



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Veterinaria

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



TESIS DOCTORAL

POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Y CON MENCIÓN INTERNACIONAL

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y LA EFICACIA ANESTÉSICA
DE DOS INFUSIONES CONTINUAS DE DEXMEDETOMIDINA EN PERROS
ANESTESIADOS CON UN INFUSIÓN CONTINUA DE ALFAXALONA**

SETEFILLA QUIRÓS CARMONA

CÓRDOBA, 2016

TITULO: *Evaluación de los efectos cardiovasculares y la eficacia anestésica de dos infusiones continuas de dexmedetomidina en perros anestesiados con un infusión continua de alfaxalona*

AUTOR: *Setefilla Quirós Carmona*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

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



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Veterinaria

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



Memoria de Tesis Doctoral presentada por **Setefilla Quirós Carmona**,
Licenciada en Veterinaria, **para optar al grado de DOCTORA**

Los directores,

Dra. Rocío Navarrete Calvo
Dpto. de Medicina y Cirugía Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad de Córdoba

Dr. Juan Morgaz Rodríguez
Dpto. de Medicina y Cirugía Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad de Córdoba

DÑA. ROCÍO NAVARRETE CALVO Y D. JUAN MORGAZ RODRÍGUEZ, DOCTORES EN VETERINARIA POR LA UNIVERSIDAD DE CORDOBA Y PROFESORES DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGIA ANIMAL DE LA UNIVERSIDAD DE CORDOBA,

INFORMAN:

Que Dña. SETEFILLA QUIRÓS CARMONA, Licenciada en Veterinaria, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Córdoba, el trabajo titulado: *“EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y EFICACIA ANESTÉSICA DE DOS INFUSIONES CONTINUAS DE DEXMEDETOMIDINA EN PERROS ANESTESIADOS CON UN INFUSIÓN CONTINUA DE ALFAXALONA”*, y que a nuestro criterio dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser presentado ante el Tribunal correspondiente a fin de optar al Grado de Doctora en Veterinaria.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Córdoba, a veintinueve de Marzo de dos mil dieciséis.

Fdo. Dña. Rocío Navarrete Calvo

Fdo. D. Juan Morgaz Rodríguez



TÍTULO DE LA TESIS: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y LA EFICACIA ANESTÉSICA DE DOS INFUSIONES CONTINUAS DE DEXMEDETOMIDINA EN PERROS ANESTESIADOS CON UN INFUSIÓN CONTINUA DE ALFAXALONA

DOCTORANDO/A: SETEFILLA QUIRÓS CARMONA

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

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

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

La presente Tesis Doctoral, llevada a cabo bajo nuestra supervisión y dirección, se ha desarrollado durante el periodo comprendido entre 2010 y 2015. Durante dicho periodo la doctoranda ha mostrado una gran dedicación e interés en las tareas de investigación asignadas. De igual modo, ha sido capaz de realizar una labor de investigación con gran validez científica, fruto de la cual dicha Tesis Doctoral ha originado varias publicaciones en revistas de alto interés científico dentro del ámbito de la veterinaria.

Además con objeto de completar su formación y profundizar en el estudio de la anestesia en pequeños animales, la doctoranda realizó una estancia de tres meses en la Universidad de Liverpool (Reino Unido) y una estancia de dos meses en la Universidad de Glasgow (Reino Unido).

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

a) Publicaciones en revistas científicas indexadas:

Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (2016) **A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusion in alfaxalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* ID: VAA-15-0145 *In press* (aceptado el 04 de Marzo de 2016)

Navarrete R, **Quirós-Carmona S**, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (2016) **Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* DOI: 10.1111/vaa.12323. *In press*.

Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) **Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusion of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs.** *Research in Veterinary Science* 97 (1): 132-139.

b) Comunicaciones científicas en Congresos Internacionales:

R. Navarrete-Calvo, **S. Quirós-Carmona**, J. Morgaz, M.M. Granados, F.J. Funes, D. Aguilar-García, P. Ruiz, I. López, J.M. Domínguez. **Comparison of two continuous rate infusions (cri) of dexmedetomidine on anaesthetic requirements in alfaxalone anaesthetised greyhounds undergoing laparoscopic ovariohysterectomy.** Association of Veterinary Anaesthetists (AVA) - Spring Meeting 2015. Cáceres (España).

S Quirós, R Navarrete-Calvo, J Morgaz, P Muñoz-Rascón, FJ Funes, JM Domínguez, I López & MM Granados. **Cardiorespiratory, anaesthetic and analgesic effects of three continuous rate infusions (CRI) of dexmedetomidine in dogs anaesthetized with a CRI of alfaxalone.** Association of Veterinary Anaesthetists (AVA) - Spring Meeting 2012. Davos (Suíza).

R.Navarrete, **S.Quirós**, M.M. Granados, J.Morgaz, J.A. Fernández-Sarmiento, F.J. Funes, I. López, R. Gomez-Villamandos. **Anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of a continuous rate infusion of dexmedetomidine in dogs anaesthetized with a continuous rate infusión of alfaxalone.** Association of Veterinary Anaesthetists (AVA) – Autumn Meeting 2010. Santorini (Grecia).

c) Comunicaciones científicas en Congresos Nacionales:

Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Aguilar D, Granados MM, Morgaz J, Ruiz P, Gómez-Villamandos RJ. **Anestesia total intravenosa con alfaxalona en perras sometidas a ovariohisterectomía por laparoscopia: comparación entre dos infusiones de dexmedetomidina.** IV Congreso Científico de Investigadores en Formación de la Universidad de Córdoba. III Congreso Científico de Investigadores en Formación en Agroalimentación 2014. Córdoba (España).

Setefilla Quirós Carmona. Eficacia anestésica y analgésica y efectos cardiopulmonares