacia Iberia, 1994). Comparando con isoflurano y halotano, el sevoflurano presenta un tiempo o periodo de lavado más corto, pero el descenso de la F_A/F_{A0} es más rápido con desflurano que con sevoflurano (Behne y col., 1999). Behne y col., (1999) investigaron el porcentaje de eliminación del sevoflurano, desflurano e isoflurano en 30 pacientes sometidos a cirugía (10 por grupo). De su estudio, concluyeron que en la fase temprana de eliminación (fase inmediatamente después del cese de la administración del anestésico), los tres agentes no mostraron diferencias significativas. Esta fase temprana es el factor más importante que determina el tiempo necesario para el despertar. La fase de eliminación tardía (de 2h a 5 días) fue más rápida para el desflurano en comparación con el sevoflurano (Yasuda y col., 1991 a y b). Sin embargo, estos datos no han sido reproducidos por otros investigadores.



Tomado de Yasuda y col.,
1990.

La menor solubilidad del desflurano permite un descenso más rápido de la concentración alveolar anestésica (F_A) que el que se obtiene con otros agentes más solubles como el isoflurano y halotano (Yasuda y col., 1991 a y b). Si se administra el anestésico de forma discontinua, la concentración alveolar de desflurano disminuye desde la última

concentración alveolar administrada dos veces más rápido que las concentraciones alveolares de halotano o isoflurano.

A medida que el anestésico es eliminado de los pulmones, la tensión arterial disminuye, seguida de la tensión de los tejidos; debido al elevado flujo sanguíneo del cerebro, la tensión del anestésico disminuye rápidamente y justifica el rápido despertar de la anestesia, sobre todo cuando se emplean fármacos poco solubles (Biebuyck y Eger, 1994; Muir y col., 1997; Clarke, 1999). El menor coeficiente de partición cerebro/sangre del desflurano determina una eliminación más rápida desde el cerebro. En conejos anestesiados durante 90 minutos, el cese de la administración de anestésico produce un descenso en la concentración cerebral del desflurano de la mitad a un tercio de las encontradas después de la misma duración de anestesia con isoflurano o halotano (Lockhart y col., 1991 b). La potencia relativamente baja del desflurano, reflejo de su bajo coeficiente de partición aceite/gas y de su baja solubilidad en sangre, determinan la rápida recuperación de la anestesia. La eliminación más rápida del desflurano produce una recuperación del estado de coordinación y conciencia más rápido. En animales, el tiempo de recuperación de la función motora está directamente relacionado con la concentración y la duración de la anestesia (Biebuyck y Eger, 1994). Comparando el comienzo y la recuperación con desflurano e isoflurano a concentraciones equi-eficaces en ratones y ratas, la recuperación fue más rápida con el desflurano. Eger y Johnson (1987 a) confirmaron este hecho en ratas ensayadas en una barra rotatoria y demostraron que las ratas anestesiadas con desflurano recuperaban su coordinación motora antes que las ratas anestesiadas con isoflurano. También lo confirman estudios similares realizados en perros (Pharmacia Iberia, 1994).

No se han observado efectos teratogénicos ni en ratas ni en conejos (Pharmacia Iberia, 1990 a, b, c, d y e). En estudios de mutagenicidad basados en pruebas tanto *in vitro*, prueba de Ames, ensayo de mutación génica y análisis de linfocitos humanos, como *in vivo*, prueba del micronúcleo se determinó la ausencia de mutagenicidad del desflurano (Pharmacia Iberia, 1987 a, b y c; Pharmacia Iberia, 1991).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo ya que es poco probable el uso del desflurano en dosificaciones continuas o en uso intermitente, por lo que este tipo de estudios se considera innecesario, además, no posee actividad hormonal, la ausencia de potencial mutagénico y teratogénico y de similitud química con carcinógenos

conocidos indican que es poco probable que tenga potencial carcinogénico (Pharmacia Iberia, 1994).

La mayor ventaja de desflurano sobre el sevoflurano es su mínima biotransformación y que no interacciona con los absorbentes de dióxido de carbono (Scholz y Tonner, 1997). Es estable en absorbentes de CO₂ normalmente hidratados (13-15%), el único producto de degradación encontrado es el fluoroforno y en cantidades netamente inferiores (0,27%) a las producidas por el isoflurano (1%). Sin embargo, cuando pasa a través de absorbentes de CO₂ desecados (soda-lime o Baralyme), el desflurano produce monóxido de carbono. Aunque este proceso químico es común a otros anestésicos halogenados, esta liberación de monóxido de carbono es mucho más alta con el desflurano que con el resto de anestésicos inhalatorios (Fang y Eger, 1995; Frink, 1995; Matute y col., 2001 a) y, que como Lentz (1994) y Frink y col. (1997) observaron resulta en altos niveles de carboxihemoglobina. Sin embargo, también se han encontrado con los efectos irritantes del desflurano, el temor a la posibilidad de activación simpática (aunque esta complicación rara vez es mencionada en los estudios clínicos), y el coste del vaporizador (Clarke, 1999).

B. Farmacodinamia

No se conoce todavía el lugar de acción de los anestésicos a los niveles macroscópico, microscópico y molecular. Los anestésicos inhalatorios interrumpen la transmisión neuronal en muchas áreas del SNC. Pueden aumentar o disminuir la transmisión excitadora o inhibidora a través de los axones o de regiones sinápticas. Se han encontrado efectos presinápticos y postsinápticos. Sea cual sea el mecanismo de acción, los agentes inhalatorios actúan en último término sobre la membrana neuronal. Aunque parece más probable que la interacción sea directamente sobre la membrana plasmática neuronal, es posible que los anestésicos inhalatorios actúen de forma indirecta mediante la producción de un segundo mensajero. La excelente correlación entre liposolubilidad y potencia anestésica sugiere que los anestésicos poseen un lugar de acción hidrofóbico o anfipático. Los anestésicos se unen a proteínas de membrana y a lípidos y los alteran, pero no se sabe cuál de estos componentes es más importante y de qué modo esas alteraciones pueden llevar al estado de anestesia (Koblin, 1998).

El campo de investigación que se abre ante nosotros está en conocer sobre que receptores específicos actúa el anestésico inhalatorio, tanto a nivel cerebral como espinal, y

qué acción ejecuta con la activación de esos receptores en cada lugar macroscópico del sistema nervioso central. Sabemos que en el cerebro, están implicados receptores inhibitorios como el GABA_A y glicina, pero desconocemos el papel que pueden jugar en la inhibición de receptores excitatorios (como receptores de glutamato tipo NMDA). Sobre qué receptores medulares actúan los agentes inhalatorios está todavía por descubrir. (Matute y Gilsanz, 2001)

Las distintas acciones de los anestésicos inhalatorios, están mediadas en diferentes lugares de acción macroscópicos del SNC. Así, la amnesia-inconsciencia se produce por un efecto cerebral, mientras que la inmovilidad frente a un estímulo doloroso y el bloqueo de la respuesta adrenérgica al dolor están facilitadas por la acción sobre la médula espinal, tanto en neuronas de cordones posteriores como en neuronas motoras. Además, la acción cerebral de los anestésicos inhalatorios puede estar modulada por la acción espinal que modifica la información sensitiva ascendente (Antognini y Carster, 1998).

El desflúorano, anestésico halogenado, presenta, por tanto, un cierto número de características comunes con los productos del mismo grupo terapéutico, pero también presenta particularidades importantes (Pharmacia Iberia, 1994).

Como otros agentes inhalatorios, tiene efectos sobre los diferentes sistemas orgánicos, provoca depresión generalizada del sistema nervioso central (SNC), produce pérdida de conciencia y de la sensación de dolor, supresión de la actividad motora voluntaria, reducción de los reflejos autónomos y sedación de la respiración y del sistema cardiovascular (Pharmacia Iberia, 1994; Muir y col., 1997).

IV. Efectos sobre el SNC

La anestesia se produce por la acción de los anestésicos inhalatorios sobre el sistema nervioso central. Estos anestésicos presentan diferentes acciones, medidas tradicionalmente mediante la concentración alveolar mínima (CAM ó MAC), que sería equivalente a la dosis efectiva 50 (DE₅₀) de los fármacos endovenosos, y que determina la concentración alveolar mínima de un agente anestésico (1 atm.) que no produce respuesta en el 50% de los pacientes expuestos a un estímulo doloroso (Muir y col., 1997).

Los anestésicos inhalatorios actúan fundamentalmente en dos lugares del SNC: uno, el cerebro, donde producen un efecto de amnesia-inconsciencia, y el otro, la médula espinal, donde producen inmovilidad ante un estímulo doloroso. La acción del desflurano sobre el SNC no difiere de la de los agentes inhalatorios empleados habitualmente (Biebuyck y Eger, 1994). Provoca depresión generalizada del SNC, con pérdida de conciencia, sedación del dolor, deprime la actividad del SN simpático y el control reflejo, lo cual puede oscurecer el efecto directo del anestésico sobre los órganos viscerales (Bosnjak y col., 1982; Seagard y col., 1983; Seagard y col., 1984; Schmeling y col., 1990; Pharmacia Iberia, 1994; Muir y col., 1997; Clarke, 1999; Matute y col., 2001 b).

Al contrario que el enflurano, el desflurano no aumenta la irritabilidad del SNC, no induce contractura muscular, ni provoca actividad epileptiforme o convulsiva (Young, 1992; Biebuyck y Eger, 1994), ni a niveles profundos de anestesia ni en presencia de hipocapnia o estimulación auditiva (Rampil y col., 1988; Rampil y col., 1991).

Ornstein y col. (1993) consideran que el desflurano y el isoflurano tienen el mismo efecto a 1 y 1,5 MAC sobre el flujo sanguíneo cerebral y la reactividad de las arteriolas al CO₂. La respuesta cerebrovascular al incremento de CO₂ está presente durante la anestesia con desflurano (Ornstein y col., 1993; Drummond y Shapiro, 1998). Pero a una concentración alveolar de 1,24 MAC, el desflurano disminuye la sensibilidad al anhídrido carbónico en los centros respiratorios, la depresión respiratoria inducida por este gas es de intensidad comparable a la del isoflurano. A concentraciones superiores (hasta 1,66 MAC) su comportamiento es idéntico al del enflurano (Matute y col., 2001 b).

Todos los fármacos volátiles disminuyen, dependiendo de la dosis, el índice metabólico cerebral al tiempo que ocasionan un incremento del flujo sanguíneo cerebral, y en consecuencia de la presión intracraneal (PIC) que puede producirse. El efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral depende del tiempo, después de un incremento inicial, el flujo sanguíneo disminuye de forma sustancial (Drummond y Shapiro, 1998).

El desflurano disminuye la resistencia vascular cerebral (RVC) y el índice metabólico cerebral. El descenso de la resistencia vascular cerebral está relacionado con la dosis, y se ve acompañado de un incremento en el flujo sanguíneo cerebral (Lutz y col., 1990). El descenso en el índice de resistencia vascular cerebral es similar en magnitud al observado con halotano (Theye y Michenfelder, 1968) e isoflurano (Cucchiara y col., 1974) y el incremento del flujo sanguíneo cerebral del que se acompaña, es también en magnitud

similar a concentraciones equivalentes en MAC de isoflurano (Cucchiara y col., 1974; Michenfelder, 1974; Ornstein y col., 1993).

El incremento del flujo sanguíneo cerebral ocurre a pesar del descenso dependiente de la dosis del índice metabólico cerebral para el oxígeno. Como el isoflurano (Cucchiara y col., 1974; Newberg y col., 1993), el desflurano parece tener un doble efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral, es vasodilatador cerebral directo por lo que aumenta el flujo sanguíneo, mientras que tiende a disminuir el metabolismo cerebral. Lutz y col. (1990) determinaron que el efecto vasodilatador directo del desflurano era más fuerte que el efecto metabólico, al contrario que el isoflurano. Esta característica estaría en consonancia con la de un agente que podría comunicar cierto grado de protección frente a la isquemia cerebral (Pharmacia Iberia, 1994).

Al igual que el sevoflurano puede aumentar la presión intracraneal (por incremento del flujo sanguíneo cerebral), y si lo hace es de forma proporcional a la dosis (Biebuyck y Eger, 1994). Según Newberg y col. (1984) la presión intracraneal (PIC) bajo anestesia con desflurano era similar a la producida por el isoflurano. En estudios con conejos mantenidos normotensos con angiotensina, a concentraciones de desflurano de 0,5- 1 MAC, la PIC se incrementa de igual forma que con sevoflurano o isoflurano (Scheller y col., 1988). Lutz y col. (1990) observaron que la PIC a 0,5 MAC era algo más alta de lo normal, pero no observaron cambios significativos con el incremento de la concentración de desflurano.

El desflurano puede perjudicar la autorregulación cerebral a concentraciones clínicas. Bedforth y col. (2000), en un estudio comparativo sobre la respuesta hemodinámica cerebral y sistémica tras la administración de desflurano y sevoflurano previa inducción con propofol, concluyeron que el desflurano produjo trastornos significativos en la hemodinámica cerebral y sistémica sugiriendo pérdidas en la autorregulación e hiperemia cerebral, y que este hecho, podría tener implicaciones en los pacientes sometidos a anestesia para cirugía intracraneal. Para Beaussier y col. (2000), el desflurano mantiene mejor la estabilidad hemodinámica que el isoflurano durante la cirugía espinal que requiera de una hipotensión arterial moderada.

El EEG progresa desde un incremento inicial en la frecuencia y descenso del voltaje o amplitud a concentraciones sub-MAC hacia un incremento del voltaje en concentraciones anestésicas (Eger y Johnson, 1987 c). Con la anestesia general, el paciente se duerme realmente, las ondas cerebrales se hacen de mayor amplitud y de frecuencia más lenta.

Nuevos incrementos de la dosis producen más lentitud del EEG y algunos pueden suprimir totalmente la actividad EEG (burst supresion o EEG isoelectrico) (Black y col., 1998).

El desflurano sigue este patrón, los cambios sobre el EEG están relacionados con la dosis y son similares al isoflurano (Young, 1990, Biebuyck y Eger, 1994). Rampil y col. (1988), observaron que a concentraciones equipotentes de 0,8 a 1,6 MAC, el desflurano y el isoflurano provocan cambios similares en los parámetros del EEG en cerdos en condiciones de normocapnia e hipocapnia. No observaron alteraciones motoras ni manifestaciones epileptoides en el EEG, al contrario que los cerdos expuestos a enflurano, los cuales desarrollaron alteraciones motoras durante la hipocapnia (Stockard y Bickford, 1981). Para Matute y col. (2001 b) el desflurano disminuye la actividad eléctrica cortical a partir de 1.24 MAC de manera análoga al isoflurano.

Lutz y col. (1990) no observaron en perros el EEG completamente isoelectrico ni a 1,5 MAC ni a 2 MAC de desflurano, a diferencia del estudio de Rampil y col. (1988) en cerdos que lo apreciaban a 1,6 MAC de desflurano; pese a alcanzarse concentraciones espiradas finales constantes de 1,5-2 MAC con el tiempo aparecían cambios graduales en el EEG que indicaban una profundidad anestésica más ligera. Los periodos de supresión eran interrumpidos por periodos de múltiples picos que eran similares pero más frecuentes que los que se observan con el isoflurano y otros éteres fluorados en gatos, humanos y perros (Joas y col., 1971; Stockard y Bickford, 1981; Newberg y col., 1983).

Para Lutz y col.(1990) el desflurano podría ser el único de los potentes anestésicos volátiles donde la supresión dosis-dependiente de la función neuronal, esté limitada por el tiempo, como evidencia la actividad del EEG.

V. Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiopulmonares del desflurano han sido investigados en varias especies animales y en el hombre, y en general se consideran similares a los del isoflurano (Weiskopf y col., 1988; Thomson y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 b; Merin y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 a; Warltier y Pagel, 1992; Whitton y col., 1993; McMurphy y Hodgson, 1996; Clarke y col., 1996 c), pero con un menor efecto depresor sobre el gasto cardíaco si se compara con la del halotano, especialmente a altas concentraciones (Weiskopf y col., 1991 a; Merin y col., 1991; Pagel y col., 1991 a).

Sin embargo, los resultados de estudios en perros han sido contradictorios tanto en el grado como en el significado de esta depresión cardiovascular (Lutz y col., 1990; Lutz y col., 1991; Milde y Milde, 1991; Merin y col., 1991; Pagel y col., 1991 a y b; Jones y Nay, 1994).

Desflurano presenta unos efectos cardiovasculares similares a los que muestran los agentes inhalatorios más antiguos (Eger, 1994). Como otros anestésicos volátiles, produce reducciones relacionadas con la dosis en la presión sanguínea arterial (Jones y col., 1990 b; Cahalan y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 a y b). Estos efectos hipotensores han sido atribuidos a la depresión de la contractilidad miocárdica (Weiskopf y col., 1991 a y b; Pagel y col., 1993; Merin y col., 1991) y a la alteración de las condiciones de la carga ventricular (Jones y col., 1990 b; Cahalan y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 a y b; Merin y col., 1991). También disminuye la resistencia vascular sistémica (RVS) (Jones y col., 1990 b; Cahalan y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 a y b; Merin y col., 1991).

El desflurano, como todos los agentes inhalatorios que se emplean en la actualidad inducen depresión cardiovascular dependiente de la dosis, debido a su efecto inotrópico negativo y a la acción vasodilatadora periférica que provocan (Gómez Villamandos y col., 1999 a). El efecto global sobre la circulación consiste en una disminución del gasto cardíaco (a altas dosis) y de la resistencia vascular sistémica que provoca también un descenso de la presión arterial. Este descenso de la presión es dependiente de la dosis y afecta tanto a la presión arterial media, como diastólica y sistólica. El descenso de la resistencia vascular sistémica también es dependiente de la dosis (Jones y col., 1990 b; Weiskopf y col., 1991 a; Weiskopf y col., 1991 b; Cahalan y col., 1991; Merin y col., 1991; Warltier y Pagel, 1992; Hartman y col., 1992; Whitton y col., 1993; Pavlin y Su, 1998). Por otro lado, el desflurano es también depresor del miocardio (Hettrick y col., 1996; Clarke, 1999)

Una de las ventajas del desflurano es que no sensibiliza al corazón frente a las arritmias inducidas por catecolaminas. Su umbral arritmógeno es similar al isoflurano y mucho mayor que el del halotano (Hayashi y col., 1988; Weiskopf y col., 1989; Hikasa y col., 1996; Clarke, 1999). No altera los tiempos de conducción atrioventricular y el sistema de conducción cardíaco se mantiene estable durante la anestesia lo que contribuye a la estabilidad del ritmo cardíaco (Clarke y col., 1996 c; Gómez Villamandos y col., 1998 a; Jonson y col., 1998 a; Gómez Villamandos y col., 1999 a; Gómez Villamandos y col., 1999 c). A veces pueden presentarse taquicardias como signo de anestesia ligera, que desaparecen al incrementar la dosis de desflurano (Clarke y col., 1996 c).

Para Weiskopf (1995 a), este agente produce dos acciones cardiovasculares distintas. La primera, el desflurano disminuye, en la misma magnitud que el isoflurano, la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Reduce de forma dependiente de la dosis la presión sanguínea arterial media y la resistencia vascular sistémica. La frecuencia cardíaca permanece invariable a bajas dosis (menores o iguales a 1 MAC), pero aumenta a concentraciones más altas. Junto con óxido nítrico, no altera la frecuencia cardíaca, aumenta la presión arterial y la resistencia vascular periférica, pero disminuye el gasto cardíaco. La segunda, cuando la concentración tidal-final de este agente se incrementa rápidamente, excediendo 1 MAC, y en ausencia de premedicación, se produce un aumento de la actividad simpática. Otros autores elevan a 1,5 MAC la activación del sistema nervioso simpático (Ciofolo y Reiz, 1999).

El descenso inicial de la presión sanguínea que se produce al aumentar la concentración de este agente contrasta con el efecto que se produce en el hombre. La tormenta simpática o hiperactividad simpática, como también se denomina a este fenómeno, producida por aumentos bruscos de la concentración del desflurano, provocan un incremento transitorio pero marcado de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, debido al incremento del tono simpático (Fletcher y col., 1991; Zwass y col., 1992; Ebert y Muzi, 1993; Weiskopf y col., 1994 a; Weiskopf y col., 1994 b; Weiskopf, 1995 a), y no ocurre en circunstancias similares ni en perros (Clarke y col., 1996 c) ni en cerdos (Karzai y col., 1997). Esta estimulación pese a ser transitoria va acompañada de un incremento de los niveles sanguíneos de epinefrina y norepinefrina. Efectos similares se han observado también con el isoflurano pero en menor grado. Afortunadamente, la administración de fentanilo, esmolol o clonidina bloquea esta respuesta (Weiskopf, 1995 a).

Estudios (Weiskopf y col., 1988; Merin y col., 1991; Pagel y col., 1991 a; Lutz y col., 1990) en perros y cerdos comparando animales anestesiados con desflurano y conscientes, mostraron un incremento de la frecuencia cardíaca, respecto a los niveles despiertos, un descenso del volumen de eyección, y mínimos cambios en el índice cardíaco. En estos trabajos la frecuencia cardíaca no se vio afectada al incrementar la dosis de desflurano. Whitton y col. (1993), Clarke y col. (1996c) y Lowe y col. (1996) coinciden en la existencia de un incremento de la frecuencia cardíaca durante la anestesia con desflurano en diversas especies animales, sin embargo, indican que este incremento no está relacionado con la dosis.

Sin embargo, Hettrick y col., (1996) observaron que durante la anestesia con desflurano disminuía la frecuencia cardíaca.

También produce un descenso relacionado con la dosis de la presión arterial media, sistólica y diastólica, de la presión sistólica final del ventrículo izquierdo, del volumen de eyección y de la contractilidad miocárdica (Hettrick y col., 1996; Clarke y col., 1996 c, Clarke, 1999). Lowe y col. (1996) consideran que estos descensos son menores que los inducidos por el sevoflurano, además estos autores no observaron cambios en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Pagel y col. (1991 a, b) vieron que las dosis más altas de desflurano (15,5%) resultaban en un descenso significativo de la contractilidad miocárdica, pero que la depresión cardíaca producida por este agente era similar a la inducida por el isoflurano y considerablemente menor que la del halotano o enflurano.

Hettrick y col. (1996), consideran los descensos en la contractilidad del miocardio y de la postcarga ventricular izquierda similares a los producidos por isoflurano y sevoflurano. Los tres anestésicos a bajas concentraciones (< 0.9 MAC) mantienen a un nivel óptimo los mecanismos de eficacia y de acoplamiento entre el ventrículo izquierdo y la circulación arterial; sin embargo, el mecanismo de transferencia de energía desde el ventrículo izquierdo a la circulación arterial degenera a concentraciones mayores. Este detrimento en el acoplamiento del ventrículo izquierdo y la circulación arterial contribuye a la reducción del gasto cardíaco total observado con estos agentes in vivo.

Para Merin y col.(1991) el gasto cardíaco está bien preservado incluso a concentraciones muy altas de este agente. De todas formas, el gasto cardíaco se mantiene mejor con el desflurano e isoflurano que con el halotano (Pavlin y Su, 1998). En ciertos estudios (Weiskopf y col., 1988) el volumen de eyección y el gasto cardíaco disminuyen de forma relacionada con la dosis, sin embargo, en otros únicamente disminuyen a dosis próximas a 2 MAC (Pagel y col., 1991 a; Lutz y col., 1990; Clarke, 1999). Lowe y col. (1996), consideran que el desflurano, a diferencia del sevoflurano, no disminuye el gasto cardíaco de forma dependiente de la dosis.

El descenso de la presión arterial que induce el desflurano está relacionado con la dosis, y en el hombre, es debido a un descenso de la resistencia periférica (Weiskopf y col.,

1991 a; Warltier y Pagel, 1992; Whitton y col., 1993). Para Clarke y col. (1996 c) el descenso de la presión arterial está mediado primariamente por el descenso del gasto cardíaco.

El efecto del desflurano sobre la resistencia vascular sistémica no está muy claro. En algunos estudios se observa que el incremento de la dosis de desflurano no altera la resistencia vascular sistémica (Weiskopf y col., 1991 b; Weiskopf y col., 1988; Pagel y col., 1991 a; Clarke y col., 1996 c; McMurphy y Hodgson, 1996). En otros, sin embargo, se observa un descenso que, además, es dependiente de la dosis y similar al producido por el isoflurano (Weiskopf y col., 1988(cerdo); Jones y col., 1990 b; Lutz y col., 1990; Weiskopf y col., 1991 a y b; Cahalan y col., 1991; Merin y col., 1991; Warltier y Pagel, 1992; Hartman y col., 1992; Whitton y col., 1993; Pavlin y Su, 1998).

Para Lowe y col. (1996), los descensos inducidos por el desflurano en la resistencia vascular sistémica son dosis-dependientes. Ocurren primariamente por su efecto sobre la resistencia vascular arterial, y debido a esta alteración del tono periférico arteriolar se reduce la postcarga del ventrículo izquierdo. Al contrario sucede con el sevoflurano, donde la reducción de la postcarga del ventrículo izquierdo se produce por la alteración de los mecanismos propios de la aorta (complianza e impedancia) sin que afecte a las resistencias de las arterias (Lowe y col., 1996).

El desflurano puede causar vasodilatación coronaria. El incremento de la perfusión coronaria es en la mayoría de los casos un efecto beneficioso, pero en pacientes con estenosis coronaria crítica podría conducir a la desviación de sangre fuera del miocardio comprometido facilitada por la circulación colateral del vaso estenósico, con la consiguiente isquemia miocárdica (robo coronario). Su efecto sobre el flujo sanguíneo coronario es pequeño, aunque se ha evidenciado que disminuye la resistencia vascular coronaria (Pagel y col., 1991 a; Merin y col., 1991). No obstante, no se ha evidenciado que produzca "robo coronario" (Jones, 1990; Warltier y Pagel, 1992; Eger, 1995; Coriat, 1995) y no altera la perfusión del miocardio (Hartman y col., 1992).

En perros sanos, el desflurano e isoflurano no disminuyen el flujo sanguíneo arterial coronario, ni a niveles profundos de anestesia, mientras que a niveles profundos de halotano desciende la perfusión; y ninguno de estos anestésicos altera la relación de perfusión entre endocardio y epicardio (Hartman y col., 1992). En un modelo al que se le provocó robo coronario mediante la administración de un vasodilatador arterial conocido, adenosina, el

desflurano no alteró el patrón de distribución del flujo sanguíneo del miocardio (Hartman y col., 1991).

Del resultado de varios estudios donde el desflurano fue administrado a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria conocida, se desprende que este agente no empeora el riesgo de resultados postoperatorios adversos si se le compara con otros anestésicos inhalatorios o intravenosos (opioides) (Eisenkraft y col., 1992; Helman y col., 1992; Thomson y col., 1991; Spiess y col., 1991; Patel y Goa, 1995).

Crystal y col. (2000) investigaron los efectos vasomotores coronarios directos del desflurano y sevoflurano en corazones caninos in vivo. Comparándolos con estudios previos realizados en los mismos modelos, observaron que los efectos dilatadores coronarios eran similares a los del enflurano y halotano, pero considerablemente menores que los del isoflurano.

Parece ser que los anestésicos volátiles tienen un papel protector en la isquemia de miocardio. Un aumento del tono simpático podría ejercer efectos perjudiciales durante la isquemia. Por eso el uso del desflurano en la isquemia de miocardio es controvertido por su activación simpática. Meissner y col. (2000) compararon la recuperación tras inducir infartos de miocardio en perros anestesiados con propofol o desflurano, y observaron que la recuperación era más rápida con este anestésico inhalatorio. Si bien el mecanismo de esta diferencia no está claro, según dichos autores la activación simpática del desflurano no fue un factor limitante para tolerar la isquemia. Toller y col. (2000) observaron que el desflurano reduce el tamaño del infarto de miocardio in vivo, y que este efecto cardioprotector puede deberse a la activación de canales específicos ATP-dependientes de K^+ de las mitocondrias y del sarcolema.

Este anestésico es vasodilatador cerebral, aumenta el flujo sanguíneo y disminuye la resistencia vascular cerebral. Preserva el flujo sanguíneo renal y produce descensos concomitantes de la resistencia vascular renal, especialmente a altas dosis (Merin y col., 1991). Hartman y col. (1992) observaron que el desflurano, isoflurano y halotano disminuyen la perfusión de la corteza renal pero que, solamente el desflurano disminuye también la resistencia vascular en la corteza renal. El mantenimiento del flujo sanguíneo renal podría explicarse por una redistribución del flujo de la corteza a la médula. En el hígado, existe un aumento del flujo sanguíneo asociado al descenso de la resistencia vascular hepática

(Hartman y col., 1992). En perros, el desflurano no produce cambios adversos sobre el flujo sanguíneo hepático, disminuye ligeramente el flujo portal pero no altera el flujo arterial hepático (Merin y col., 1991). Suttner y col. (2000), consideran que el flujo sanguíneo hepático es reducido por todos los anestésicos inhalatorios usados en la actualidad, de forma relacionada con la dosis.

Durante la anestesia con este agente el flujo sanguíneo a intestino, bazo, miocardio, hígado, riñón y músculo esquelético se mantiene y, además, la perfusión tisular está mejor preservada que otros anestésicos volátiles (Merin y col., 1991; Hartman y col., 1992; Drummond y Shapiro, 1998).

El incremento de la duración de la anestesia disminuye la depresión cardiovascular asociada a la mayoría de los anestésicos inhalatorios halogenados incluido el desflurano, aunque no con el isoflurano (Weiskopf, 1995 b). La depresión cardíaca inducida por el desflurano es clínicamente aceptable en el perro, gato y caballo (Clarke y col., 1996 c; Clarke y col., 1996 a; McMurphy y Hodgson, 1996; Gómez-Villamandos y col., 1998 a).

VI. Efectos respiratorios

Como otros anestésicos inhalatorios, el desflurano induce depresión respiratoria dosis-dependiente (Eger, 1994; Young y Apfelbaum, 1995; Conzen y Nuscheler, 1996). Estudios realizados en el hombre (Whitton y col., 1993), en el gato (McMurphy y Hodgson, 1994) y en el perro (Clarke y col., 1996 c) determinaron este efecto depresor que tiene el desflurano sobre el sistema respiratorio.

El desflurano provoca un descenso dependiente de la dosis del volumen respiratorio, y el correspondiente incremento de la frecuencia respiratoria. Junto con NO₂ desciende la ventilación alveolar, aunque no la minuto, también en relación con la dosis. Junto con O₂ descienden ambas. La respuesta ventilatoria al CO₂ se reduce a medida que aumenta la profundidad de la anestesia. La ventilación del espacio muerto también disminuye con la profundidad de la anestesia, pero aumenta como fracción del volumen inspirado (Pharmacia Iberia, 1994).

En el hombre, la inducción de anestesia con desflurano causa, por su olor acre, irritación de las vías aéreas. Presentándose con una incidencia apreciable tos, retención de la respiración, laringoespasma, broncoespasmo, apnea y aumento de las secreciones (salivación), particularmente cuando la fracción inspirada de desflurano superó el 6% (Eger, 1994; Behne, 1999) y con más frecuencia en niños (Jones, 1990, White, 1992; Smiley, 1991; Whiten y col., 1993; Jones y Nay, 1994; Clarke y col., 1996 c; Clarke, 1999). Estas respuestas no parecen afectar a la incidencia de hipoxemia en adultos, pero la incrementa en niños (Zwass y col., 1992), y por eso no se recomienda la inducción inhalatoria con desflurano en pediatría. A pesar de esta limitación impuesta por la irritación, estudios preliminares sugieren que la inducción de la anestesia en adultos puede obtenerse en menos de 1 minuto (Hartman y col., 1990; Kelly y col., 1990), aunque la incidencia de tos se aproxima al 100%.

Se ha sugerido que incrementos lentos de la concentración de desflurano reducen este efecto, aunque esta inducción en pediatría humana no se considera aceptable (Olsson, 1995; Roige y Canet, 1996). En perros, la irritación parece ser mayor cuando la inducción se realiza lentamente (Hammond y col., 1994) y no se han visto problemas en la inducción con mascarilla, ni en perros ni en gatos, cuando se emplearon altas dosis desde el comienzo (Hammond y col., 1994; McMurphy y Hodgson, 1994; McMurphy y Hodgson, 1995). En cualquier caso, este efecto del desflurano se evita con la premedicación anestésica (Weiskopf, 1995 a).

Según Muzi y col. (1996), existen sitios en las vías aéreas superiores que responden con activación simpática cuando se producen rápidos incrementos en la concentración de desflurano, independientes de los cambios anestésicos sistémicos. Estas respuestas pueden representar una irritación directa sobre la mucosa de las vías aéreas y pueden iniciarse por incrementos selectivos en cualquiera de los dos pulmones sin que se alteren los niveles sistémicos de desflurano. Estos autores afirman la existencia de sitios dentro del pulmón, separados de los sitios sistémicos, que median esta respuesta, ya que ni la lidocaína sistémica ni el bloqueo de los pares craneales junto con lidocaína tópica son efectivos para bloquearlos. La hiperactividad simpática con incrementos de la presión arterial y frecuencia cardíaca que se produce cuando la concentración es aumentada rápidamente, es abolida en parte cuando se administra fentanilo y otros fármacos (Roige y Canet, 1996).

Ciofolo y Reiz (1999), consideran que la activación del sistema nervioso simpático se produce cuando la concentración sobrepasa 1,5 MAC, y que es debida más a una activación central que a la irritación de las vías aéreas.

Como todos los anestésico inhalatorios, el desflurano produce depresión respiratoria dependiente de la dosis (Whitton y col., 1993; McMurphy y Hodgson, 1994; Eger, 1994; Young y Apfelbaum, 1995; Conzen y Nuscheler, 1996; Clarke y col., 1996 c), y provoca apnea entre 1,5- 2 MAC (Biebuyck y Eger, 1994). Gómez Villamandos y col. (1999 a) realizaron en un estudio comparativo de la anestesia con desflurano, sevoflurano, isoflurano y halotano en el perro, donde concluyeron que la depresión respiratoria era mayor con desflurano e isoflurano que con sevoflurano y halotano.

Eger y col. (1987 a) observaron que el isoflurano y el desflurano indujeron apnea a concentraciones equivalentes, pero las concentraciones relativas a las que se producía toxicidad cardíaca específica eran más altas para el desflurano que para el isoflurano, lo que indica un mayor margen de seguridad.

A altas dosis incrementa la tensión arterial del CO₂ (P_aCO₂) y disminuye la respuesta ventilatoria frente a incremento del CO₂, incrementando la hipercarbia (Jones, 1990; Lockhart y col., 1991; Warltier y Pagel, 1992; Jones y Nay, 1994; Clarke y col., 1996c; Clarke, 1999). El incremento relacionado con la dosis de la P_aCO₂ observado en humanos, perros y cerdos ha sido atribuido a descenso del volumen tidal y al incremento del espacio muerto (Lockhart y col., 1991; Eger, 1993).

El desflurano inhibe la respuesta vasoconstrictora pulmonar hipóxica y la función mucociliar de forma dosis-dependiente (Loer y col., 1995, Pavlin y Su, 1998). La respuesta vasoconstrictora pulmonar hipóxica es un mecanismo local que se pone en funcionamiento para adecuar la perfusión pulmonar a la ventilación, así, desde las áreas hipóxicas del pulmón que presentan un flujo sanguíneo reducido por el reflejo vasoconstrictor pulmonar local, es desviado a áreas mejor ventiladas (menos hipóxicas y acidóticas). También puede afectar a la función mucociliar, disminuir la velocidad de aclaramiento del moco mediante la disminución de la frecuencia del movimiento ciliar o por alteración de las características o de la cantidad del moco producido durante el periodo anestésico (Pavlin y Sue, 1998).

McMurphy y Hodgson (1996), no observaron diferencias en la frecuencia respiratoria de los gatos anestesiados a 1.3 y 1.7 MAC de desflurano, respectivamente, aunque la frecuencia respiratoria disminuyó cuando la ventilación fue controlada. También observaron que el desflurano a 1.7 MAC produjo un marcado incremento en la tensión arterial de CO₂ (P_a CO₂) y, por tanto, del pHa. Aunque estos autores no midieron volúmenes respiratorios, un descenso de la ventilación alveolar, un aumento de la ventilación del espacio muerto, o ambos probablemente tuvo lugar para que se produjera este incremento de la P_a CO₂, ya que la frecuencia respiratoria no se vio afectada por las dosis anestésicas utilizadas.

Este incremento dosis-dependiente de la P_aCO₂ durante la anestesia con desflurano también se ha observado en humanos, cerdos y perros (Eger, 1993; Lockhart y col., 1991), y se atribuye al aumento del volumen tidal y a la contribución del incremento del espacio muerto. Lockhart y col. (1991), determinaron que la depresión respiratoria producida por este agente en humanos era comparable a la del isoflurano a 1.24 MAC, pero más profunda que para ese otro agente a 1.66 MAC.

El umbral apneico del desflurano para perros es de 2.4 MAC (ligeramente menor que para el isoflurano) y 1.6 MAC para cerdos (Eger E.I. II, 1993). Lockhart y col. (1991) observaron apnea en 2 de 6 humanos voluntarios, anestesiados con este agente, a 1.7 MAC. McMurphy y Hodgson (1996), observaron que los gatos entraban en apnea a una concentración del 15.3%, lo que se correspondía con 1.56 veces la media del MAC para esta especie.

En gatos se han evaluado los efectos cardiopulmonares de isoflurano y halotano a 1,3 y 2 MAC. A 2 MAC, estos dos anestésicos producen una profunda hipoventilación pero ningún gato presenta apnea (Grandy y col., 1989). El umbral apneico para desflurano en gatos es menor que para isoflurano y halotano (McMurphy y Hodgson, 1996), y ya a 1,7 MAC, el desflurano (16.6%) causa hipoventilación profunda. El incremento de la P_a CO₂ asociado a 1,7 MAC y ventilación espontánea es responsable del incremento de la presión arterial pulmonar observado en los gatos sometidos a este tratamiento (McMurphy y Hodgson, 1996). Estos autores determinaron que la ventilación controlada previene esta hipoventilación y el acúmulo de CO₂ pero a costa del gasto cardíaco. La hipercapnia se ha asociado con el incremento de la presión arterial pulmonar tanto en animales despiertos como anestesiados (Barer y col., 1967; Barer y Shaw, 1971).

Comparando estos tres agentes a 1,3 MAC, se observa que el índice cardíaco es mayor con desflurano que para isoflurano y halotano. El índice de resistencia periférica total es mayor para el desflurano. Las presiones arteriales y las frecuencias cardíacas son similares, y la P_aCO_2 del desflurano es similar al isoflurano pero mayor que para el halotano y sevoflurano (Grandy y col., 1989; McMurphy y Hodgson, 1996; Gómez Villamandos y col., 1999 a).

VII. Otros efectos

A. Interacción con otros agentes

El desflurano puede usarse junto con otros agentes (anticolinérgicos, analgésicos, agentes inductores intravenosos, bloqueantes neuromusculares) que se emplean frecuentemente en el periodo perioperatorio. La premedicación anestésica con sedantes con o sin analgésicos reducirán el porcentaje requerido de agente tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico. Así mismo, el empleo de anestésicos parenterales en la inducción anestésica también reducirá la dosis necesaria de anestésico inhalado para mantener el plano anestésico (Gómez-Villamandos y col., 2001)

La interacción con estos agentes es la misma que la que tendría lugar con cualquiera de los otros agentes anestésicos. Por ejemplo, el óxido nitroso y los agonistas α_2 adrenérgicos disminuyen la MAC del desflurano (Hammond y col., 1994; Jones y Nay, 1994). Igualmente se ha observado una disminución dosis-dependiente de la MAC para el desflurano después de la medicación con fentanilo y midazolam; esta reducción fue del 75% y del 16 % respectivamente (Farmacia Iberia, 1994). En el adulto, el fentanilo reduce la MAC del desflurano: al 2,6% tras una dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y al 2,1% después de administrar 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo (Sepel y col., 1992). En el niño el desflurano se comporta del mismo modo que otros agentes halogenados (Taylor y Lerman, 1991).

También potencia la acción de los bloqueantes neuromusculares (Caldwell y col., 1991; Whitton y col., 1993; Muir y col., 1997).

Parece que el desflurano aumentó ligeramente el metabolismo del diazepam en un cultivo hepático en un medio rico en albúmina (Dole y col., 1993). Sin embargo, poco se conoce sobre la capacidad de este nuevo anestésico de afectar al metabolismo de otros fármacos administrados al mismo tiempo (Biebuyck y Eger, 1994).

B. Efectos sobre el músculo

El desflurano, cuando se usa solo reduce significativamente la función neuromuscular (Jones y Nay, 1994), lo que indica que posee ciertas propiedades intrínsecas como relajante muscular que son dependientes de la dosis, y que producen suficiente relajación muscular para la mayoría de los procedimientos (Jones y col., 1990 c; Caldwell y col., 1991).

Al igual que el isoflurano, el desflurano potencia la acción de los bloqueantes neuromusculares tales como el pancuronio, el atracurio y el suxametonio (Whitton y col., 1993). Como otros halogenados, el desflurano puede desencadenar el síndrome de hipertermia maligna en individuos susceptibles. Este hecho se puso de manifiesto en modelos experimentales (Wedel y col., 1991), no obstante su capacidad para desencadenarlo es menor que la del halotano y comparable a la del isoflurano (Wedel y col., 1993; Kunst y col., 2000).

El síndrome clínico conocido como hipertermia maligna es un estado hipermetabólico musculoesquelético que conduce a una elevada demanda de oxígeno. Se caracteriza por un incremento de la frecuencia cardíaca, de la temperatura corporal, de lactatos y de la presión de CO₂ en sangre, acompañado de un descenso del pH, pero que cede a la acción del dantroleno sódico y al tratamiento sintomático.

C. Analgesia

Los anestésicos inhalatorios actúan fundamentalmente en dos lugares del SNC: uno, el cerebro, donde producen un efecto de amnesia-inconsciencia, y el otro, la médula espinal, donde producen inmovilidad ante un estímulo doloroso. Estos son los efectos farmacológicos útiles en anestesia reconocidos de estos agentes, pero también conocemos que a dosis clínicas pueden producir otros efectos como la abolición de toda respuesta adrenérgica ante un estímulo doloroso (Roizen y col., 1981). Este efecto, valorado por la MAC-BAR de cada anestésico inhalatorio, no está mediado ni por una acción cerebral del fármaco (Antognini y

Berg, 1995), ni por una acción sobre nociceptores periféricos (Antognini y Kien, 1995), sino que parece estar condicionado por una acción espinal en combinación con el efecto sobre el sistema cardiovascular del halogenado (Antognini y Berg, 1995).

La acción espinal del anestésico inhalatorio que inhibe la respuesta adrenérgica al estímulo quirúrgico, podría ser considerada como una *acción analgésica* del fármaco (Matute y Gilsanz, 2001). Son varios los estudios experimentales que verifican este efecto analgésico espinal de los anestésicos inhalatorios (Antognini y Schwartz, 1993; Antognini y Kien, 1994; Rampil y col., 1993; Rampil, 1994; Katoh y col., 1999).

Sin embargo, el novedoso concepto de analgesia espinal de los anestésicos inhalatorios está todavía en los inicios de desarrollo de la fase experimental. En pocos años, se ha conocido no solo el efecto cerebral y espinal de estos agentes, que determinan acciones clínicas diferentes (amnesia-inconsciencia e inmovilidad respectivamente), sino que permite aventurar otras "posibles nuevas" acciones como la citada acción analgésica (Matute y Gilsanz, 2001).

D. Efectos sobre el aparato digestivo

El desflurano mantiene y preserva el flujo sanguíneo intestinal (Merin y col., 1991; Hartman y col., 1992; Drummond y Shapiro, 1998; Clarke, 1999).

Durante la anestesia con este agente, disminuye el tono y la motilidad del músculo liso. También, como efectos secundarios y comunes a cualquier anestesia, pueden aparecer vómitos y náuseas tras la misma (Muir y col., 1997; Pharmacia Iberia, 1994).

E. Termorregulación

Durante la anestesia diversos factores interfieren en la termorregulación normal, entre ellos están la abolición de las respuestas voluntarias, la atenuación de la función hipotalámica y la reducción del metabolismo. La pérdida de la conciencia también abole la sensación térmica. Además, el desflurano, como el isoflurano y sevoflurano, producen un descenso dosis dependiente del umbral de los escalofríos, y afecta en menor medida a la vasoconstricción. El desflurano reduce el umbral de los escalofríos en 1,2°C y el halotano en 2,5°C (Zaballos, 1999).

Durante la anestesia general también se puede producir hipotermia como consecuencia de la disminución del metabolismo basal y de la actividad muscular, y del aumento de la pérdida de calor asociada a la depilación, la aplicación y evaporación de soluciones antisépticas, la exposición a superficies frías y la apertura de cavidades corporales que se producen durante la cirugía (Haskins, 1993). El desflurano disminuye la regulación de la temperatura y, además, provoca vasodilatación cutánea por su efecto sobre la resistencia vascular sistémica, lo que también predispone a una pérdida de calor (Jones y col., 1990 b). También puede desencadenar hipertermia maligna en individuos susceptibles, si bien su capacidad para desencadenarla es menor que la del halotano (Kunst y col., 2000)

F. Efectos sobre el útero y feto

Los anestésicos utilizados en animales gestantes afectan al feto. Por lo general los efectos de los anestésicos son más intensos y de mayor duración en el feto que en la madre. Los fármacos que atraviesan la barrera feto-placentaria lentamente o que no la atraviesan, son los preferibles porque tienen mínimos efectos sobre el feto. Los fármacos anestésicos pueden inducir o inhibir el parto mediante la alteración de la función uterina.

El desflurano es un potente y rápido relajante uterino. Atraviesa la barrera fetoplacentaria, apareciendo rápidamente en la circulación fetal. Si se administra durante una cesárea, el procedimiento debe realizarse con gran rapidez, ya que el grado de depresión del SNC fetal no está relacionado con la concentración en sangre materna y puede ser necesaria la ventilación postparto del feto, si bien, la rápida aparición y eliminación del desflurano reduce la duración de la depresión fetal y materna (Muir y col., 1997).

Se ha realizado un programa de estudios de toxicología con respecto a la reproducción en ratas (fertilidad y rendimiento reproductivo general, embriotoxicidad y toxicidad peri/postnatal) y conejos (embriotoxicidad). En ratas, no se observaron efectos sobre el rendimiento reproductivo de los adultos, la viabilidad ni el crecimiento de la prole. Tampoco se observaron efectos teratogénicos relacionados con el tratamiento en ningún grupo. Todas las alteraciones del desarrollo se produjeron con una incidencia baja o similar al grupo control (Pharmacia Iberia, 1990 a, c y d). En conejos no hubo muertes ni signos clínicos relevantes entre los animales tratados con desflurano. No se observó efecto teratogénico en ninguno de los grupos expuestos ni hubo variaciones del desarrollo entre los fetos que se consideraran relacionados con el tratamiento (Pharmacia Iberia, 1990 b y c). No se observaron

malformaciones ni variaciones del desarrollo relacionados con el tratamiento en los grupos de desflurano.

De estos trabajos cabe concluir que la ausencia de efecto del desflurano sobre la reproducción está alrededor de 0.5 a 1 MAC hora en ratas y conejos. Puesto que las dosis clínicas es probable que estén por encima de estos niveles de exposición, y a pesar de que no se ha constatado ningún signo de teratogenicidad en ratas y conejos, se desaconseja su utilización durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere y justifique el riesgo para la madre y el feto (Pharmacia Iberia, 1994).

G. Efectos sobre el riñón

Todos los anestésicos inhalatorios deprimen la función renal; reducen la diuresis, la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la excreción de electrolitos (Baden y Rice, 1999). No obstante, estudios realizados con halotano (Chelly y col., 1986), isoflurano, enflurano (Rogers y col., 1986), sevoflurano y desflurano indican que todos son vasodilatadores renales y preserva el flujo sanguíneo renal incluso a altas concentraciones (Merin y col., 1991).

Estos cambios suelen ser secundarios a los efectos sobre el sistema cardiovascular, nervioso simpático y endocrino, y casi siempre vuelven a la normalidad poco después de la anestesia y la intervención (Baden y Rice, 1999).

Los estudios clínico realizados con este agente indican que es extremadamente resistente a la desfluoración (Koblin, 1992; Ghantous y col. 1991), y tiene un efecto equivalente o menor sobre la integridad renal, pulmonar y hepática que los anestésicos inhalatorios disponibles actualmente (Eger y col., 1987 a).

La nefrotoxicidad se debe a la producción de iones fluoruro libre, durante el metabolismo del agente, que son responsables de una lesión tubular que produce la pérdida de la capacidad de concentración y una insuficiencia renal aguda poliúrica (Sladen, 1998). Las concentraciones de fluoruro después del uso del desflurano no aumentan más allá de las basales (Sutton y col., 1991; Smiley y col., 1991). Incluso tras anestesias prolongadas, los incrementos en los fluoruros inorgánicos séricos y urinarios son mínimos (Eger, 1995; Eger y

col., 1997; Koblin, 1992). Además, el uso de desflurano no agrava enfermedades renales crónicas (Zaleski y col., 1993).

Como era de esperar, el desflurano tiene una mínima o nula capacidad nefrotóxica (Jones y col., 1990 a; Brown y Frink, 1993; Frink, 1995, Sladen, 1998; Clarke, 1999).

H. Efectos sobre el hígado

El desflurano presenta un potencial de toxicidad muy débil. Eliminado casi totalmente por los pulmones, prácticamente no se metaboliza: el 0,02% de la molécula inhalada sufre biodegradación hepática hacia derivados fenólicos no tóxicos (Pagel y Goa, 1995). El metabolismo del halotano en el hombre es del 20% (Rehder y col., 1967) pudiendo llegar hasta el 46% de la droga administrada, dependiendo del método de medida utilizado; en comparación con el 2-5% del enflurano (Carpenter y col., 1986), menos del 1% del isoflurano y 0.02% del desflurano (Yasuda y col., 1991 a).

El desflurano es metabolizado en el hígado (Cit. P₄₅₀) produciendo iones fluoruro libre y compuestos fluorados orgánicos no volátiles (ácido trifluoroacético). Los incrementos de las concentraciones de fluoruro libre no son significativos y como se ha dicho anteriormente no producen toxicidad renal, pero sí existe un incremento significativo en las concentraciones de ácido trifluoroacético (TFA) (Sutton y col., 1991; Biebuyck y Eger, 1994).

Puesto que la cantidad de TFA producida por el desflurano es de 5 a 10 veces menor que la producida por el isoflurano (Sutton y col., 1991), y mucho más pequeña que con el halotano, la probabilidad de imitar una reacción inmunomediada (hepatitis inmunomediada) es extremadamente pequeña (Frink, 1995). La inducción enzimática con fenobarbital para producir hipoxia no incrementa el riesgo de daño tisular (Eger y col., 1987 d), al igual que no lo aumentan las anestésias prolongadas (Eger y col., 1987 e) o repetidas (Holmes y col., 1990) con este agente.

Estudios en ratas y cerdos demuestran que este agente tiene un menor potencial hepatotóxico que otros anestésicos volátiles. La cuantificación de la actividad ALT (valores elevados de ALT son una indicación precoz de hepatotoxicidad) reveló que no existían diferencias entre los grupos de cerdos, lo que sugería ausencia de actividad hepatotóxica (Holmes y col., 1990).

Un incremento en la concentración plasmática de alanina (ALT) o aspartato (AST) aminotransferasas es a menudo aceptado como indicativo de daño en las células hepáticas (Zimmerman, 1978), pero la ALT y AST pueden no reflejar con exactitud el grado de injuria hepática y, además, no son específicas del hígado (Zimmerman y Seelf, 1970). La glutation-S-transferasa (GST) es una enzima con una vida media plasmática de menos de 90 minutos (Beckett y Hayes, 1987) que se encuentran principalmente en los hepatocitos centrolobulares (Redlick y col., 1982), a diferencia de la ALT y AST, que son en su mayoría periportales. Por lo tanto, la GST puede ser un indicativo más sensible del daño hepatocelular que las aminotransferasas (Beckett y Hayes, 1987), especialmente cuando la lesión inducida por el halotano es más frecuentemente, aunque no exclusivamente, centrolobular (Benjamin y col., 1985; Peters y col., 1969).

Se han realizados estudios (Eger y col., 1987 a; Holmes y col., 1990; Jones y col., 1990 a; Elliot y Strunin, 1993) donde no se ha demostrado la existencia de hepatotoxicidad asociada con el desflurano.

El desflurano preserva y mantiene el flujo sanguíneo hepático y el sistema metabólico mejor que el halotano, incluso bajo condiciones de hipoxia, induciendo cambios mínimos y reversibles en las concentraciones en sangre de AST, ALT, LDH y bilirrubina (Hartman y col., 1992; Gómez Villamandos y col., 1998 a). Además, no agrava enfermedades hepáticas crónicas (Zaleski y col., 1993), y puede usarse sin peligro en casos de deterioro hepático, a dosis adecuadamente reducidas (Holmes y col., 1990).

Suttner y col. (2000) observaron incrementos de los niveles de α -GST, que los cambios de las variables derivadas de la tonometría indicaban una reducción del flujo sanguíneo esplénico y una alteración temporal de la oxigenación de los hepatocitos con desflurano y sevoflurano, pero pese a ello, concluyeron que la función hepática está bien preservada con ambos anestésicos.

Por todo ello, se considera que la hepatotoxicidad del desflurano es prácticamente nula (Eger y col., 1987 a; Ghantous y col., 1991; Koblin, 1992; Brown y Frink, 1993; Elliott y Strunin, 1993; Frink, 1995;). Y aunque existe la posibilidad de sensibilización cruzada entre agentes, el orden de respuesta al enflurano e isoflurano, y al desflurano en particular, es probablemente mucho menor que para el halotano. Así, el riesgo de fallo hepático fulminante tras la exposición a estos agentes, después de exposición previa al halotano, es

sustancialmente menor que el riesgo conjunto de la anestesia y cirugía (Buck y col., 1988; Elliot y Strunin, 1993).

VIII. Indicaciones clínicas

Como otros anestésicos inhalatorios, el desflurano puede ser utilizado y vehiculado al paciente en oxígeno exclusivamente o en combinación con óxido nitroso y oxígeno a los porcentajes y flujos que habitualmente se emplean en el resto de agentes anestésicos inhalatorios conocidos. Puede seleccionarse cualquiera de los circuitos y máquinas anestésicas empleadas en anestesia veterinaria, si bien aquellos circuitos provistos de canister de cal sodada reducirán el consumo de agente y, por tanto, su coste económico, al igual que ocurre cuando empleamos halotano, isoflurano, sevoflurano o enflurano. No obstante, conviene recordar la necesidad de usar vaporizadores específicos (Gómez-Villamandos, 2001 c). Los nuevos anestésicos inhalatorios desflurano y sevoflurano, de baja solubilidad, proporcionan una opción ventajosa cuando se emplean a bajos flujos. Así, el desflurano por su baja solubilidad y resistencia a la degradación permite una aplicación segura y eficaz desde el punto de vista económico a bajos flujos (Eger, 1995). La anestesia de bajos flujos es un método simple de reducir el porcentaje de flujo de gas fresco para los gases anestésicos durante la anestesia inhalatoria. Aparte de las ventajas económicas, la anestesia de bajos flujos ayuda a reducir la contaminación medioambiental y se ha asociado también con varios beneficios fisiológicos para el paciente (Suttner y Boldt, 2000).

El hecho de presentar el más bajo coeficiente de partición sangre/gas, de 0.42, lo constituye como el agente ideal para realizar una inducción rápida y suave promoviendo igualmente una recuperación anestésica rápida y suave (Eger, 1992; Smiley, 1992; White, 1992; Brown y Frink, 1993; Jones y Nay, 1994; Biebuyck y Eger 1994; Clarke, 1999; Gómez- Villamandos y col., 1999 a). Tanto el desflurano como sevoflurano, presentan un ritmo de ascenso de la concentración alveolar del agente hasta la concentración inspirada del mismo mucho más rápido que para el isoflurano y el halotano, y es por este motivo que con ellos se consigue una inducción anestésica más rápida. De igual forma, el ritmo de eliminación también es superior, viéndose la recuperación anestésica más acelerada con estos dos agentes que cuando se emplean isoflurano o halotano (Weiskopf, 1995 a; Johnson y col., 1998; Gómez Villamandos y col., 1999 a).

El desflurano puede ser administrado mediante mascarilla para inducir la anestesia, bien empleando incrementos de concentración de 2-3 %, o bien empleando desde el principio concentraciones elevadas del 10-18 %. Así mismo, la inducción anestésica puede realizarse mediante anestésicos generales administrados vía intravenosa (propofol, barbitúricos, ketamina), practicar el sondaje traqueal y proceder al mantenimiento anestésico con desflurano (4 - 7,5 %) como si de cualquier otro agente inhalatorio se tratase (Johnson y col., 1998; Clarke y col., 1996 c). La premedicación anestésica con sedantes y analgésicos reducirán el porcentaje requerido de agente en la inducción y mantenimiento anestésico. Así mismo, el empleo de anestésicos parenterales en la inducción anestésica también reducirá la dosis necesaria de anestésico inhalado para mantener el plano anestésico (Gómez-Villamandos y col., 1999 c y Gómez-Villamandos y col., 1999 b).

El mantenimiento anestésico con desflurano viene caracterizado por la seguridad y rapidez en el control de la profundidad anestésica, consiguiéndose una mayor precisión en la respuesta del paciente a cambios del porcentaje inhalado. Debido a su baja solubilidad y la eliminación tan rápida del agente se recomienda continuar su administración casi hasta el final del procedimiento quirúrgico, con el objeto de evitar un despertar prematuro del paciente (Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col., 1999 c y Gómez-Villamandos y col., 1999 b).

La absorción y eliminación del desflurano es más rápida que la del sevoflurano, isoflurano y halotano (Yasuda y col., 1989). El despertar de la anestesia es más rápido con desflurano que con isoflurano, halotano o sevoflurano (Gómez-Villamandos y col., 1999 a; Gómez-Villamandos y col., 2001 a). La apertura de los ojos tras una anestesia general en el adulto con desflurano 0,65 MAC y 60% de N₂O se produce aproximadamente en 9 minutos después de interrumpir los gases. Sin embargo, los pacientes a quienes se administra una concentración equianestésica de isoflurano abren los ojos transcurridos unos 15 minutos. Si la anestesia se lleva a cabo mediante 1,25 MAC de desflurano y 60% de N₂O, la apertura de los ojos tiene lugar al cabo de 16 minutos- más o menos-, frente a los 30 minutos en el caso del isoflurano (Smiley y col., 1991 b).

La eliminación del desflurano es aproximadamente de 2 a 2,5 veces más rápida que la del isoflurano en las 2 primeras horas después de suspender la anestesia. La recuperación de las funciones cognitiva y psicomotriz se alcanza antes con este agente que con el

isoflurano. Somnolencia, fatiga, confusión o delirio se presentan con menos frecuencia en la recuperación anestésica con desflurano que con isoflurano (Patel y Goa, 1995).

Chen y col. (2001) estudiaron la recuperación anestésica en pacientes de edad avanzada sometidos a anestesia general con desflurano y sevoflurano. Estos autores llegaron a la conclusión de que dicha recuperación era más rápida con desflurano, pero que, sin embargo, la recuperación de la función cognitiva era similar con ambos agentes. Aunque la eliminación anestésica del desflurano es la más rápida de este grupo de halogenados, sin embargo, algunos autores consideran que la recuperación de la función cognitiva es más rápida en los pacientes anestesiados con remifentanilo-propofol (Larsen y col., 2000) que en los que reciben remifentanilo y desflurano, 60 minutos después de finalizada la intervención.

Además, la rápida recuperación tras la anestesia con desflurano podría contribuir al incremento de los requerimientos postoperatorios de analgésicos (Clarke, 1999; Solca y col., 2000).

Los estudios con este agente en el hombre han demostrado que es un agente seguro para el uso clínico normal y hacen especial mención a la facilidad con que se consigue estabilizar la anestesia (control de la profundidad de la anestesia) así como su rápida inducción y rápida y completa recuperación (Conzen y Peter, 1995; Jones y Nay, 1994; Olsson, 1995; Smiley, 1992; Whitton y col., 1993). Sin embargo, también se han encontrado con los efectos irritantes sobre los bronquios del desflurano, el temor a la posibilidad de activación simpática (aunque esta complicación rara vez es mencionada en los estudios clínicos), y el coste del vaporizador. También es necesaria una adecuada analgesia cuando se emplea este anestésico y como principal efecto secundario se observa náuseas y vómitos, lo que no retrasa ni la rápida recuperación ni el alta temprana del paciente (Clarke, 1999).

Entre otras reacciones adversas podemos distinguir, por una parte, unos efectos dependientes de la dosis, como caída de la presión arterial, depresión respiratoria, aumento de la circulación cerebral lo que puede aumentar la presión cerebral, arritmias cardíacas (taquicardias) e isquemia miocárdica, y por otra parte, unos efectos no dependientes de la dosis como aumento de la salivación (sobre todo en niños), tos, broncoespasmo y laringoespasmo, náuseas y vómitos, también leucocitosis transitoria. Al igual que otros anestésicos inhalatorios, su uso está desaconsejado en pacientes con riesgo de insuficiencia arterial coronaria o en los que sea indeseable el incremento de la frecuencia cardíaca o de la

presión arterial, en pacientes con antecedentes de alergia o sensibilidad conocida al desflurano o a otros agentes inhalatorios halogenados. También está contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospechada de hipertermia maligna (Farmacia Iberia, 1994; Roige y Canet, 1996).

El desflurano se usa en el hombre principalmente para cirugía de día (Conzen y Peter, 1995; Jones y Nay, 1994; Olsson, 1995; Whitton y col., 1993; White, 1992). La anestesia inducida con propofol y mantenida con desflurano se compara generalmente con la inducida y mantenida con isoflurano o infusión de propofol. En la mayoría de los estudios, la recuperación de la anestesia y el tiempo total de recuperación son más rápidos con el desflurano, aunque también es esencial la administración de analgésicos. Sin embargo, el tiempo transcurrido hasta dar de alta es idéntico.

El desflurano está sometido en anestesiología veterinaria a una intensa investigación clínica; la experiencia en pacientes de diferente riesgo anestésico permite afirmar que es un agente con un amplio margen de seguridad, ofreciendo un fácil control del plano anestésico y recuperaciones rápidas y suaves (Gómez-Villamandos y col., 1999 c).

Material y Método

Material y Método

En el presente estudio se han incluido aquellos perros que por diferentes razones diagnósticas y terapéuticas, se sometieron a anestesia inhalatoria con desflurano en el Servicio de Anestesiología del Departamento de Medicina y Cirugía Animal del Hospital Clínico Veterinario del Campus Universitario de Rabanales de la Universidad de Córdoba.

La muestra consta de un total (N) de 150 animales, 79 machos (M) y 71 hembras (H), de diferentes razas y cuya edad está comprendida entre 2 meses y 15 años, y con un riesgo anestésico (ASA) variable.

A continuación se relaciona el material empleado así como el procedimiento anestésico, las variables estudiadas y el método estadístico utilizado.

I. MATERIAL

A. Fármacos

Sedantes: Medetomidina, Domtor® de Smithkline Beecham, Sanidad Animal SA. 1 mg/ml.



Romifidina, Boehringer-Ingelheim® España SA. 10 mg/ml.

Anticolinérgico: Sulfato de atropina. B-Braun ®. 1 mg/ml.

Inductor anestésico: Propofol Abbott® de Abbott Laboratories SA. Madrid, España. 10 mg/ml.



Anestésico de mantenimiento: Desflurano, Suprane® de Pharmacia Iberia SA. Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España.



Analgésicos: meloxicam, butorfanol, fentanilo, dipirona.

B. Máquina anestésica, circuito y sondas endotraqueales.

Máquina Excel 210 SE de Ohmeda-Boc con ventilador mecánico 7900 (Ohmeda-Boc) y vaporizador exclusivo para desflurano, Tec 6 de Ohmeda-Boc.



Circuito semicerrado, con tubos corrugados de diámetro y longitud adaptables a las necesidades del paciente, bolsa reservorio y canister relleno con cal sodada.

Tubos endotraqueales de Rüsh y Mallinckrodt® con punta Murphy y balón intermedio (neumotaponamiento) de baja presión, de diferentes diámetros según la raza y peso del paciente.

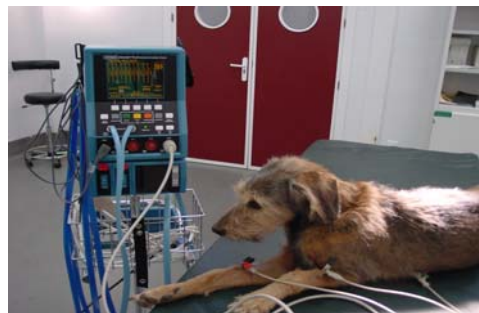


C. Monitorización

Dinamap™ Plus ® Model 8720 Critikon Inc. Tampa-FL. USA. Monitor de presión arterial y signos vitales. Manguitos de niño Critikon , Johnson & Jonson Medical Inc. Se emplearon manguitos de diferentes tamaños en función del diámetro de la circunferencia de la zona donde se iba a colocar y del paciente.



Este monitor cardiovascular se empleó para determinar de manera no invasiva, mediante el método oscilométrico, la presión arterial media, sistólica y diastólica. Según circunstancias de la intervención, los manguitos se colocaron sobre la arteria radial en la extremidad anterior, sobre la arteria tibial en la extremidad posterior o sobre la arteria coxígea en la cola. Asimismo, este monitor registra el ECG que se empleó durante el mantenimiento anestésico para controlar la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) y el ritmo cardíaco.



RGM-5250 Ohmeda ®, Boc Health Care, Inc. Louisville, USA. Monitor de gases respiratorios y signos vitales, para registros de capnometría (mm Hg), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto), pulso-oximetría (%) y frecuencia cardíaca.

Este monitor permitió, durante el mantenimiento anestésico, el muestreo de gases al final de la espiración a través de la línea de toma de gases del RGM y el tubo endotraqueal. La pulso-oximetría se tomó durante este mismo periodo, mediante un sensor tipo pinza localizado en la lengua, zona de fácil acceso y de importante lecho vascular. Otras posibles

ubicaciones del sensor son la vulva o el prepucio, en hembras y machos respectivamente, en el caso de que bien por las características de la intervención bien por particularidades del paciente, no fuera posible colocarlo en la lengua.



II. MÉTODO

Todos los pacientes son sometidos a un examen clínico detallado, evaluándose el estado del animal, y si es necesario realizándose exámenes complementarios para llegar al diagnóstico y pronóstico de la patología.

En base a los datos obtenidos se decide la necesidad o no de la intervención quirúrgica, así como su urgencia. En el caso de que la intervención sea necesaria, se procede a determinar el grado de riesgo anestésico, ASA, según la Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists).

ASA	RIESGO	PACIENTE
<i>I</i>	Mínimo	Animal sano
<i>II</i>	Ligero	Enfermedad sistémica leve
<i>III</i>	Moderado	Enfermedad sistémica grave no incapacitante
<i>IV</i>	Alto	Enfermedad sistémica grave incapacitante
<i>V</i>	Grave	Moribundo
+E	EMERGENCIA	

A excepción de las urgencias, todos los pacientes que van a ser intervenidos son sometidos a ayuno de alimento sólido de 24 horas y líquido de 12 horas.

Antes de la anestesia se realiza una nueva exploración del paciente para detectar posibles cambios en su estado físico. Posteriormente se procede a la cateterización de la vena cefálica que permite mantener abierta una vía central tanto para administrar fluidoterapia

durante la intervención como para inyectar los agentes inductores de la anestesia. Los animales recibieron una solución Ringer Lactato en la fluidoterapia.

A continuación se procede a la administración de 10 µg/kg de sulfato de atropina vía intramuscular, en la cara caudal del muslo. Tras 10-15 minutos, tiempo necesario para que la atropina ejerza su efecto, se administra el sedante, medetomidina (Domtor®) a una dosis de 10 µg/kg vía intravenosa en 61 casos y romifidina (Boehringer-Ingelheim) a 40 µg/kg también vía intravenosa en 80 casos. Por diferentes motivos en 10 casos no se realizó sedación.

Una vez que los sedantes empleados alcanzan su efecto máximo, se procede a la inducción de la anestesia con 2 mg/kg de propofol en bolo intravenoso, salvo en 10 casos donde fue necesaria la inducción directamente con mascarilla y desflurano.

Tras la intubación e inflado del manguito de neumotaponamiento, el paciente es conectado a la máquina anestésica mediante un circuito semicerrado, se administra un flujo inicial de 50 ml/kg/min., vaporizándose el desflurano al 10-12% vehiculado en oxígeno. Después de 15 minutos, se redujo el flujo y se ajustó el vaporizador de desflurano al porcentaje necesario para mantener un plano anestésico adecuado.

La duración de la anestesia fue de 54.6 ± 31.7 min., oscilando entre 15 y 205 minutos, y registrándose a lo largo de este tiempo los valores de diferentes variables.

A. Variables clínicas estudiadas

Las siguientes variables fueron controladas y registradas cada 5 minutos durante todo el tiempo de anestesia: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura corporal (T^a), presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y media) (PAS, PAD y PAM), saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO_2), volumen final espirado de CO_2 ($Et CO_2$), porcentaje de desflurano inspirado y espirado (% Ag. I/E).

Otras variables estudiadas fueron:

Duración de la anestesia: Tiempo (en minutos) que transcurre desde que se realiza el sondaje traqueal hasta que el rotámetro/dial del desflurano se pone al 0%.

SERVICIO DE ANESTESIA Caso nº _____

ESPECIE				INTERVENCIÓN
RAZA				PREMEDICACIÓN
SEXO	EDAD	PESO		
DECUBITO	L <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	INDUCCIÓN
ASA	I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>
	VE <input type="checkbox"/>	VI <input type="checkbox"/>	VI <input type="checkbox"/>	VI <input type="checkbox"/>
ANALÍTICA	<input type="checkbox"/>	Rx <input type="checkbox"/>	ECOG <input type="checkbox"/>	MANTENIMIENTO
				FLUIDOTERAPIA RLD <input type="checkbox"/>
RGM <input type="checkbox"/>	pinza: lengua <input type="checkbox"/> vulva <input type="checkbox"/> prepucio <input type="checkbox"/> oreja <input type="checkbox"/>			
CRITIKON <input type="checkbox"/>	manguito: nº _____ localiz. EA <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> cola <input type="checkbox"/>			
CIRCUITO Bain <input type="checkbox"/>	T de Ayre <input type="checkbox"/> Semicerrado <input type="checkbox"/> Resp. Asistida SI <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>			

Bas Sed 5 10 15 20 25 30 35 40 45

Tiempo de extubación: Tiempo (en minutos) transcurrido desde que se corta el flujo de desflorano (dial al 0%) hasta que aparece el reflejo deglutor.

Tiempo de decúbito esternal: Tiempo (en minutos) que transcurre desde que se recupera el efecto deglutor hasta que el animal adopta el decúbito esternal.

Tiempo en pie: Tiempo (en minutos) transcurrido desde que el animal adopta el decúbito esternal hasta que se pone en pie.

Complicaciones: Se controla la aparición de efectos o acciones no deseadas tales como apnea, vómitos, micción, excitación, dolor, aullidos o muerte.

B. Estudio estadístico

El análisis estadístico de los resultados para cada variable se realizó gracias al programa Statistica para Windows versión 5.1 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Los parámetros aplicados han sido el análisis de varianza y la prueba de comprobación múltiple de medias de Tukey.

El estudio de los datos obtenidos de las variables FR, FC, T^a, SpO₂, % Des., EtCO₂, VM, VT y presiones arteriales fue realizado hasta el minuto 70 de anestesia inclusive, ya que se consideraba que a partir de entonces el número de datos era insuficiente.

Los límites de confianza considerados fueron, tanto para el análisis de varianza (ANOVA) como para la prueba T de Tukey, que cuando $p < 0.05$ las diferencias eran significativas.

Se estableció un estudio global comparativo entre los registros basales, tras la sedación y la anestesia con desflorano de las diferentes variables anteriormente citadas. Asimismo, para los grupos romifidina y medetomidina, así como para los registros de ASA, se realizó un estudio parcial donde se compararon los datos obtenidos durante la anestesia.

Tabla 1. Descripción de la muestra.

N	150
Machos	79
Hembras	71
Edad	3.9 ± 3.1 años
Peso	19.6 ± 10 Kg
ASA I	80
ASA II	43
ASA III	27
Medetomidina	61
Romifidina	80

Tabla 2. Descripción por el tipo de cirugía.

CIRUGÍA	N
C. Externa	62
Endoscopia	9
Traumas	22
C. Abdominal	21
Diagnóstica	34
C. Torácica	2
	150

Tabla 3. Descripción por razas.

Razas	N
Pequinés	4
Caniche	6
Collie	2
Chow Chow	2
Pastor Alemán	5
Mastín	8
Boxer	3
Cocker	6
Pittbull	1
Husky siberiano	2
Mastín Napolitano	2
Galgo	7
Rottweiler	2
Bretón	5
Podenco	2
Bulldog	4
Doberman	2
Yorkshire Terrier	3
Labrador Retriever	2
San Bernardo	1
Dogo Argentino	1
Samoyedo	2
Mestizo	78
	150

Resultados

I. RESULTADOS

A continuación se relacionan los datos obtenidos durante la anestesia mediante tablas. La media y la desviación estándar de cada una de las variables estudiadas también son expresadas.

Las claves empleadas son:

N: Número de animales observados.

x: Media aritmética.

$\pm Z$: desviación típica.

t: tiempo (minutos).

FC: Frecuencia cardíaca (latidos/minuto).

FR: Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto).

T^a: Temperatura.

PAM: Presión arterial media (mm de Hg).

PAD: Presión arterial diastólica (mm de Hg).

PAS: Presión arterial sistólica (mm de Hg).

SpO₂: Saturación de hemoglobina en sangre periférica (%).

Et CO₂: Fracción final espirada de CO₂ (mm de Hg).

Ag. I: % de agente anestésico inspirado.

Ag. E: % de agente anestésico espirado.

VT: Volumen tidal (ml).

VM: Volumen minuto (l).

Tabla 1. Descripción global de la muestra.

N	150
Machos	79
Hembras	71
Edad	3.9 ± 3.1 años
Peso	19.6 ± 10 Kg
ASA I	80
ASA II	43
ASA III	27
Medetomidina	61
Romifidina	80
Tiempo de anestesia	54.6 ± 31.7 min.
Tiempo de extubación	4.6 ± 4 min.
T. decúbito esternal	3.1 ± 2.8 min.
Tiempo en pie	3.1 ± 2.6 min.

Tabla 2. Descripción por riesgo anestésico (ASA).

	ASA I	ASA II	ASA III	TOTAL
N	80	43	27	150
Machos	46	20	10	76
Hembras	34	23	17	74
Edad (años)	2.1 ± 2	4.4 ± 3.7	9.7 ± 4.4	3.9 ± 3.1
Peso (Kg)	21.5 ± 10	19.9 ± 12.8	14.4 ± 8.8	19.6 ± 10

Tabla 3. Descripción según el sedante empleado.

	ROMIFIDINA	MEDETOMIDINA
N	80	61
Machos	36	36
Hembras	44	25
Edad	3.4 ± 3.1	4.2 ± 3.9
Peso	20.5 ± 11.5	19.1 ± 9.4
ASA I	49	28
ASA II	21	22
ASA III	10	11
% Ag. I	7.3 ± 3.1	6.6 ± 1.6
% Ag. E	7.0 ± 1.0	6.5 ± 1.6

Tabla 4. Variables cardiovasculares según el periodo anestésico.

t	FC	PAM	PAS	PAD	SpO ₂
Basal	116 ± 28	109 ± 21	135 ± 28	91 ± 19	
Sedación	60 ± 31*	122 ± 32	140 ± 34	105 ± 28	
5	106 ± 25*	99 ± 24	125 ± 26	83 ± 24	98 ± 3
10	108 ± 21*	92 ± 22*	120 ± 24*	73 ± 22*	98 ± 3
15	105 ± 19*	90 ± 23*	119 ± 25*	72 ± 22*	97 ± 3
20	102 ± 20*	90 ± 22*	117 ± 24*	73 ± 23*	98 ± 2
25	102 ± 19*	88 ± 22*	116 ± 22*	72 ± 22*	97 ± 2
30	102 ± 19*	87 ± 23*	113 ± 22*	70 ± 22*	97 ± 2
35	101 ± 20*	88 ± 24*	116 ± 24*	71 ± 23*	97 ± 2
40	102 ± 20*	88 ± 23*	114 ± 25*	71 ± 21*	97 ± 2
45	104 ± 18	85 ± 22*	110 ± 24*	69 ± 21*	97 ± 2
50	102 ± 20	86 ± 24*	112 ± 27*	69 ± 23*	97 ± 3
55	104 ± 17	84 ± 24*	111 ± 26*	67 ± 21*	97 ± 3
60	105 ± 17	87 ± 24*	111 ± 26*	70 ± 21*	97 ± 3
65	106 ± 18	89 ± 24*	113 ± 29*	71 ± 22*	97 ± 2
70	106 ± 16	88 ± 24*	112 ± 27*	70 ± 22*	97 ± 3

* Presentan diferencias significativas respecto a los valores basales.

Tabla 5. Variables respiratorias según el periodo anestésico.

t	FR	T ^a	EtCO ₂	Ag. I	Ag. E	VT	VM
Basal	31 ± 11	38.6 ± 0.5					
Sedación	21 ± 11	38.8 ± 0.5					
5	13 ± 9*	38.6 ± 0.7	44 ± 5	8.9 ± 1.2	7.9 ± 1.1	164 ± 98	1.6 ± 0.9
10	12 ± 8*	38.6 ± 0.7	45 ± 6	7.8 ± 1.3	7.2 ± 1.3	205 ± 122	1.9 ± 1.0
15	14 ± 9*	38.6 ± 0.7	44 ± 5	7.2 ± 1.4	6.9 ± 1.3	213 ± 123	2.3 ± 1.3
20	16 ± 9*	38.4 ± 0.8	43 ± 5	7.1 ± 1.1	6.8 ± 1.0	206 ± 123	2.5 ± 1.3
25	19 ± 11*	38.3 ± 0.8	42 ± 6	6.9 ± 1.1	6.7 ± 1.0	197 ± 113	2.7 ± 1.4
30	18 ± 11*	38.3 ± 0.8	41 ± 6	6.9 ± 1.1	6.8 ± 1.0	192 ± 108	2.9 ± 1.5
35	20 ± 12*	38.0 ± 0.9	41 ± 6	6.8 ± 1.4	6.9 ± 1.0	120 ± 110	2.8 ± 1.5
40	20 ± 12*	37.9 ± 0.9*	41 ± 5	7.0 ± 1.1	6.9 ± 1.0	195 ± 117	3 ± 1.6
45	22 ± 13*	37.8 ± 0.9*	40 ± 6	7.0 ± 1.2	7.0 ± 1.0	200 ± 109	3.3 ± 1.7
50	21 ± 11*	37.7 ± 1.0*	40 ± 6	7.1 ± 1.3	7.1 ± 1.1	207 ± 117	3.3 ± 1.7
55	23 ± 12	37.5 ± 1.0*	40 ± 7	7.3 ± 1.3	7.1 ± 1.2	185 ± 106	3.3 ± 1.9
60	23 ± 13	37.4 ± 0.9*	39 ± 5	7.1 ± 1.3	7.0 ± 1.2	181 ± 104	3.4 ± 1.7
65	22 ± 11	37.4 ± 0.9*	39 ± 4	7.1 ± 1.3	7.0 ± 1.3	191 ± 106	3.7 ± 2.0
70	23 ± 13	37.3 ± 1.0*	39 ± 6	7.3 ± 1.5	7.2 ± 1.4	187 ± 112	3.4 ± 1.9

* Existen diferencias significativas respecto a los valores basales.

Tabla 6. Comparación por ASA y periodo anestésico.

Variable	t	ASA I	ASA II	ASA III
FC	Basal	115 ± 30	117 ± 23	119 ± 31
	Sedación	61 ± 32	60 ± 30	61 ± 32
	Anestesia	104 ± 18 ^A	107 ± 19 ^A	96 ± 18 ^B
FR	Basal	30 ± 11	34 ± 14	29 ± 7
	Sedación	19 ± 11	23 ± 12	26 ± 11
	Anestesia	17 ± 10 ^A	18 ± 10 ^B	26 ± 14 ^C
T ^a	Basal	38.6 ± 0.4	38.7 ± 0.5	38.8 ± 0.7
	Sedación	38.8 ± 0.4	38.8 ± 0.6	38.7 ± 0.8
	Anestesia	38.2 ± 1.6 ^A	37.9 ± 1.0 ^B	37.4 ± 1.2 ^C
PAM	Basal	108 ± 18	110 ± 23	113 ± 31
	Sedación	128 ± 27	113 ± 33	118 ± 42
	Anestesia	90 ± 22 ^A	94 ± 24 ^A	76 ± 18 ^B
PAS	Basal	134 ± 27	140 ± 31	122 ± 29
	Sedación	146 ± 30	132 ± 36	132 ± 40
	Anestesia	118 ± 23 ^A	121 ± 26 ^A	98 ± 21 ^B
PAD	Basal	88 ± 17	93 ± 19	95 ± 26
	Sedación	109 ± 24	99 ± 28	103 ± 41
	Anestesia	72 ± 22 ^A	75 ± 23 ^A	60 ± 16 ^B
SpO ₂		96 ± 2	97 ± 2	96 ± 4
EtCO ₂		44 ± 7	41 ± 7	38 ± 6
Ag. I	Anestesia	6.8 ± 1.5	7.4 ± 1.0	7.3 ± 1.2
Ag. E		6.6 ± 1.6	7.1 ± 0.8	7.2 ± 1.0
VT		228 ± 116	212 ± 105	89 ± 58
VM		3.2 ± 1.8	3.0 ± 1.5	1.8 ± 1.4

(A;B;C). Los valores medios con letra diferente presentan diferencias estadísticas.

Tabla 7. Descripción comparativa por sedante.

Variable	t	Romifidina	Medetomidina
FC	Basal	116 ± 28	117 ± 28
	Sedación	60 ± 32	59 ± 13
	Anestesia	103 ± 19	106 ± 20
FR	Basal	30 ± 12	32 ± 10
	Sedación	21 ± 11	21 ± 13
	Anestesia	18 ± 12	18 ± 10
T ^a	Basal	38.5 ± 0.4	38.8 ± 0.6
	Sedación	38.7 ± 0.5	38.9 ± 0.6
	Anestesia	37.9 ± 1.1	38.2 ± 1.6
PAM	Basal	106 ± 19	113 ± 22
	Sedación	121 ± 33	124 ± 30
	Anestesia	85 ± 24	96 ± 20 *
PAS	Basal	135 ± 28	134 ± 30
	Sedación	138 ± 36	142 ± 32
	Anestesia	112 ± 27	124 ± 20 *
PAD	Basal	88 ± 17	95 ± 20
	Sedación	104 ± 29	107 ± 27
	Anestesia	68 ± 22	78 ± 21*
SpO ₂		96 ± 3	96 ± 2
EtCO ₂		43 ± 7	41 ± 7
Ag. I	Anestesia	7.3 ± 3.1*	6.6 ± 1.6
Ag. E		7.0 ± 1.0*	6.5 ± 1.6
VT		200 ± 121	201 ± 107
VM		2.7 ± 1.9	2.9 ± 1.4

* = Muestran diferencias significativas respecto al otro sedante.

Tabla 8. Tiempos de recuperación.

Tabla 8_a. Tiempos de recuperación globales.

t	Global
T. anestesia	54.6 ± 31.7
T. extubación	4.6 ± 4.0
T. esternal	3.1 ± 2.8
T. en pie	3.1 ± 2.6

Tabla 8_b. Según el riesgo anestésico.

t	ASA I	ASA II	ASA III
T. anestesia	50.5 ± 34.8	58.3 ± 25.8	63.5 ± 30
T. extubación	5.1 ± 3.9 ^A	3.4 ± 2.2 ^A	5.4 ± 6.8 ^B
T. esternal	2.7 ± 2.8 ^B	3.6 ± 2.9 ^A	3.4 ± 2.8 ^A
T. en pie	2.5 ± 3.0	3.6 ± 4.5	4.4 ± 4.1

(Los valores medios con letra diferente presentan diferencias estadísticas)

Tabla 8_c. Según el sedante empleado

t	Romifidina	Medetomidina
T. anestesia	54.0 ± 33.5	55.4 ± 29.5
T. extubación	5.0 ± 4.0	4.0 ± 3.9
T. esternal	3.5 ± 3.1	2.5 ± 2.2
T. en pie	3.0 ± 4	3.1 ± 3.2

Tabla 9. Complicaciones.

	N	%
Apnea	21	14 %
Vómito	26	17.3 %
Muerte	0	0 %

A. Estudio general

El estudio estadístico revela que existen diferencias en los resultados cuando comparamos los valores durante la anestesia con desflurano respecto a los valores en sedación y basales. Así, la frecuencia cardíaca (FC) desciende respecto a la basal, durante la sedación y de forma significativa durante los minutos 5 al 40 de la anestesia. Igualmente disminuyen de forma significativa, la frecuencia respiratoria (FR) entre los minutos 5 y 50; la temperatura corporal (T^a) del minuto 40 al 70 de anestesia y las presiones arteriales (PAM, PAS, PAD) desde el minuto 10 al 70 de anestesia.

El resto de variables observadas, saturación de O_2 en sangre arterial (SpO_2), fracción espirada de CO_2 ($Et CO_2$), volumen tidal (VT) y volumen minuto (VM), se mantienen dentro de los rangos fisiológicos normales.

Respecto al porcentaje de desflurano inspirado y espirado (Ag. I y Ag. E), se aprecian diferencias entre los valores antes del minuto 15 de anestesia, mucho más elevados, y desde el minuto 15 al 70 de anestesia.

	< 15 minutos	Minutos 15 al 70
Ag. I	8.3 ± 1.4	7.0 ± 1.3
Ag. E	7.5 ± 1.3	6.9 ± 1.3

No se encuentran diferencias significativas entre los lotes Romifidina y Medetomidina, salvo en los casos de las presiones arteriales (PAM, PAS y PAD) superiores en el lote Medetomidina, y las fracciones inspiradas y espiradas de desflurano (Ag. I/E), superiores en el lote Romifidina.

Por otra parte, la frecuencia cardíaca (FC) y las presiones arteriales media, sistólica y diastólica (PAM; PAS; PAD), son similares en los lotes ASA I y II, y superiores a su vez a los del lote ASA III. La frecuencia respiratoria (FR) es mayor en el lote ASA III que en el ASA II y éste a su vez que el ASA I. En cuanto a la temperatura corporal (T^a), ésta es menor en el lote ASA III que en el ASA II, y éstas a su vez menores que en el lote ASA I.

Sin embargo, no se observan diferencias significativas en cuanto a la saturación de O_2 en sangre arterial (SpO_2), la fracción final de CO_2 espirado ($EtCO_2$), volumen minuto y tidal (VM y VT) o el porcentaje de desflurano necesario para mantener la anestesia (Ag. I / Ag. E).

Discusión

El desflorano está sometido en anestesiología veterinaria a una intensa investigación clínica; los estudios con este agente y la experiencia en pacientes de diferente riesgo anestésico permiten afirmar que es un agente con un amplio margen de seguridad, ofreciendo un fácil control del plano anestésico así como rápidas inducciones y recuperaciones rápidas, completas y suaves (Eger, 1992; Smiley, 1992; White, 1992; Brown y Frink, 1993; Whitton y col., 1993; Jones y Nay, 1994; Hammond y col., 1994; Biebuyck y Eger, 1994; Conzen y Peter, 1995; Olsson, 1995; McMurphy y Hodgson, 1996; Clarke, 1999; Gómez-Villamandos y col., 1999 a; Gómez-Villamandos y col., 1999 c).

Por tanto, procederemos a la interpretación de los resultados de las principales variables estudiadas, así como a la comparación de dichos resultados con los obtenidos por diferentes autores.

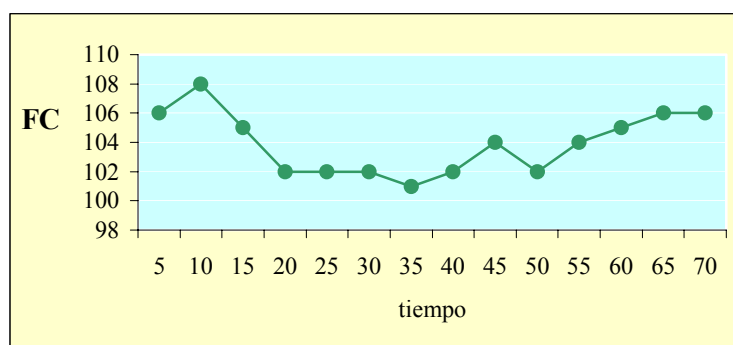
I. Parámetros cardiovasculares

El desflorano presenta unos efectos cardiovasculares similares a los que muestran los agentes inhalatorios más antiguos (Eger, 1994). Como todos los agentes inhalatorios que se emplean en la actualidad, induce depresión cardiovascular dependiente de la dosis, debido a su efecto inotrópico negativo y a la acción vasodilatadora periférica que provocan (Gómez-Villamandos y col., 1999 a). Inducen un descenso dosis-dependiente de las presiones arteriales, produciendo igualmente vasodilatación sistémica y un descenso de la resistencia

vascular. Estos cambios vasculares han sido paralelamente asociados a un descenso del gasto cardíaco (Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col., 1999 c).

Para Weiskopf (1995 a), la frecuencia cardíaca permanece invariable a bajas dosis (menores o iguales a 1 MAC), pero aumenta a concentraciones más altas. Diversos trabajos coinciden en la existencia de un incremento de la frecuencia cardíaca durante la anestesia con desflurano en diferentes especies animales, sin embargo, indican que este incremento no está relacionado con la dosis (Weiskopf y col., 1988; Merin y col., 1991; Pagel y col., 1991 a; Lutz y col., 1990; Whitton y col., 1993; Clarke y col., 1996c; Lowe y col., 1996).

Sin embargo, en nuestro estudio, al igual que Hettrick y col., (1996), hemos observado un descenso de la frecuencia cardíaca durante la anestesia con desflurano y de forma significativa entre los minutos 5 y 40 de anestesia. No se han observado diferencias en esta variable entre los animales sedados con romifidina o medetomidina, pero sí existen diferencias según el riesgo anestésico. Los animales clasificados como ASA III mostraron una frecuencia cardíaca estadísticamente inferior a los que incluidos en los lotes ASA I y ASA II. Es lógico pensar que los animales incluidos en el lote ASA III, pacientes con enfermedad sistémica moderada-grave, con cierto deterioro de sus funciones, sean más susceptibles a los efectos de los anestésicos o cualquier otro fármaco que los de los lotes ASA I y II (pacientes sanos y pacientes con enfermedad sistémica leve, respectivamente).

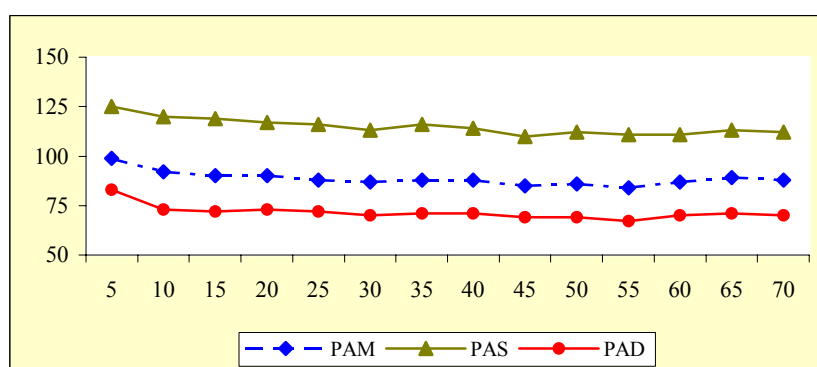


Gráfica 1: Evolución de la FC global en el tiempo.

No se presentaron períodos de taquicardia durante la anestesia, debido a que este anestésico inhalatorio no sensibiliza al corazón frente a las arritmias inducidas por catecolaminas (Hayashi y col., 1988; Weiskopf y col., 1989; Rampil y col., 1991 a; Hikasa y col., 1996; Koblin, 1998; Clarke, 1999). Tampoco altera los tiempos de conducción atrioventricular y el sistema de conducción cardíaco se mantiene estable durante la anestesia lo que contribuye a la estabilidad del ritmo cardíaco. Este hecho ha sido constatado también

en la inducción anestésica con mascarilla, sin premedicar a los pacientes (Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col., 1998 a; Johnson y col., 1998 a; Gómez-Villamandos y col., 1999 a; Gómez-Villamandos y col., 1999 c)

Se observó una caída de las presiones arteriales durante la anestesia, de forma significativa desde el minuto 10 al 70. Este descenso de la presión, dependiente de la dosis que afecta tanto a la presión arterial media, como diastólica y sistólica, ha sido atribuido a la depresión de la contractilidad miocárdica (Weiskopf y col., 1991 a y b; Pagel y col., 1993; Merin y col., 1991; Hettrick y col., 1996; Clarke, 1999) y a la alteración de las condiciones de la carga ventricular (Jones y col., 1990 b; Cahalan y col., 1991; Weiskopf y col., 1991 a y b; Merin y col., 1991) y a que disminuye también la resistencia vascular sistémica lo que contribuye al descenso de la presión arterial (Jones y col., 1990 b; Weiskopf y col., 1991 a y b; Weiskopf, 1995 a; Cahalan y col., 1991; Merin y col., 1991; Warltier y Pagel, 1992; Hartman y col., 1992; Whitton y col., 1993; Pavlin y Su, 1998).



Gráfica 2: Evolución de las presiones arteriales globales en el tiempo.

Las presiones arteriales medias fueron, de media durante la anestesia, de 82,3 mm Hg; por riesgo anestésico, de 90 ± 22 , 94 ± 24 , 76 ± 18 , en ASA I, ASA II y ASA III, respectivamente; y por sedante, con medetomidina 96 ± 20 y con romifidina 85 ± 24 . Las presiones arteriales de los pacientes ASA III fueron estadísticamente inferiores a las de los pacientes ASA I y II que se mostraron estadísticamente iguales, lo que indica una mayor depresión cardiovascular en el primer grupo. Las presiones arteriales, media, sistólica y diastólica, son superiores en el lote Medetomidina que en el lote Romifidina. Esto puede explicarse por el descenso de la presión arterial, de más del 50% con respecto a los valores previos a la sedación, observado a veces en perros tras la administración intravenosa de romifidina (Hollingworth, 1992; England et al., 1996; England et al., 1997; Rodríguez Pereira, 1997; Redondo et al., 1998b). También se observa que el porcentaje de desflurano

inspirado (Ag. I) y espirado (Ag. E) es más alto cuando se empleó romifidina como sedante que con medetomidina. Este hecho puede representar un plano anestésico más profundo, y por tanto, una mayor depresión cardiovascular y respiratoria, lo cual sería consecuente con las presiones arteriales más bajas observadas con el uso de romifidina.

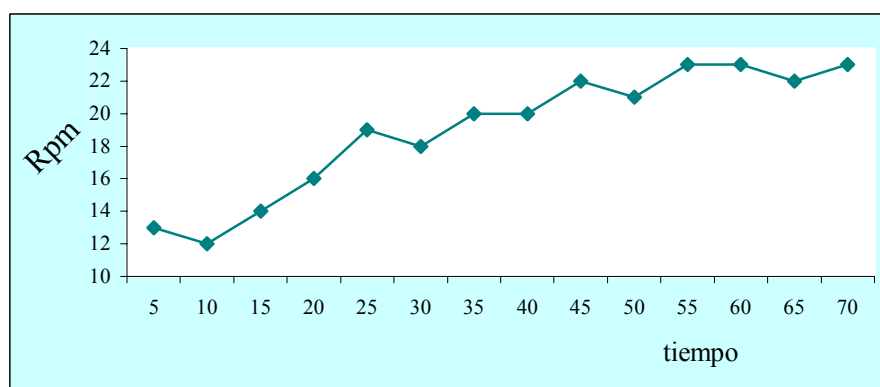
Estas variables son similares en los lotes ASA I y II, y superiores a su vez a los del lote ASA III, animales más deprimidos.

Los valores registrados en estas variables son superiores a los observados por Clarke y col. (1996 c), Pagel y col. (1991 a) o Lutz y col. (1990) en sus trabajos. Este hecho puede deberse al empleo de diferentes métodos de recogida de valores o a la administración de otros fármacos antes o durante el periodo de estudio.

Por tanto, la depresión cardíaca inducida por el desflurano se considera clínicamente aceptable en el perro, gato y caballo (Clarke y col., 1996 c; Clarke y col., 1996 a; McMurphy y Hodgson, 1996; Gómez-Villamandos y col., 1998 a).

II. *Parámetros respiratorios*

Todos los anestésicos inhalatorios inducen una depresión respiratoria dosis-dependiente (Whitton y col., 1993; McMurphy y Hodgson, 1994; Eger, 1994; Young y Apfelbaum, 1995; Conzen y Nuscheler, 1996; Clarke y col., 1996 c). Los pacientes deben ser monitorizados vigilando la oxigenación y la profundidad anestésica para prevenir situaciones de hipoventilación, hipercapnia, hipoxia y acidosis (Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col., 1998 a; Jonson y col., 1998 a; Gómez-Villamandos y col., 1999 a; Gómez-Villamandos y col., 1999 c).



Gráfica 3: Evolución de la FR en el tiempo.

En este trabajo la frecuencia respiratoria descendió significativamente respecto a los valores basales, entre los minutos 5 y 50 de anestesia. La frecuencia respiratoria media durante el mantenimiento anestésico con desflurano fue de 25,4 rpm. Esta variable no presentó diferencias significativas entre los lotes Romifidina y Medetomidina. Respecto al riesgo anestésico, hubo diferencias entre los lotes ASA I, II y III respecto a los niveles basales y en sedación. Este descenso fue más acusado en el lote ASA I, seguido del ASA II y por último, del ASA III, que presentó los valores más elevados.

El incremento relacionado con la dosis de la P_aCO_2 observado en humanos, perros y cerdos ha sido atribuido a descenso del volumen tidal y al incremento del espacio muerto (Lockhart y col., 1991; Eger, 1993). Clarke y col. (1996 c) observaron que la tensión de dióxido de carbono de los perros anestesiados con desflurano a concentraciones de 10,3 % y 12,9 % permanecía invariable, pero que ésta aumentaba a 15,5% sugiriendo un grado de depresión respiratoria más marcado. Algunos autores consideran la P_aCO_2 del desflurano similar al isoflurano pero mayor que para el halotano y sevoflurano (Grandy y col., 1989; McMurphy y Hodgson, 1996).

Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la fracción final de CO_2 espirado ($EtCO_2$), saturación de O_2 en sangre arterial (SpO_2), volumen minuto y tidal (VM y VT) entre los lotes estudiados. Además, estas variables se mantuvieron siempre dentro de los rangos fisiológicos normales. Datos que coinciden con los observados por Gómez-Villamandos y col. (1999 a).

Así, la depresión respiratoria producida por el desflurano puede equipararse, globalmente, a la inducida por el halotano, isoflurano y sevoflurano (Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col. 1999 a).

III. Porcentaje de Desflurano

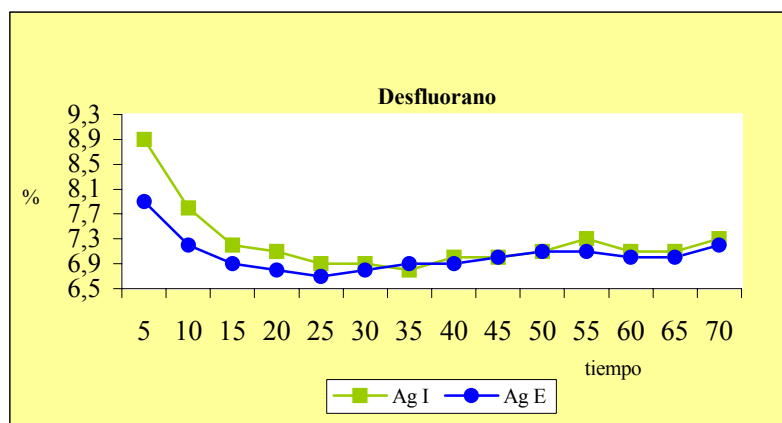
La fluoración en lugar de la cloración produce un compuesto más resistente al ataque enzimático, pero a la vez le resta potencia, describiéndose como menos potente que el sevoflurano, isoflurano o halotano, e incrementándose también la MAC del desflurano (Brown y Frink, 1993; Gómez Villamandos y col., 1998 a).

De todos los anestésicos inhalatorios empleados hoy día, el desflurano presenta el valor de MAC más elevado, seguido del sevoflurano, isoflurano y halotano. Así, la MAC del desflurano en el perro es de 7,2 (Doorley y col., 1988) aunque Hammond y col. (1994) lo elevan hasta el 10,3%.

La premedicación anestésica con sedantes con o sin analgésicos reducirán el porcentaje requerido de agente tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico. Los agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, como romifidina y medetomidina, disminuyen la MAC del desflurano (Hammond y col., 1994; Jones y Nay, 1994). Así mismo, el empleo de anestésicos parenterales en la inducción anestésica, como el propofol, también reducirá la dosis necesaria de anestésico inhalado para mantener el plano anestésico (Gómez-Villamandos y col., 2001). Aunque los movimientos acompañados de jadeos observados por Clarke y col. (1996 c) en perros a concentraciones próximas al MAC de desflurano, pueden interferir con la cirugía y por consiguiente, ser preferible el uso de planos más profundos de anestesia o la ventilación artificial.

Mínutos de anestesia	5-15	15-70
Ag. I	8.3 \pm 1.4	7.0 \pm 1.3
Ag. E	7.5 \pm 1.3	6.9 \pm 1.3

Durante la anestesia hemos apreciado diferencias en el porcentaje de desflurano inspirado y espirado (Ag. I y Ag. E), entre los valores antes del minuto 15 de anestesia, mucho más elevados, y desde el minuto 15 al 70 de anestesia. Estos datos coinciden con la necesidad de mayores concentraciones al inicio de la anestesia, con el fin de alcanzar un plano anestésico adecuado para realizar de la intervención quirúrgica.



Gráfica 4: Evolución del % de vaporización de desflurano en el tiempo.

Las fracciones inspiradas y espiradas de desflurano (Ag. I/E) fueron significativamente superiores en el lote Romifidina, pero no se encontraron diferencias por riesgo anestésico. Sin embargo, globalmente no se observan diferencias significativas en cuanto al porcentaje de vaporización de desflurano necesario para mantener la anestesia (Ag. I / Ag. E).

El porcentaje medio de vaporización de desflurano durante la anestesia fue de 6,9 %. Este valor es ligeramente inferior al MAC en el perro, y probablemente se debe al empleo de los sedantes α_2 agonistas y el propofol que reducen la dosis de este anestésico inhalatorio necesaria para mantener la anestesia (Quasha y col., 1980; Eger y col., 1988; Weiskopf y col., 1989; Laster y col., 1993; Hammond y col., 1994; Jones y Nay, 1994; Muir y col., 1997; Gómez-Villamandos y col., 2001 c).

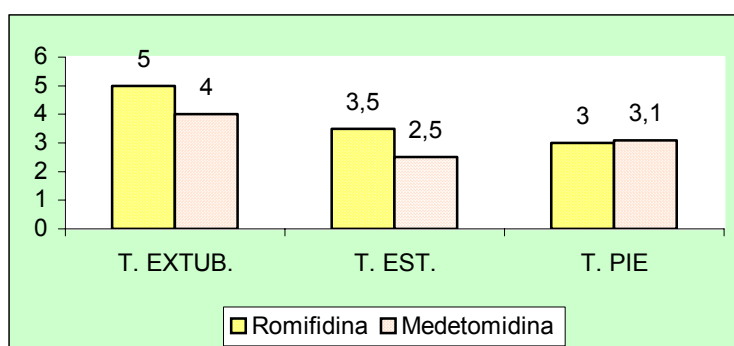
IV. Recuperación

La absorción y eliminación del desflurano es más rápida que la del sevoflurano, isoflurano y halotano (Yasuda y col., 1989; Yasuda y col., 1991 a y b; Biebuyck y Eger, 1994; Muir y col., 1997; Clarke, 1999; Behne y col., 1999). La eliminación del desflurano es aproximadamente de 2 a 2,5 veces más rápida que la del isoflurano en las 2 primeras horas después de suspender la anestesia. Por tanto, el despertar de la anestesia es más rápido con este agente que con isoflurano, halotano o sevoflurano (Gómez Villamandos y col., 1999 a; Gómez Villamandos y col., 2001 a).

La recuperación de las funciones cognitiva y psicomotriz se alcanza antes con este agente que con el halotano e isoflurano (Ghouri y col., 1991; Tsai y col., 1992; Patel y Goa, 1995; Gómez-Villamandos y col., 1999 a) pero es similar a la del sevoflurano (Chen y col.,

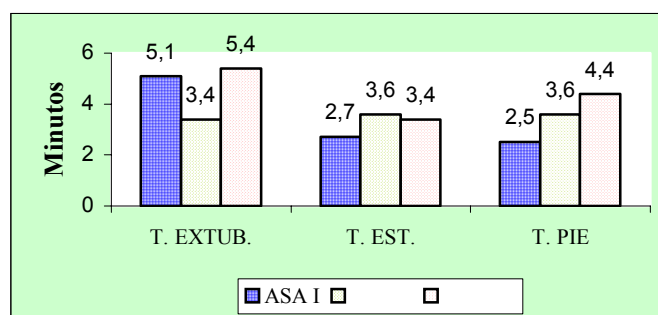
2001). También se presentaba menos delirio (0% vs 44%) y temblores(12,5% vs 56%,) que con isoflurano (Ghoury y col., 1991). También se ha observado con desflurano y sevoflurano en pediatría, una mayor inquietud y agitación al despertar que con el halotano, quizás debido a la percepción más temprana del dolor (Naito y col., 1991; Davis y col., 1994).

Aunque la eliminación anestésica del desflurano es la más rápida de este grupo de halogenados, sin embargo, algunos autores consideran que la recuperación de la función cognitiva es más rápida en los pacientes anestesiados con remifentanilo-propofol (Larsen y col., 2000) que en los que reciben remifentanilo y desflurano, 60 minutos después de finalizada la intervención.



Gráfica 5: Tiempos de recuperación según el sedante utilizado.

Tanto las constantes cardiorrespiratorias como los tiempos de recuperación de estos dos sedantes se comportan de manera similar quizás porque pertenecen al mismo grupo farmacológico.



Gráfica 6: Tiempos de recuperación según el riesgo anestésico.

En cuanto a los tiempos de recuperación, el tiempo de extubación en los lotes ASA I y II son similares, e inferiores a los del lote III, por ser estos últimos animales de mayor gravedad. El tiempo de decúbito esternal sigue siendo superior en el lote ASA III pero similar

al ASA II, siendo en el ASA I donde se alcanza más rápidamente esta posición. Estas diferencias pueden deberse al tipo de cirugía realizado y a la gravedad del paciente.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en cuanto al tiempo total de anestesia, ni al tiempo en pie. El tiempo en pie, similar en los tres grupos, es debido probablemente a la rápida eliminación que sufre el desflorano en el organismo, por su baja solubilidad tanto en sangre como en tejidos, que permite una recuperación anestésica muy rápida y suave.

En general la recuperación anestésica fue tranquila y rápida, sin excitaciones.

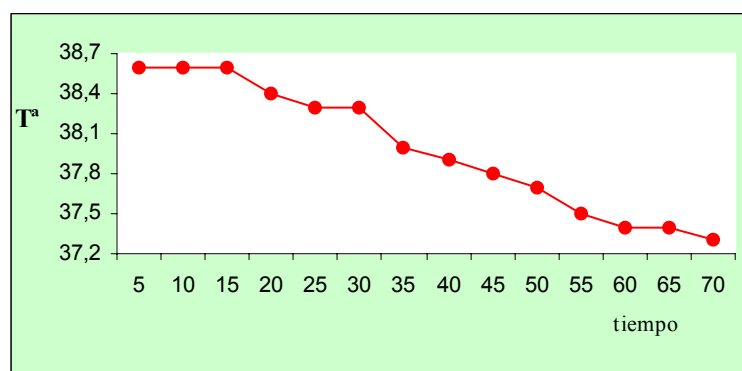
t	Global
T. anestesia	54.6 ± 31.7
T. extubación	4.6 ± 4.0
T. esternal	3.1 ± 2.8
T. en pie	3.1 ± 2.6

Tabla 8_a. Tiempos de recuperación globales.

V. Complicaciones

Hammond y col. (1994) en sus estudios sobre la MAC del desflorano, observaron gran variedad de efectos secundarios, tales como arritmias cardíacas, rigidez muscular y problemas en el mantenimiento de la normotermia, tanto hipotermias como hipertermias. En los estudios de Clarke y col. (1996 c) no se presentaron ninguno de estos efectos, salvo un episodio transitorio de arritmia cardíaca probablemente causado por la inyección de una solución indicadora fría. Estos problemas observados por Hammond y col. (1994) pueden ser resultado de la aplicación de estímulos dolorosos a animales anestesiados muy ligeramente. También Yasuda y col., (1991 c) informaron que en hombres anestesiados a múltiples bajos de la MAC de desflorano, la estimulación eléctrica del nervio cubital provocaba una marcada estimulación simpática que se bloqueaba cuando los niveles de anestesia alcanzaban 1,66 MAC. Sin embargo, la calidad de la anestesia con este agente parece ser excelente a parte de algunos movimientos asociados al dolor a las concentraciones finales de desflorano más bajas.

La hipotermia durante la anestesia general puede producirse como consecuencia de la disminución del metabolismo basal y de la actividad muscular, y del aumento de la pérdida de calor asociada a la depilación, la aplicación y evaporación de soluciones antisépticas, la exposición a superficies frías y la apertura de cavidades corporales que se producen durante la cirugía (Haskins, 1993). El desflurano altera el mecanismo de regulación de la temperatura y, además, provoca vasodilatación cutánea por su efecto sobre la resistencia vascular sistémica, lo que también predispone a una pérdida de calor (Jones y col., 1990 b).



Gráfica 7: Evolución de la Tª global en el tiempo

En nuestro estudio la temperatura corporal (T^a) disminuyó de forma progresiva y especialmente significativa del minuto 40 al 70 de anestesia, respecto a los valores basales. La temperatura media durante la anestesia fue de 38,1 °C y en ningún caso fue menor de 36°C. La temperatura en los diferentes grupos de riesgo anestésico no presentó diferencias respecto a los niveles basales, pero sí entre grupos. Así, la temperatura corporal fue menor en el lote ASA III que en el ASA II, y éstas a su vez menores que en el lote ASA I. Estas diferencias pueden explicarse por la gravedad de los casos y el tipo de intervención realizada. Sin embargo, no existe diferencias entre los lotes Medetomidina y Romifidina.

En este trabajo se presentó apnea en 21 de los 150 casos, una prevalencia del 14%. Si bien creemos que más que una complicación por la sobredosificación de desflurano, ésta se debe bien al empleo de propofol, ya que varios autores señalan la aparición de periodos de apnea en sus trabajos (Hall y Chambers, 1987; Goodman y col., 1987; Morgan y Legge, 1989; Funkquist y Peterson, 1991; Robertson y col., 1992; Smith y col., 1993; Cullen y Reynoldson, 1994; Redondo y col., 1998 a; Gómez-Villamandos y col., 2001 b). Watkins y col. (1987) aconsejaron administrar el propofol lentamente hasta obtener el efecto deseado para reducir o

eliminar la apnea o la hipoventilación; O bien como consecuencia de la aparición de un reflejo vagal provocado por la estimulación de la sonda endotraqueal en la zona de la laringe.

En 26 animales se presentaron vómitos. El vómito puede presentarse tras la sedación, los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos (romifidina y medetomidina) tienen también una considerable acción emética que, aunque puede ser indeseable cuando se utiliza como sedante o preanestésico, se ha aprovechado también en la clínica (Brander y col., 1991); o bien en la recuperación anestésica ya que es una secuela común tras la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas tanto al anestésico inhalatorio como a otros agentes administrados intra- y post-operatoriamente y a la propia respuesta del paciente a la cirugía. Matute y col., (2001 b) consideran que la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios es relativamente baja.

No se produjo ninguna muerte en este estudio. Se sabe que la depresión cardiovascular y respiratoria puede llegar a ser severa si el plano anestésico mantenido es muy profundo, sin embargo, a planos normales las variaciones no reportan generalmente repercusión clínica relevante. Ya que a pesar de los efectos depresores, todos los estudios realizados en veterinaria coinciden en que el desflurano es un agente que presenta un amplio margen de seguridad (Eger y col., 1987 a; Weiskopf y col., 1989 b; Smiley, 1992; Whitton y col., 1993; Pharmacia Iberia, 1994; Jones y Nay, 1994; Conzen y Peter, 1995; Olsson, 1995; Clarke y col., 1996 c; Gómez-Villamandos y col., 1999 c y Gómez-Villamandos y col., 1999 b).

Eger y col. (1987 a) observaron que el isoflurano y el desflurano indujeron apnea a concentraciones equivalentes, pero las concentraciones relativas a las que se producía toxicidad cardíaca específica eran más altas para el desflurano que para el isoflurano, lo que indica un mayor margen de seguridad. El desflurano resiste el metabolismo en ratas, perros y cerdos, sufriendo una biotransformación mínima o nula después de una exposición prolongada en estas especies. No tiene una interacción importante con compuestos usados frecuentemente en la práctica veterinaria. Presenta una estabilidad equivalente o superior a la del isoflurano en el sistema hepático, renal y pulmonar en tejidos de rata activados por enzimas. Esto indica un bajo potencial de toxicidad y un perfil de seguridad al menos equivalente al del isoflurano (Pharmacia Iberia, 1994). Además, su mínimo metabolismo, baja solubilidad en sangre y tejidos junto con su rápida eliminación pulmonar permiten una rápida recuperación en caso de sobredosificación.

Conclusiones

I. La concentración media de desflurano necesaria para mantener la anestesia en perros sedados con α -2 agonistas e inducidos con propofol es de 6,9 %.

II. La romifidina, al igual que la medetomidina, reduce el porcentaje de desflurano requerido en el mantenimiento anestésico.

III. La romifidina a las dosis empleadas en este estudio se muestra equipotente a la medetomidina, mostrando ambos lotes similitud en las variables estudiadas durante el mantenimiento anestésico con desflurano.

IV. El desflurano no presenta incompatibilidades con el resto de fármacos sedantes, anestésicos y analgésicos empleados en el presente estudio.

V. El desflurano permite un fácil y rápido control de la profundidad anestésica, presentando una estabilidad cardiorrespiratoria y una recuperación rápida y suave.

VI. Los resultados del presente estudio constatan la validez clínica del desflurano en la anestesia inhalatoria del perro.

Resumen

El objetivo de este trabajo es comprobar la validez del desflurano como agente anestésico inhalatorio en la anestesia general en el perro. Para esto, se han estudiado diferentes parámetros cardiorrespiratorios antes y durante la anestesia (hasta el minuto 70) de 150 animales sometidos a anestesia inhalatoria con este agente para la realización de diversos procedimientos quirúrgicos o diagnósticos. Los animales fueron premedicados con atropina (10 µg/kg IM) y según el sedante empleado se dividieron en dos grupos, el lote Medetomidina (N=61)(10 µg/kg) y el lote Romifidina (N=80)(40 µg/kg). La inducción anestésica fue realizada con propofol (2 mg/kg) vía intravenosa, salvo en 9 casos donde ésta se indujo directamente con desflurano mediante mascarilla. El mantenimiento se realizó con desflurano vehiculado en O₂.

Las variables cardiorrespiratorias, la temperatura, la saturación de hemoglobina en sangre periférica, la fracción final espirada de CO₂, los volúmenes tidal y minuto, los tiempos de recuperación y el porcentaje de desflurano necesario para mantener la anestesia fueron los parámetros estudiados global y parcialmente según el sedante utilizado y el riesgo anestésico (ASA) del paciente. Hemos observado un descenso significativo de la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la temperatura y las presiones arteriales durante la anestesia con desflurano respecto a los valores basales y en sedación. Las presiones arteriales fueron más altas en el lote Medetomidina mientras que el porcentaje de desflurano necesario para mantener la anestesia fue mayor en el lote Romifidina. El lote ASA III presentó los valores más bajos en la frecuencia cardiaca, temperatura y presiones arteriales, el tiempo de

extubación fue también mayor que en los lotes ASA II y ASA I, siendo en este último donde se presentó el menor tiempo de decúbito esternal.

Así mismo, no se vieron diferencias significativas respecto a la saturación de oxígeno en sangre arterial, la fracción final espirada de CO₂, y los volúmenes tidal y minuto, los cuales se mantuvieron siempre dentro de los rangos fisiológicos en todos los grupos estudiados.

A la vista de los resultados se considera que el mantenimiento anestésico con desflorano en perros premedicados con medetomidina o romifidina y atropina, e inducidos con propofol proporciona una alternativa válida y segura en la anestesia general del perro.

Summary

Summary

This study tries to prove the validity of desflurane like a volatile anaesthetic agent for maintenance of the anaesthesia in the dog. Some different cardiopulmonary parameters were studied before and during the anaesthesia (until the minute 70) of 150 patients who were anaesthetized for various surgical or diagnostical procedures. The animals were premedicated with atropine (10 µg/kg) and according to the sedative employee, they were classified in two groups, Medetomidine (N=61) group (10 µg/kg) and Romifidine (N=80) group (40 µg/kg). The induction of anaesthesia was carried out with propofol (2mg/kg) via intravenous, except for 10 cases where it was induced directly with desflurane by mask. The anaesthesia was maintained with inhaled desflurane mixed with O₂ and CO₂.

Cardiopulmonary variables, temperature, hemoglobin saturation in arterial blood, end tidal arterial CO₂ levels, tidal and minute volumes, percentage of desflurane necessary to maintain the anaesthesia and rate of recovery were the parameters studied globally and partially according to the sedative one used and the anaesthetic risk (ASA) of the patient.

We observed a significant decrease of heart rate, respiratory rate, temperature and arterial pressures during the anaesthesia with desflurane regarding to basal values and sedation. Arterial pressures were higher in Medetomidine group than Romifidine group, while the percentage of desflurane necessary to maintain the anaesthetic was higher in Romifidine group. ASA III group presented the lowest values in the heart rate, temperature and arterial pressures, time to extubation was also higher than ASA II and ASA I groups. This last one presented the smallest time of sternal recumbency.

Likewise, significant differences were not observed in relation to the oxygen saturation in arterial blood, end tidal arterial carbon dioxide levels and the volumes tidal and minute which always stayed inside the physiologic ranges in all the studied group.

In view of the results it is considered that the anaesthetic maintenance with desflurane in dogs premedicated with atropine and medetomidine or romifidine, and carried out with propofol it provides a valid and sure alternative in the general anaesthesia in the dogs.

Agradecimientos

A los profesores Drs. D. Rafael J. Gómez Villamandos y D. José M^a Santisteban Valenzuela, por la orientación, colaboración y ayuda prestada en la realización de esta tesis.

A los profesores del Departamento de Medicina y Cirugía por el apoyo y los conocimientos que me han transmitido. A los Alumnos Colaboradores de Patología quirúrgica, a los Alumnos Honorarios y Becarios del Departamento de Medicina y Cirugía, y al personal no docente, especialmente a Antonia y Salvador, por su colaboración en el desarrollo y realización de la fase experimental de esta tesis.

A mis amigas del colegio, Julia M., Carmen Pilar, M.^a Ángeles y Ángeles; a mis compañeras de piso; a mis amigos y compañeros de la “Vieja” Facultad, especialmente a Ana, Silvia, Virginia, Belén, Paco, Clarisa, Andrés, Chari, Raúl, Pedro, Alberto, Carmen, Quico, Caridad, Charo...

A Francisco José Medina Gómez por su amistad, apoyo y consejos.

A mi hermano Diego y a mi cuñado Jorge por ayudarme a resolver los problemas informáticos que surgieron al realizar esta tesis. A mi hermana, y mejor amiga, M.^a Josefa. Y a toda mi familia, por su apoyo y paciencia.

A mi gato “Pilu” que me acompañó durante esas interminables horas delante del ordenador escribiendo esta tesis.

A los propietarios, y sus mascotas, por su confianza y colaboración en el ejercicio de nuestra profesión.

Bibliografía

Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha-2 adrenergic agonista. A review of its pharmacological characteristics. *Drug of Future* 1993; 18: 49-56.

Aghajanian GK y VanderMaeler CP. Alpha-2 adrenoceptor mediated hyperpolarization of focus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science* 1982; 215(4538): 1394-1396.

Ahlquist RP. A study of adrenotropic hormones. *Am. J. Physiol.* 1948; 53: 586-600.

Altmayer P, Buch U, Buch HP. Propofol binding to human blood proteins. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(10):1053-1056.

Andrews J y Johnston R. The new Tec 6 desflurane vaporizer. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 1338-1341.

Andrews J, Johnston R, Kramer G. Consequences of misfiling contemporary vaporizers with desflurane. *Can. J. Anaesth* 1993; 40: 71-76.

Angel I y Langer SZ. Adrenergic-induced hyperglycaemia in anaesthetized rats: involvement of peripheral alpha-2 adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 154(2): 191-196.

Antognini JF y Berg K. Cardiovascular responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia are minimally affected by anesthetic action in the brain. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 843-848.

Antognini JF y Carstens F. Macroscopic sites of anesthetic action: brain versus spinal cord. *Toxicol Lett*, 1998; 100-101: 51-58.

Antognini JF y Kien ND. A method for preferencial delivery of volatile anesthetics to the in situ goat brain. *Anesthesiology* 1994; 80: 1148-1154.

Antognini JF y Kien ND. Potency (minimum alveolar anesthetic concentration) of isoflurane is independent of peripheral anesthetic effects. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 69-72.

Antognini JF y Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-1249.

Ashworth J y Smith I. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth. Analg* 1998; 87: 312.

Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK. Microbial growth and endotoxin production in the untravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(9):535-539.

Baden JM y Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. En: Miller R.D ed, *Anesthesia*. 4ª ed. New York: Churchill Livingstone. 1999: 147-173.

Baker MT, Chadam MV, Ronnenberg WC. Inhibitory effects of propofol on cytochrome P450 activities in rat hepatic microsomes. *Anesth. Analg.* 1993; 76(4): 817-821.

Barer GR y Shaw JW. Pulmonary vasodilator and vasoconstrictor actions of carbon dioxide. *J. Physiol.* 1971; 213: 633-645.

Barer GR, Howard P, McCurrie JR. The effects of carbon dioxide and changes in blood pH on pulmonary vascular resistance in cats. *Clin. Sci.* 1967; 32: 361-376.

Beaussier M, Paugam C, Deriaz H. Haemodynamic stability during hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44(9): 1154-1159.

Beckett GH y Hayes JD. Plasma glutathione-S-transferase measurements and liver disease in man. *Journal of Clinical and Biochemical Nutrition* 1987; 2: 1-24.

Bedforth NM, Hardman JG, Nathanson MH. Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison with sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2000; 91 (1): 152-155.

Behme M, Wilke HJ, Harder S. Clinical Pharmacokinetic of sevoflurane. *Clin. Pharmacokinet* 1999; 36(1): 13-26.

Benítez A, Santisteban JM, Domínguez J. Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación con alfa-agonistas en el perro. *Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria.* Lugo: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1996; 97.

Benjamin SB, Goodman ZD, Ishak KG. The morphologic spectrum of halothane induced hepatic injury. *Hepatology* 1985; 5: 1163-1171.

Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J. Pharm. Pharmacol.* 1989;41(11): 797-798.

Bergström K. cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog. *Acta Vet. Scand.* 1988; 29(1): 109-116.

Bernard C. Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Cours de Médecine du Collège de France. J.B. Bailliere, Paris, 1875.

Berthelsen S y Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci.* 1977; 21(5): 595-606.

Biebuyck JF y Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 17-31.

Black S, Mahla ME, Cucchiara RE. Monitorización neurológica en Anesthesia, Ed. Miller, Hartcourt-Brace, 1998; 1287-1312.

Blair E. Hypothermia. In: Soma LR (ed). *Textbook of Veterinary Anesthesia.* 1 edition. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1971; 555-579.

Bloor BC, Abdul-Rasool I, Temp J. The effects of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 65-70.

Bloor BC, Ward DS, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anaesthesiology* 1992; 77(6): 1134-1142.

Boban N, McCallum JB, Schedewie HK. Direct comparative effects of isoflurane and desflurane on sympathetic ganglionic transmission. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 127-134.

Boehringer Ingelheim. Descripción farmacológica de la romifidina. 1991.

Booth NH. Anestésicos por inhalación. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria.* Booth NH, McDonald LE (Eds). 1ª Edición. Vol. I. Zaragoza: Editorial Acribia S.A. 1988: 201-230.

Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Despland PA. Spontaneous excitatory movements during recovery from propofol anaesthesia in an infant: EEG evaluation. *Br. J. Anaesth.* 1993; 70(4):459-461.

Bosnjak ZJ, Seagarg JL, Wu A. The effects of halothane on sympathetic ganglionic transmission. *Anesthesiology* 1982; 57: 473-477.

Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ. *Veterinary Applied Phamacology & Therapeutics.* 5 edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991.

Branson KR y Gross ME. Propofol in veterinary medicine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994; 204(12):1888-1890.

Briggs LP, Clarke RSJ, Watkins J. An adverse reaction to the administration of disoprofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1982; 37(11):1099-1101.

Brown BR Jr y Frink EJ Jr. Biodegradation and organ toxicity of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6: 644-647.

Brown BR Jr y Sagalyn AN. Hepatic microsomal enzyme induction by inhalational anesthetics: Mechanism in the rat. *Anesthesiology* 1974; 40: 152-161.

Brown BR Jr. *Anaesthesia in Hepatic and Biliar Tract Disease.* Philadelphia: FA Davis Co., 1988; 81-82.

Brown B Jr. Hepatotoxicity and inhalation anesthetics: views in the era of isoflurane. *J. Clin. Anesth.* 1989; 1: 368-375.

Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth. Analg.* 1989; 69(1): 35-40.

Buck N, Devlin HB, Lunn J. *The Report of a Confidential Enquiry into Perioperative Deaths.* London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1988.

Bufalari A, Miller SM, Gionnoni C, Short CE. The use of propofol as an induction agent for halotane and isoflurane anesthesia in dogs. *J.A.A.H.A.* 1998; 34:84-91.

Bufalari A, Nilsson LE, Short CE. A comparative atudy of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *J. vet. Anaesth.* 1995; 22: 19-24.

Bufalari A, Short CE, Giannoni C. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha-2 adrenergic medication in a canine model. *Acta Vet. Scand.* 1996; 37(2):187-201.

Cahalan M, Weiskopf R, Eger EI II. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.* 1991; 73:157-174.

Caldwell J, Laster M, Magorian T. The neuromuscular effects of desflurane alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 412-418.

Caldwell JE. Desflurane clinical pharmacokinetic and -dynamics. *Clin. Pharmacokinet* 1994; 27(1): 6-18.

Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH. The extent of metabolism of inhaled anesthetic in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 201-205.

Cascorbi H, Blake D, Helrich M. Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32: 119-123.

Chambers JP. Induction of anaesthesia in dogs with alfentanil and propofol. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 1989; 16: 14-17.

Chelly JE, Rogers K, Hysing E.S. Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetic in chronically instrumented dogs: I. Verapamil and halothane. *Anesthesiology* 1986; 64: 560-567.

Chen TL, Ueng TH, Chen SH. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br. J. Anaesth.* 1995; 74(5): 558-562.

Christ DD, Kenna JG, Kammerer W. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognised by antibodies from patients with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988 b; 69: 833-838.

Christ DD, Satoh H, Kenna JG. Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross sensitisation between halothane and enflurane. *Drug Metabolism and Disposition* 1988 a; 16: 135-140.

Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br. J. Anaesth.* 1988; 60(1): 3-9.

Clarke KW y England GCW. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J. Small Anim. Pract.* 1989; 30: 343-348.

Clarke KW, Alibhai HI, Lee YH, Hammond RA. Cardiopulmonary effects of desflurane in the dog during spontaneous and artificial ventilation. *Research in Veterinary Science* 1996 c; 61: 82-86.

Clarke KW, England GCW, Goosens L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *J. Vet. Anaesth.* 1991; 18: 25-29.

Clarke KW, Song DY, Alibhai HIK. Cardiopulmonary effects of desflurane in ponies after induction of anaesthesia with xylazine and ketamine. *Veterinary Record* 1996 b; 139: 180-185.

Clarke KW, Song DY, Lee YH. Desflurane anaesthesia in horse: MAC following induction of anaesthesia with xylazine and ketamine. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1996 a; 23: 56-59.

Clarke KW. Desflurane and Sevoflurane: new volatile anesthetic agents. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice* 1999; (vol. 29), 3: 793-810.

Clough DP y Hatton R. Hypotensive and sedative effects of alpha-adrenoceptor agonist: relationship to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor potency. *Br. J. pharmacol.* 1981; 73(3): 595-604.

Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth. Analg.* 1987; 66(1): 64-70.

Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* 1992; 22(3):369-375.

Cockshott ID. Propofol (Diprivan) pharmacokinetics and metabolism- an overview. *Postgrad. Med. J.* 1985, 61(Suppl3): 45-50.

Concas A, Santoro G, Serra M. Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. *Brain Res.* 1991; 542(2):225-232.

Conzen P y Nuscheler M. New inhalational anesthetics [in German]. *Anaesthesist*. 1996; 45: 674-693.

Conzen P y Peter K. Inhalation anaesthesia at the extremes of age: Geriatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50(Suppl): S29.

Coriat P. Circulatory effects of desflurane. *Anaesthesia* 1995; 50 (S): 18.

Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha-2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. 1992; 76(6): 948-952.

Costela JL, Jiménez R, Calvo R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 1996; 40(6):741-745.

Cotard JP. La fibroscopie chez le chien et le chat. *Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las IV Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria*. Córdoba: Cajasur Publicaciones, 1995:189-96.

Cournand A, Motley HL, Werko L. Physiological studies of the effects of intermittent positive-pressure breathing on cardiac output in man. *Am. J. Vet. Res* 1948; 152: 162-174.

Cousins MJ y Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. *JAVA* 1973; 225: 1611.

Crystal GJ, Zhou X, Gurevicius J. Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 1103-1113.

Cucchiara RF, Theye RA, Michenfelder JD. The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* 1974; 40: 571-574.

Cullen DJ y Eger EI II. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* 1974; 41: 345-349.

Cullen LK y Reynoldson JA. The effects of tiletamine/zolazepam premedication on propofol anaesthesia. *Scientific Abstracts of the 5th international Congress of Veterinary Anesthesia*. Guelph, Canada. 1994: 181.

Cullen LK y Reynoldson JA. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Vet. Rec*. 1993; 132(15): 378-383.

Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br. Vet. J.* 1996; 152(5): 519-535.

Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C. Effects of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 1987; 66(11): 1115-1120.

Dale HE, Elefson EE, Niemeyer KH. Influence of environmental temperature on recovery of dogs from pentobarbital anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* 1968; 29(7): 1339-1347.

Dale O, Nielsen K, Westergaard G. Drug metabolizing enzymes in the rat after inhalation of halothane and enflurane. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 1217-1224.

Davies C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J. Vet. Anaesth.* 1991; 18:48-51.

Davis P, Cohen I, McCowan J. Recovery characteristics of desflurane versus Halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. *Anesthesiology* 1994.

Day TK y Muir WW. Alpha-2 adrenergic receptor agonist effects on supraventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. *Am. J. Vet. Res.* 1993; 54(1): 136-141.

Demeure dit Latte D, Bernard JM, Blandoeil Y. Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit. *Clin. Physiol.* 1995; 15(5): 515-522.

Dixon J, Roberts FL, Tackley RM. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br. J. Anaesth.* 1990; 64(2):142-147.

Dole O, Frink EJ jr, Thommesen L. Hepatic elimination of diazepam: Interactions with albumin, desflurane and sevoflurane. *Br. J. Anaesth.* 1993; 70: 454-455.

Dolin SJ, Smith MB, Soar J. Does glycine antagonism underlie the excitatory effects methohexitone and propofol? *Br. J. Anaesth.* 1992; 68(5): 523-526.

Doorley BH, Waters SJ, Terrel RC. MAC of I-653 in beagle dogs and white rabbits. *Anesthesiology* 1988; 69: 89-91.

Doze VA, Chen BX, Li Z. Pharmacologic characterization on the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 61-64.

Drummond JC y Shapiro HM. Fisiología cerebral: En *Anesthesia*, Ed. Miller. Hartcourt-Brace, 1998; 669-708.

Duke T. A new intravenous anaesthetic agent: propofol. *Can. Vet. J.* 1995; 36(3):181-183.

Dundee JW y Moore J. Alterations in response of somatic pain associated with anaesthesia. I: the effects of thiopentone and pentobarbitone. *Br. J. Anaesth.* 1960; 32(4): 407-414.

Dye D y Walkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br. Med. J.* 1980; 280(6228):1353.

Ebert TJ y Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 444-453.

Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995; 83: 88-95.

Edelist GA. A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in outpatient surgery. *Can. J. Anaesth.* 1987; 34(2): 110-116.

Eger EI II y Johnson BH. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of the body temperature and anesthetic duration. *Anesth. Analg.* 1987 b; 66: 974-976.

Eger EI II y Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane and sevoflurane a test of the effect of anesthesia concentration and duration in rats. *Anesth. Analg.* 1987 a; 66: 977-982.

Eger EI II, Bowland T, Ionescu P. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8 hour exposure, including kinetic of degradation products. *Anesthesiology* 1997; 87: 517.

Eger EI II, Johnson BH, Ferrell L. Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda lime. *Anesth. Analg.* 1987 b; 66: 1230-1233.

Eger EI II, Johnson BH, Weiskopf RB. MAC of I-653 and isoflurane in pigs: Definition of a supramaximal stimulus. *Anesth. Analg.* 1989; 67: 1174-1176.

Eger EI II, Johnson B, Strum D, Ferrell L. Studies of the toxicity of I-653, halothane, and isoflurane in enzyme-induced hypoxic rats. *Anesth. Analg.* 1987 a; 66: 1227-1229.

Eger EI II. Desflurane animal and human pharmacology: Aspects of kinetics, safety and MAC. *Anesth. Analg.* 1992; 75: S-4, 3-9.

Eger EI II. Desflurane (Suprane). A compendium and reference. Rutherford, Healthpress Publishing Group, 1993: 119.

Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-922.

Eger EI II. Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesthesiology and Analgesia* 1987; 66: 971-973.

Eger EI II. Physiochemical properties and pharmacodynamics of desflurane. *Anesthesia* 1995; 50:S3.

Eger EI II. The effects of inspired concentration on the rate of rise of alveolar concentration. *Anaesthesiology* 1963; 24: 153-157.

Eisenkraft J, Abel M, Bradford C. Safety and efficacy of desflurane in peripheral vascular surgery (abstract). *Anesth. Analg.* 1992; 74: S84.

Elliot RH y Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 339-348.

England GCW y Clarke KW. The effects of route of administration upon the efficiency of medetomidine. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 1989 a; 16: 32-34.

England GCW y Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *J. Small. Anim. Pract.* 1997; 38(4):141-6.

England GCW, Alibhai HIIK. Cardiopulmonary effects of romifidine in dogs. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic. of Surgery, 1997:98.

England GCW, Andrews F, Hammond RA. Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *J. Small. Anim. Pract.* 1996 a; 37(2):79-83.

England GCW, Clarke KW, Goossen L. A comparison of the sedative effects of three alpha-2-adrenoceptors agonist (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*1992; 15(2):194-201.

England GCW, Flack TE, Hollingworth E. Sedative effects of romifidine in the dog. *J. Small. Anim. Pract.* 1996 b; 37(1):19-25.

England GCW, Flack TE, Hollingworth E. The sedative effects of romifidine in the dog and its use as a premedicant to propofol anaesthesia. The Ontario Veterinary College Tuog&TACoVA. Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph & The American College of Veterinary Anesthesiologists, 1994:191.

England GCW, Watts N. Effects of romifidine and romifidine-butorphanol for sedation in dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 1997; 38(12):561-4.

Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993; 54(2): 294-299.

Ezquerro Calvo LJ, Vives MA, Usón J. Anestesia Práctica de Pequeños Animales. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1992.

Fahmy NR, Alkhouli HM, Mefford I. Hemodynamics, histamine-release and plasma catecholamines following anesthetic induction with diprivan or thiopental (abstract). *Anesthesiology* 1986; 65: A360.

Fang Z y Eger EI II. Production of carbon monoxide from dioxide absorbents acting on volatile anesthetics. *Anesth. Analg.* 1995; 80, S: 120.

Fang Z, Eger EI II, Laster MJ. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane and sevoflurane by soda-lime and Baralyme. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 1187.

Fetcher J, Sebel P, Murphy M. Psychomotor performance after desflurane: A comparison with isoflurane. *Anesth. Analg.* 1991; 73: 260-265.

Flacke WE, Flake JW, Bloor KD. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1993; 7(1): 41-49.

Fragen RJ y Shanks CA. Anesthetic induction characteristics of Diprivan (propofol) emulsion. *Semin. Anesth.* 1988; 7: 103-107.

Frink EJ Jr, Nogami WM, Morgan SE. High carboxyhemoglobin concentrations occur in swine during desflurane anesthesia in the presence of partially carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology* 1997; 87: 308-316.

Frink EJ Jr. Toxicologic potential of desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 120-129.

Funkquist P y Peterson C. Propofol-ett nytt narkosmedel för hund och katt. *Svensk. Veterinary Tidning* 1991; 43(13): 555-559.

Garrido MJ, Jiménez RM, Rodríguez-Sasiain JM. Characterization of propofol binding to plasma proteins and possible interaction. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 1994; 41(6):308-312.

Gasthuys F, Parmentier D, Goossens L. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. *Vet. Res. Commun.* 1990a; 14(6):489-502.

Gasthuys F, Parmentier D, Van Ommeslaeghe K. Comparative trial of xylazine and medetomidine as preanaesthetic prior to Na-pentobarbital anaesthesia in dogs. *J. Vet. Med. A.* 1990 b; 37(10): 737-746.

Genzow M, Justus C, Quirke JF. Clinical effects of romifidine in dogs at single intravenous dosages of 40 mcg/kg and 80 mcg/kg compared to 1 mg/kg xylazine. *Wheeler SJ. BSAVA Congress 1994. Paper Synopses & Clinical Research Abstracts.* Birmingham, 1994: 168.

Ghantous H, Fernando J, Gandolfi AJ. Minimal biotransformation and toxicity of desflurane in Guinea pig liver slices. *Anesth. Analg.* 1991; 72: 796-800.

Graham SG. The desflurane Tec 6 vaporizer. *Br. J. Anesth.* 1994; 72: 470.

Ghuri A, Bodner M, White P. recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide outpatients. *Anaesthesiology* 1991; 74: 419-424.

Ginés Laredo F. Anestesiología clínica en pequeños animales: bases generales. *Pequeños Animales*, Nº 11, 1997: 5-12.

Glen JB, Hunter SC, Blackburn TO. Interaction studies and other investigations of the pharmacology of propofol (Diprivan). *Postgrad. Med. J.* 1985; 61(Suppl 3): 7-14.

Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br. J. Anaesth.* 1984; 56(6):617-25.

Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br. J. Anaesth.* 1980; 52(8):731-42.

Glen JB. The concept of Target Controlled Infusion (TCI): possible application in veterinary anesthesia. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:95.

Gold MI, Abello D, Herrington C. Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 years. *Anesthesiology* 1993; 79: 710-714.

Gómez-Villamandos R, Galka ME, Redondo IJ. Unusual neuromuscular effect of propofol in a dog. *American college of Veterinary Anesthesiologists. Annual Meeting of the American College of Veterinary Anesthesiologists.* 1996 b: 36.

Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Domínguez JM. El propofol como inductor anestésico en el perro. Revisión de 700 casos. *Argos.* 2001 b;30:32-35.

Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM. Evaluación clínica del protocolo medetomidina-propofol-desflurano en el perro. Abstracts de las VIII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. España, 1999 c: 23.

Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Domínguez JM. Protocolos anestésicos medetomidina-propofol-desfluorano y medetomidina-propofol-isofluorano en el perro. Estudio experimental comparativo. *Medicina Veterinaria* 2001 a;18(6):461-468.

Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM. Sevoflurano-atracurio en el perro: estudio clínico preliminar. Abstracts de las VIII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. España, 1999 b: 24.

Gómez-Villamandos RJ, Rodríguez EM, Redondo JI. Romifidine-ketamine in dogs. A clinical trial. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:154.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Céspedes M. Romifidine/ketamine anaesthesia in cats: clinical evaluation. The Ontario Veterinary College TuoG&TACoVA. Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph & The American College of Veterinary Anesthesiologist, 1994 a: 203.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Jiménez E. Romifidina: un nuevo sedante para équidos. Parte II: Estudio cardiorrespiratorio y laboratorial. Medicina Veterinaria 1995 c; 12:81-3.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Redondo JI. Sevoflurano y Desflurano. Dos nuevos anestésicos inhalatorios. Med Vet 1998 a; (vol. 15) 10: 549-554.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Redondo JI. Sevoflurano: estudio comparativo con desflurano, isoflurano y halotano en el perro. Med. Vet. Vol. 1999 a; 16(11): 509-515.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Ruiz I. Romifidine/ketamine anesthesia in horses. Equine Pract 1995 a; 17(6):21-3.

Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM. Anestesia en veterinaria experimental. En Tratado de Anestesiología y Reanimación. Ed. LM Torres. Arán Ediciones. Madrid. 2001 c: 2979.

Goodchild CS y Serrano JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. Br. J. Anaesth. 1989; 63(1):87-92.

Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. Br. J. Anaesth. 1987; 59:1497-1503.

Goossens L. The use of alpha-2-sympathomimetic drugs as sedatives and premedication agents in the horse. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. Proceedings del XIII Congreso Anual de la Asociación

Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. Morelia, Mich., México, 1991; 2-8.

Grandy JL, Hodgson DS, Dunlop CI. Cardiopulmonary effects of halothane anesthesia in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1989; 50: 1729-1732.

Greene NM. Halothane toxicity and hepatitis in a high risk population. *New England Journal of Medicine* 1973; 289: 304-307.

Gregory GA, Eger EI II, Munson ES. The relationship between age and halothane requirements in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 488.

Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB. Acute ventilatory changes during IV induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. Studies using inductance plethysmography. *Br. J. Anaesth.* 1987; 59(9):1098-1102.

Guedes Y, Rakotoseheno JC, Leveque M. Changes in intraocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl): 58-60.

Guyton AC. Textbook of medical physiology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1986: 343.

Haberer JP, Audibert G, Saunier CG. Effect of propofol and thiopentone on regional blood flow in brain and peripheral tissues during normoxia and hypoxia in the dog. *Clin. Physiol.* 1993; 13(2):197-207.

Hall LW y Chambers JP. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1987; 28: 623-637.

Hall LW y Clarke KW. Veterinary Anaesthesia. 9 edition. London: Baillière Tindall, 1991.

Hall LW, Lagerweij E, Nolan AM. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1994; 55(1):116-120.

Hall LW. General principles of anaesthesia. En: Hilbery, A.D.R. Manual of anaesthesia for small animal practice. Third Revised Edition. British Small Animal Veterinary Association 1992; 9-16.

Hammond RA y England GCW. The effects of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dogs. *J. Vet. Anaesth.* 1994; 21: 24-28.

Hammond RA, Alibhai MIK, Walsh KP. Desflurane in the dog: MAC alone and in combination with nitrous oxide. *J. Vet. Anesthesia* 1994; 21: 21-23.

Hartman G, Kelly R, Embree P. vital capacity rapid inhalation induction (VCRII) with desflurane (abstracts). *Anaesthesiology* 1990; 73: A20.

Hartman J, Kampine J, Schmeling W. Alterations in collateral blood flow produced by isoflurane in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery disease. *Anesthesiology* 1991; 74: 120-133.

Hartman JC, Pagel PS, Proctor LP. Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Can. J. Anaesth.* 1992; 39: 877-887.

Haskins SC y Kline AM. Precautions when using ketamine for induction of anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1992; 22(2): 268-269.

Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47(9): 795-798.

Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Ketamine in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1985; 46(9): 1855-1860.

Haskins SC. Operating room Emergencies. In: Slatter D (ed). *Textbook of Small Animal Surgery.* 2 edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 240-259.

Hayashi Y y Mazze M. Alpha-2 adrenoceptor agonista and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1993; 71(1): 108-118.

Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988; 69: 145-147.

Heavner JE, Arthur J, Zou J. Comparison of propofol with thiopentone for treatment of bupivacaine-induced seizures in rats. *Br. J. Anaesth.* 1993; 71(5): 715-719.

Helman J, Leung J, Bellows W. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 47-62.

Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996; 85: 403-413.

Hitt B, Mazze R, Beppu W. Enflurane metabolism in rats and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977; 203: 193-202.

Hitt B, Mazze R, Cousins M. Metabolism of isoflurane in Fisher 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40: 62-67.

Hikasa Y, Okabe C, Takase K. Ventricular arrhythmogenic dose of adrenaline during sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia either with or without ketamine or thiopentone in cats. *Research in Veterinary Science* 1996; 60: 134.

Hodgson DS, Steffey EP, Grandy JL. Effects of spontaneous, assisted, and controlled ventilation modes in halothane-anesthetized geldings. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47: 992-996.

Holaday D, Rudofsky S, Treuhaft P. The metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 1970; 33: 579-593.

Hollingworth E. The sedative effects of romifidine in the dogs. London, 1992.

Holmes M, Weiskopf R, Eger EI. Hepatocellular integrity in swine following prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: Evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth. Analg.* 1990; 71: 249-253.

Hopkins CS. Recurrent opisthotomus associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43(10): 904.

Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anaesthesiology* 1990; 73(5): 919-922.

Huber E. Rechtliche Aspekte und MAK-Werte. *Anästhesie intensivmedizin* 1994; 35: 162-166.

Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC. Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53(12): 2323-2327.

Ilkiw JE. Other potentially useful new injectable anesthetic agent. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1992 b; 22(2):281-289.

Inman WH y Mushin WW. Jaundice after repeated exposure to halothane. An analysis of reports to the Committee on Safety of Medicines. *British Medical Journal* 1974; 1: 5-10.

Jakobsson J, Rane K, Ryberg G. Anaesthesia during laparoscopic gynaecological surgery: A comparison between desflurane and isoflurane. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1997; 14: 148.

James R y Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *J. Med. Chem.* 1980; 23(12):1350-7.

Joas TA, Stevens WC, Eger EI II. Electroencephalographic seizure activity in dogs during anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1971; 43: 739-745.

Johnson RA, Striler E, Sawyer D. Comparison of isoflurane with sevoflurane anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1998; 59: 478-481.

Johnston RV jr., Andrews JJ, Deyo DJ. The effects of carrier gas composition on the performance of the Tec 6 vaporizer. *Anesth. Analg.* 1994; 79: 548.

Jones RM y Nay PG. Desflurane. *Anesthetic Pharmacology Review* 1994; 2: 51-60.

Jones NJ, Cashman JN, Mant T. Clinical impressions and cardio-respiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653) in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1990 b; 64: 11-15.

Jones RM, Cashman JN, Eger EI II. Kinetic and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth. Analg.* 1990 c; 70: 3.

Jones NJ, Clarke KW, Clegg PD. Desflurane in equine anaesthesia: a preliminary trial. *Veterinary Record* 1995; 137: 618-620.

Jones NJ, Koblin D, Cashman JN. Biotransformation and hepatorenal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br. J. Anaesth.* 1990 a; 64: 482-487.

Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br. J. Anaesth.* 1990; 65: 527-536.

Kanto J y Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 17(6):308-326.

Karlsson BR, Forsman M, Roald OK. Effects of dexmedetomidine, a selective and potent alpha-2 agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth. Analg.* 1990; 71(2): 125-129.

Karzai W, Haberstroh J, Muller W. Rapid increase in inspired desflurane concentration does not elicit a hyper-dynamic circulatory response in the pig. *Lab. Anim.* 1997; 31: 279.

Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999; 90: 398-405.

Keegan RD y Greene SA. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. *Vet. Surg.* 1993; 22(6): 537-543.

Keegan RD, Greene SA, Bagley RS. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1995; 56(2): 193-198.

Kelly R, Hartman G, Embree P. Induction of anesthesia with desflurane: A comparison of conventional (C) and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques (abstract). *Anesthesiology* 1990; 73: A51.

Kenna JG y Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth. Analg.* 1995; 81: S51.

Kenna JG, Martin JL, Satoh H. Factors affecting the expression of trifluoroacetylated liver microsomal protein neoantigens in rats treated with halothane. *Drug Metabolism and Disposition* 1990; 18: 188-193.

Kenna JG, Satoh H, Christ DD. Metabolic basis for drugs hypersensitivity: antibodies in sera from patients with halothane hepatitis recognise liver neo-antigens that contain the tri-fluoroacetyl group derived from halothane. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; 245: 1103-1109.

Kenna JG, Neuberger J, Williams R. Specific antibodies to halothane induced liver antigens in halothane associated hepatitis. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59: 1286-1290.

Koblin DD, Eger EI II, Johnson B. I-653 resists degradation in rats. *Anesth. Analg.* 1988; 67: 534-538.

Koblin DD, Weiskop RB, Holmes M. Metabolism I-653 and isoflurane in swine. *Anesth. Analg.* 1989; 68: 147-149.

Koblin DD. Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth. Analg.* 1992; 75: 510-516.

Koblin DD. Mecanismo de acción. En: *Anesthesia* de R.D. Miller, Hartcourt-Brace, 4ª Ed, vol.1, 1998: 65-96.

Komar E y Lipp J. Propofol anaesthesia in dogs. American College of Veterinary Anesthesiologists. OVCaUoG. Proceeding of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: American College of Veterinary Anesthesiologists; Ontario Veterinary College and University of Guelph, 1994:205.

Komar E, Silmanowicz P, Balicki J. Wpływ anestezji propofolem na wymianę gazową i parametry hematologiczne u psów. *Medycyna Wet.* 1993; 49(1): 30-32.

Kuhn I, Scheifler G, Wissing. Incidence of nausea and vomiting in children after strabismus surgery following desflurane anaesthesia. *Paediatr. Anaesth* 1999; 9(6): 521-526.

Lagerweij E, Hall LW, Nolan AM. Effects of medetomidine premedication on propofol infusión anaesthesia in dogs. *J. Vet. Anaesth.* 1993; 20: 78-83.

Langbein T, Sonntag H, Trapp D. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of Halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82 (1): 66-73.

Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 1974; 23(13): 1793-1800.

Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 1980; 32(4): 337-362.

Langley MS y Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988; 35(4):334-372.

Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 168-174.

Laster MJ, Lui J, Eger EI II. Electrical stimulations as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 1310-1312.

Lemke KA, Tranquili WJ, Thurmon JC. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in halothane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993 a; 54(12): 2132-2138.

Lemke KA, Tranquili WJ, Thurmon JC. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993 b; 54(12): 2139-2144.

Lentz RE. CO poisoning during anesthesia poses puzzles. *APSF Newsletter* 1994; 9: 14-15.

Lockhart S, Cohen Y, Yasuda N. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halothane from rabbit brain: An *in vivo* nuclear magnetic resonance study. *Anaesthesiology.* 1991 b; 74: 575-580.

Lockhart S, Rampil I, Yasuda N. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 484-488.

Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J. Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology* 1995; 83: 552-556.

Lowe DM, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo: Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1996; 85: 112-120.

Lowson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsivant properties of propofol and thiopentone: comparison using two test in laboratory mice. *Br. J. Anaesth.* 1990; 64(1):59-63.

Lucena R, Redondo JI, Santisteban JM. Romifidina-propofol-halotano como protocolo de exploración endoscópica del aparato digestivo en perros. *Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. VII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía*

Veterinaria y I Certamen Internacional de Video Cirugía Veterinaria. Zaragoza: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1998: 278.

Lukasik VM, Nogami WM, Morgan SE. Minimal alveolar concentration and cardiovascular effects of desflurano in sheep. *Vet. Surg.* 1998; 27: 167.

Lumb WV y Jones EW. *Veterinary Anesthesia.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1973.

Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic and haemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990;73: 125-131.

Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anaesthesia with desflurane. *Anesthesiology* 1991; 74: 504-507.

MacDonald E y Scheinin M. Distribution and pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 46(3): 241-58.

MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. *Eur. J. Pharmacol.* 1988: 158(1-2): 119-127.

Mackenzie SJ, Kapadia F, Grans IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 1990; 45(12):1043-1045.

Manners H. Anaesthesia following medetomidine. *Vet. Rec* 1990; 126(7): 174.

Marsico F, Tendillo FJ, Gómez de Segura IA, Criado AB, Cediell R. Un nuevo anestésico intravenoso: Propofol. Evaluación clínica y experimental en el perro. *Revista Clínica de Pequeños Animales, AVEPA* 1991; 11(4):231-238.

Matute E y Gilsanz F. Efectos espinales de los anestésicos inhalatorios. En: VII Jornadas de Anestesia y Reanimación 2001; 283-299.

Matute E, Santos MA, Alsina E. Anestésicos inhalatorios. En: Tratado de anestesia y reanimación. Ed. Luis M. Torres. Arán ediciones, 2001 a; vol I: 901-928.

Matute E, Santos MA, Alsina E. Anestesia inhalatoria. En: Tratado de anestesia y reanimación. Ed. Luis M. Torres. Arán ediciones, 2001 b; vol I: 1657-1686.

Maze M, Tranquilli WJ. Alpha-2 adrenoceptors agonists: defining its role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74(3):581-605.

Mazze R, Trudell J, Cousins M. Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 247-252.

McKelvey D. New developments in Anesth. Analg.. *Veterinary Technician* 1997; 18 (2):89-102.

McMurphy RM y Hodgson DS. Cardiopulmonary effects of desflurane in cats. *Am. J. Vet. Res.* 1996; Vol. 57, (3): 367-370.

McMurphy RM y Hodgson DS. The minimum alveolar concentration of desflurane in cats. *Veterinary Surgery* 1995; 24: 453-455.

Merin RG, Bernard JM, Doursout MF. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1991; 74: 568-574.

Michenfelder JD. The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of tiopental in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41: 231-236.

Milde JH y Milde LN. The cerebral and systemic hemodynamic and metabolic effects of desflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 1991; 74: 513-518.

Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology* 1983, 59: 23-28.

Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD. Systemic and cerebral effects of isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 541-546.

Mirakhur RK, Shepherd WFI, Darrah WC. Propofol or thiopentone: effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). *Br. J. Anaesth.* 1987; 59(4):431-436.

Molinari C, Hrdalo J, Gil O, Coronas G, Armoa C. La utilización de la romifidina en la práctica clínica-quirúrgica de los equinos. *Vet. Arg.* 1995; XII(117):457-461.

Morcos WE y Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad. Med. J.* 1985; 61(Suppl 3):62-63.

Morgan DWT y Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet. Rec.* 1989; 124(2):31-33.

Morgan BC, Marten WE, Hornbein TF. Hemodynamic effects of intermittent positive-pressure respiration. *Anesthesiology* 1966; 27: 584-590.

Moss E, Price DJ. Effect of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. *Br. J. Anaesth.* 1990; 65(6):823-825.

Muir WW y Mason DE. Side effects of etomidate in dogs. *J. Am. Anim. Hosp.* 1989; 194: 1430-1434.

Muir W III, Hubbell J, Skarda R, Bednarski R. Manual de Anestesia Veterinaria 2ª edición. Madrid: Mosby, 1997.

Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth. Analg.* 1991; 72(1): 28-35.

Muzi M, Ebert TJ, Hope WG. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology* 1996; 85(4): 737-747.

Nagel ML, Muir WW, Nguyen K. Comparison of cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1979; 40(2): 193-196.

Naito Y, Tamai S, Shingu K. Comparison between sevoflurane and halothane for paediatric ambulatory anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1991; 67: 387-389.

Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br. J. Anaesth.* 1992; 68(2):193-197.

Neuberger J, Gimson AE, Davis M. Specific serological markers in the diagnosis of fulminant hepatic failure associated with halothane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 15-19.

Nolan AM y Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br. J. Anaesth.* 1993; 70(5):546-51.

Nolan AM, Reid J, Grant S. The effects of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1993; 16(3):335-42.

Nomura F, Hatano H, Ohnishi K. Effects of anticonvulsant agents on halothane induced liver injury in human subjects and experimental animals. *Hepatology* 1986; 47: 748-764.

Olofsen S. Introduction to T.C.I. 1996; 1-3.

Olsson GL. Inhalation anaesthesia at the extremes of age: Paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50 (S): 34.

Omote K, Kitahara LM, Collins JG. Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonist in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74(4): 737-743.

Ornstein E, Young WL, Fleischer L. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993; 79: 498-502.

Ossipov MH, Harris S, Lloyd P. Antinociceptive interactions between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 1990; 73(6): 1227-1235.

Ossipov MH, Suárez J, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha-2 adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rodents. *Anesth. Analg.* 1989; 68(3): 194-200.

Patel SS y Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anesthesia. *Drugs* 1995; 50(4): 742-767.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT. Comparison of end-systolic pressure-length relations and preload recruitable stroke work as indices of myocardial contractility in the conscious and anesthetized, chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1990; 73: 278-290.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT. Comparison of the systemic and coronary haemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane and enflurane in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1991 a; 74: 539-551.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dogs with intact autonomic nervous system function: Effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993; 37: 203-210.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT. Influence of volatile anaesthetics on myocardial contractility in vivo. Desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1991 b; 74: 900-907.

Parma A, Massei R, Pesenti A. Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure after single bolus of propofol. *Neurol. Res.* 1989; 11(3):150-152.

Pavlin EG y Su JY. Farmacología cardiopulmonar. En *Anesthesia* de R.D. Miller, 4ª Ed. Hartcourt-Brace, vol.1, 1998: 119-150.

Pedrick TP, Short CE, Bufalari A. Evaluation of perioperative analgesia by electroencephalography in propofol-halothane and medetomidine-propofol-halothane anesthetized dogs during laparoscopy and laparotomy. *Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia.* 1994: 159.

Pertovaara A, Kauppila T, Jyvasjarvi E. Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience* 1991; 44(3): 705-714.

Pertovaara A. Antinociception induced by alpha 2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog. Neurobiol.* 1993; 40(6): 691-709.

Peters RL, Edmonson HA, Reynolds TB. Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *American Journal of Medicine* 1969; 47: 748-764.

Petersen JS, Shalmi M, Christensen S. Comparison of the renal effects of six sedating agents in rats. *Physiol. Beba.* 1996; 60(3): 759-765.

Pettifer GR y Dyson DH. Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels. *Can. J. Vet. res.* 1993; 57(2): 99-105.

Pharmacia Iberia. Suprane®, Dossier técnico desflurano. 1994.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Range-finding inhalation developmental toxicity study in rats. Internal report nº 530-022, 1990 a.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Range-finding inhalation developmental toxicity study in rabbits. Internal report nº 530-023, 1990 b.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Inhalation developmental toxicity study in rats. Internal report nº 530-025, 1990 d.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Inhalation developmental toxicity study in New Zealand white rabbits. Internal report n° 530-026, 1990 e.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Inhalation study of fertility and general reproductive. Internal report n° 530-024, 1990 c.

Pharmacia Iberia. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effects of I-653. Internal report n° ANQ 24/87372, 1987 a.

Pharmacia Iberia. An assesement of the mutagenic potential of I-653 in a mammalian cell mutation assay using the chinese hamster ovary/HPRT locus assay. Internal report n° ANQ 26/87573, 1987 b.

Pharmacia Iberia. I-653: Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured in vitro. Internal report n° ANQ 25/87465, 1987 c.

Pharmacia Iberia. I-653 (desflurane): Inhalation micronucleus cytogenetic evaluation of I-653 in mice. Internal report n° 530-034, 1991.

Puttick RM, Diedericks J, Sear JW. Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br. J. Anaesth.* 1992; 69(4):375-381.

Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315.

Raeder J, Gupta A, Pedersen FM. Recovery characteristics of sevoflurane or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 988.

Räihä JE, Räihä MP, Short CE. Medetomidine as a preanaesthetic prior to ketamine-HCl and halothane anaesthesia in laboratory beagles. *Acta Vet. Scand.* 1989 a; 85(Suppl): 103-110.

Räihä MP, Räihä JE, Short CE. A comparison of xylazine, acepromazine, meperidine and medetomidine as preanaesthetics to halothane anaesthesia in dogs. *Acta Vet. Scand.* 1989 b; 85(Suppl): 97-102.

Rampil I, Lockhart S, Eger EI II. The encephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991 b; 74: 434-439.

Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: MAC. *Anesthesiology* 1991 a; 74 (3): 429-433.

Rampil IJ, López CE, Laxer KD. Propofol sedation may disrupt interictal epileptiform activity from a seizure focus. *Anesth. Analg.* 1993; 77(5): 1071-1073.

Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-712.

Rampil I, Weiskopf R, Brown J. I-653 and isoflurane produce similar dose-related changes in electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 1988; 69: 298-302.

Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-611.

Ravussin P, Revelly JP, Chiolo R. Clinical use of propofol in neuroanesthesia. *Agressologie* 1991; 32: 407-411.

Ray DC, y Drummond GB. Halothane hepatitis. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 84-89.

Rehder K, Forbes J, Alter H. Halothane biotransformation in man. A quantitative study. *Anesthesiology* 1967; 28: 711-715.

Redlick JA, Jakoby WB, Barron J. Immunohistochemical localisation of glutathione-S-transferases in livers of untreated rats. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257: 15200-15203.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM. Eficacia clínica de los protocolos anestésicos acepromacina-propofol-halotano y xilacina-propofol-halotano en perros enfermos. *Revista de Medicina Veterinaria (Argentina)* 1997 b; 78(3):202-210.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM. Propofol: un nuevo anestésico en medicina veterinaria. *Veterinaria México.* 1998 a; 29: 101-110.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM. Signos neuromusculares anormales en dos galgos con propofol-halotano. *Rev. Avepa, Clínica de Pequeños Animales.* 1999; 19(2): 40-45.

Redondo JI, Lucena R, Gómez-Villamandos R, López R. Influencia de la atropina en el protocolo anestésico romifidina-propofol-halotano en el perro. *Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las VII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria y I Certamen Internacional de Video Cirugía Veterinaria.* Zaragoza: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1998 b: 273.

Redondo JI, Santisteban JM, Ruiz I. Propofol vs tiopental en la inducción de la anestesia inhalatoria del perro. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de Cirugía Veterinaria. Lugo: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1996 b:308.

Redondo JI. Estudio experimental y clínico de la romifidina en la premedicación anestésica del perro. Tesis doctoral, 1998.

Reid J y Nolan AM. Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. Res. Vet. Sci. 1996; 61(2): 169-171.

Reid J y Nolan AM. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1993; 16(4): 501-505.

Robertson SA, Johnston S, Beemsterboer J. Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and in non-Greyhounds. Am. J. Vet. Res. 1992; 53(6): 1027-1032.

Robinson EP y Patterson CC. Changes in liver function tests after propofol (Diprivan). Postgrad. Med. J. 1985; 61(Suppl): 160-161.

Robinson EP, Sanderson SL, Machon RG. Propofol: a new sedative hypnotic anesthetic agent. In: Bonagura JD, Kirk RW Ed. Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice. 12 edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:77-81.

Rodríguez Pereira EM. Romifidine-ketamina en la anestesia general del perro (Tesina de Licenciatura). Córdoba: Universidad de Córdoba, 1997.

Rogers KM, Dewar KM, McCubbin TD, Spence AA. Preliminary experience with ICI 35 868 as an I.V. induction agent: comparison with althesin. Br. J. Anaesth. 1980; 52(8):807-810.

Rogers K, Hysing ES, Merin RG. Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetic in chronically instrumented dogs: II. Verapamil, enflurane and isoflurane. Anesthesiology 1986; 72: 659-662.

Roige J y Canet J. Desflurane: a new inhalation anesthetic. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 1996; 43(7): 249-254.

Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision - MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54: 390-398.

Rolly G, Versichelen L, Zubair NA. Use of ICI 35 868 as an anesthetic induction agent. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 1980; 31(4):241-247.

Ruffolo RR, Stadel JM, Hieble JP. Alpha-adrenoceptors: recent developments. *Med. Res. Rev.* 1994; 14(2): 229-270.

Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 49-54.

Sap R y Hellebrekers LJ. Medetomidine/propofol anaesthesia for gastroduodenal endoscopy of dogs. *J. Vet. Anaesth.* 1993; 20: 100-102.

Satoh H, Martin BM, Schulick AH. Human anti-endoplasmic reticulum antibodies in sera of patients with halothane induced hepatitis are directed against a trifluoroacetylated carboxylesterase. *Proceeding of the National Academy of Science U.S.A.* 1989; 86: 322-326.

Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2 adrenoceptor. *J. Auton. Pharmacol.* 1986; 5(4): 275-284.

Savola JM. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 39-47.

Schaepdrijver L, Simoens P, Lauwers H. Fluorescein angiography of the canine retina. *Veterinary and Comparative Ophthalmology* 1996; 6(2): 111-120.

Scheinin H y McDonald E. An introduction to the pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 11-19.

Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E. Medetomidine-a novel alpha-2 adrenoceptor agonista: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1989; 13(5): 635-3-651.

Scheller M, Tateishe A, Drummond J. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988; 68: 548-551.

Schmeling WT, Bosnjak ZJ y Kampine JP. Anesthesia and the autonomic nervous system. *Semin. Anesth.* 1990; 9: 223-321.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL. The effects of the stereoisomers of the alpha-2 adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anaesthesiology* 1991; 75(3): 499-511.

Scholz J y Tonner PH. Critical evaluation of the new inhalatorial anesthetics desflurane and sevoflurane. *Anaesthesiol. Reanim.* 1997; 22(1): 15-20.

Schulte AM y Esch J. Gefahren der Narkoseplatzbelastung am Arbeitsplatz. *Anästhesie intensivmedizin* 1994; 35: 154-161.

Schuttler J, Kloos S, Schwilden H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl):2-7.

Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patient. *Postgrad. Med. J.* 1985; 61(Suppl 3):53-54.

Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA. Effects of isoflurane on baroreceptor reflex. *Anesthesiology* 1983; 59: 511-520.

Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ. Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1984; 61: 266-270.

Sebel PS y Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71(2):260-277.

Segal IS, Vickery RG y Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 55-59.

Sepel PS, Glass PS, Fletcher JE. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anaesthesiology* 1992; 76: 52-59.

Servin F, Desmont JM, Haberer JP. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69(6):887-891.

Servin F. Diprivan et foie. *Ann Fr. Anesth. Reanim.* 1994; 13(4): 477-479. Turner AS. Principles and techniques of equine anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract* 1990; 6(3): 485-781.

Shafer A, Doze VA, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69(3):348-356.

Shiraishi Y e Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane. *J. Clin. Anesth.* 1990; 2: 381-386.

Short CE. Alpha-2 agents in animals. Sedation, analgesia and anaesthesia. Santa Bárbara: Veterinary Practice Publishing Company, 1992 b.

Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory system in dogs sedated with medetomidine. *Vet. Rec.* 1991; 129(14): 310-313.

Siebeck R. Uber die aufnahme von stickoxydul in blut. *Skand. Arch. Physiol.* 1909; 21: 368-382.

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition in male volunteers of subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14-C-propofol. *Xenobiotica* 1988; 18(4): 429-440.

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of 14C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 1991; 21(10):1243-1256.

Simons PJ, Cockshott ID, Glen JB. Disposition and pharmacology of propofol glucuronide administered intravenously to animals. *Xenobiotica* 1992; 22(11):1267-1273.

Skovested P, Price ML, Price HL. The effects of carbon dioxide on preganglionic sympathetic activity during halothane, methoxyflurane and cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 27: 70-75.

Sladen RN. Effects of anesthesia and surgery on renal function. *Crit. Care Clin.* 1987; 3: 373-393.

Sladen RN. Fisiología renal. En *Anesthesia de R.D. Miller*, 4ª Ed. Hartcourt-Brace, vol.1.1998: 663.

Smiley R, Ornstein E, Pantuck C. Metabolism of desflurane and isoflurane to fluoride ion in surgical patients. *Can. J. Anaesth.* 1991; 38: 965-968.

Smiley R, Ornstein E, Mattes RS. Desflurane and isoflurane in surgical patients: comparison of emergence time. *Anesthesiology* 1991 b; 74: 425-428.

Smiley RM. An overview of induction and emergence characteristics of desflurane in pediatric, adult and geriatric patients. *Anesth. Analg.* 1992; 74: (S4): 38-46.

Smith JA, Gaynor JS, Bednarski RM. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993; 202(7):1111-1115.

Solca M, Salvo I, Russo R. Anaesthesia with desflurane-nitrous oxide in elderly patients. Comparison with isoflurane- nitrous oxide. *Minerva Anesthesiol.* 2000; 66(9): 621-626.

Soma LM. Textbook of Veterinary Anesthesia. Baltimore: William & Wilkins Company, 1971.

Spieß BD, Jones D, McCarthy R. Desflurane vs isoflurane: A comparison of hemodynamics in patients undergoing coronary artery bypass (abstract). *Anesthesiology* 1991; 72: S271.

Steffey EP. Other new and potentially useful inhalation anesthetics. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Pract.* 1992; 22: 245.

Stenberg D, Salven P, Miettinen MV. Sedative action of alpha 2-agonist medetomidine in cats. *J. Vet. pharmacol. Ther.* 1987; 10(4): 319-323.

Stenberg D, Sandström M, Pyyhtia AM. Sedative and analgesic action of demetomidine in horse evaluated from evoked potentials. *Acta Vet. Scand.* 1986; 82(Suppl): 97-109.

Stevens W, Dolan W, Gibbson R. Minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.

Stockard JJ y Bickford RG. The neurophysiology of anaesthesia. A basis and Practice of neuroanesthesia. Edited by Gordon E. Amsterdam, Excerpta Medice, 1981: 3-49.

Sung YF, Weinstein MS, Biddle MR. Comparison of diprivan (propofol) and thiopental as intravenous induction agents: cardiovascular effects, respiratory changes, recovery, and postoperative sequelae. *Semin. Anesth.* 1988; 7: 52-56.

Sutton T, Koblin D, Gruende L. Fluoride metabolites following prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth. Analg.* 1991; 73: 180-185.

Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth. Analg.* 2000; 91(1): 206-212.

Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986; 41(8):816-820.

Taylor RH y Lerman J. Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can. J. Anaesth.* 1992; 39: 6-13.

Taylor RH y Lerman J. Minimum alveolar concentration of desflurane in neonates, infants and children. *Anesthesiology* 1991; 75: 975-979.

Targ A, Yasuda N, Eger EI II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth. Analg.* 1989; 68: 218-225.

Tendillo FJ, Mascías A, Santos M. Anesthetic potency of desflurane in the horse: determination of minimum alveolar concentration. *Veterinary Record* 1997; 26: 354-357.

Theye RA y Michenfelder JD. The effects of halothane on canine cerebral metabolism. *Anesthesiology* 1968; 29: 1113-1118.

Thompson MC y Davis C. Coughing and bronchospasm with propofol. *Anaesthesia* 1990; 43: 690-691.

Thomson I, Bowering J, Hudson R. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 776-781.

Thurmon JC y Benson GJ. Injectable anesthetics and anesthetics adjuncts. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1987; 3(1): 15-36.

Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1994; 55(3): 363-367.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia.* 3rd.De. Baltimore, USA. Williams & Wilkins-Lea&Febiger 1996.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Ko JCH. Clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine. *Canine Pract.* 1995; 20(1):21-5.

Todd MM y Weeks J. Comparative effects of propofol, pentobarbital, and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1996; 8(4):296-303.

Toller WG, Gross ER, Kersten JR. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92(6): 1731-1739.

Tsai S, Lee C, Kwan W-F. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br. J. Anaesth.* 1992; 69: 255-258.

Turtle MJ, Cullen P, Prys-Roberts C. Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. II. Patients premedicated with lorazepam. *Br. J. Anaesth.* 1987; 59:283-287.

Ueleke H, Hellmer KH, Tabarelli-Poplawski S. Metabolic activation of halothane covalent binding to liver endoplasmic proteins in vitro. *Naunyn Schmeidebergs Archives of Pharmacology* 1973; 279: 39-52.

Vähä- Vahe T. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1990; 13(2): 198-205.

Vähä- Vahe T. The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* 1989 a; 85(Suppl): 151-153.

Vainio O y Ojala M. Medetomidine, an alpha-2-agonist, alleviates post-thoracotomy pain in dogs. *Lab. Anim.* 1994; 28(4): 369-375.

Vainio O y Pakmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet. Scand.* 1989; 30(4): 401-408.

Vainio O, Vähä-Vahe T, Palmu L. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1989; 12(2): 225-231.

Vainio O. Alpha-2 adrenergic agonists and antagonists. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSoS. Proceedings of the 6th International Congress of Veterinary Anesthesia. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:75-77.

Vainio O. Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use (Academic Dissertation). Helsinki: University of Helsinki, 1985: 41-43.

Vainio O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 85-88.

Vainio O. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *J. Vet. Anaesth.* 1991; 18:35-37.

Vainio O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet. Rec.* 1990; 127(3): 447-450.

Vandesteene A, Trempont V, Engelman E. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl):42-43.

Venugopalan CS, Holmes EP, Fuci V. Cardiopulmonary effects of medetomidine in heartworm-infected and noninfected dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1994; 55(8): 1148-1152.

Verstegen J y Petcho A. Medetomidine-pentobarbital anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole. *Vet. Res.* 1993; 132(14): 353-357.

Verstegen J, Fargetton X, Donnay I. Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovarioectomy of cats. *Vet. Rec.* 1990 a; 127(17): 424-426.

Verstegen J, Fargetton X, Donnay I. Medetomidine-pentobarbital anaesthesia in dogs predated for ovarioectomy and its reversibility by atipamezole. *J. Ass. Vet. Anaesth.* 1990 b; 17: 57.

Veterinary Learning Systems Co. Propofol, an intravenous anesthetic for dogs. Proceeding of a roundtable discussion. Supplement to *Comp. On Cont. Education for the practicing veterinarian* 1997.

Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 1988; 67(7): 611-615.

Virtanen R y MacDonald E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha-2 adrenoceptor mediated responses in the central and peripheral nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 115(2-3): 277-284.

Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150(1-2): 9-14.

Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85(Suppl): 29-37.

Vitcha J. A history of Forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 4-7.

Vitez TS, White PF, Eger EI II. Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in rats. *Anesthesiology* 1974; 41: 80.

Viviand X, Guidon-Attali C, Granthil C, Martin C, Francois G. Computer-assisted intravenous anesthesia: value, method and use. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12(1):38-47.

Voegtli K. Studies on the sedative and analgesic alpha-2 adrenoceptors agonist (STH 2310, Boheringer Ingelheim) in horses [Tesis Doctoral]. Hannover: University of Hannover, 1988.

Wallner BH, Hatch RC, Booth NH. Complete immobility produced in dogs by xilazyne-atropine: antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J Vet. Res.* 1982; 43(12): 2259-2265.

Walton B, Simpson BR, Strunin L. Unexplained hepatitis following halothane. *British Medical Journal* 1976; 1: 1171-1176.

Wartier DC y Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth. Analg.* 1992; 75 S, 17-31.

Waterman AE y Lucke JN. Intravenous anaesthesia. En: Hilbery, A.D.R. Manual of anaesthesia for small animal practice. Third Revised Edition. British Small Animal Veterinary Association 1992; 9-16.

Watkins SB, Hall LW, Clake KW. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet. Rec.* 1987; 120(14): 326-329.

Weaver BMQ, Raptopoulos D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet. Rec.* 1990; 126(25): 617-620.

Wedel D, Iaizzo P, Milde J. Desflurane is a trigger of malignant hypertermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1991; 74: 508-512.

Wedel D, Gammel S, Milde J. Delayed onset of malignant hypertermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993; 78: 1138-1144.

Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesthesiology* 1991 a; 73: 143-156.

Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P. Cardiovascular actions of desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. *Anesth. Analg.* 1991 b; 73: 165-174.

Weiskopf RB, Eger EI II, Holmes M. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane and halothane anaesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989 a ; 70: 293-298.

Weiskopf RB, Eger EI II, Noorami M. Repetitive rapid increases in desflurane concentration blunt transient cardiovascular stimulation in human. *Anesthesiology* 1994 a; 81: 843.

Weiskopf RB, Holmes M, Eger EI II. Cardiovascular effects of I-653 in swine. *Anesthesiology* 1988; 69: 303-309.

Weiskopf RB, Holmes M, Eger EI II. Cardiovascular safety and cardiovascular actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesiology* 1989 b; 70: 793-798.

Weiskopf RB, Moore RA, Eger EI II. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with

rapid increase in isoflurane concentration in human. *Anesthesiology* 1994 b; 80: 1035-1045.

Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA. The desflurane (Tec 6) vaporizer: Design, design considerations and performance evaluation. *Br. J. Anaesth.* 1994; 72: 474.

Weiskopf RB. Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anesthesia* 1995 a; 50, S: 14-17.

Weiskopf RB. Implications of chemical and physical properties of desflurane for longer surgery. *Anesthesia* 1995 b; 50, S: 9-14.

White PF. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin. Anesth.* 1988; 7(Suppl 1): 4-20.

White PF. Studies of desflurane for out patient anesthesia. *Anesth. Analg.* 1992; 74(S4): 47-54.

Whitton CW, Elmore JC, Latson TW. Desflurane: a review. *Progress in Anesthesiology* 1993; 7: 46-58.

Williams JP, McArthur JD, Walker WE. The cardiovascular effects of propofol in patients with impaired cardiac function (abstract). *Anesth. Analg.* 1986: 65: S 116.

Wooten TL y Lowrie CT. Comparison of cerebrospinal fluid pressure in propofol and thiopental-anesthetized eucapnic dogs. *Vet. Surg.* 1993; 22(2):148-150.

Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth. Analg.* 1991 b; 72: 316-324.

Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II. Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991 a; 74: 489-498.

Yasuda N, Targ A, Eger EI II. Solubility of desflurane (I-653), sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth. Analg.* 1989; 69: 370-373.

Yasuda N, Targ A, Eger EI II. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in pigs. *Anesth. Analg.* 1990, 71: 340-348.

Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan M. Does desflurane modify circulatory responses to stimulation in humans? *Anesth. Analg.* 1991 c; 73: 175-179.

Young CJ y Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J. Clin. Anesth.* 1995; 7: 564-577.

Young LE, Brearley JC, Richards DLS. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *J. Small Anim. Pract.* 1990; 31: 554-559.

Young WL. Effects of desflurane on the central nervous system. *Anesth. Analg.* 1992; 75, S: 32.

Zaballos JM. Hipotermia intraoperatoria, en VII Jornadas de Anestesiología y monitorización, 1999: 77-106.

Zaleski L, Abello D, Gold M. Desflurane vs. Isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 353-356.

Zimmerman HJ y Seelf LB. Enzymes in hepatic disease. In: Coodley EL, ed. *Diagnostic enzymology.* Philadelphia: Lea and Febiger, 1970; 1-38.

Zimmerman HJ. Experimental hepatotoxicity. In: Zimmerman HJ, ed. *Hepatotoxicity - the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* New York: Appleton- Century- Crofts, 1978; 167-197.

Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* 1993; 54(5):775-60.

Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS. Dexmedetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth. Analg.* 1990; 70(6): 624-630.

Zwass M, Fisher D, Welborn L. Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesth. Analg.* 1992, 76: 372-378.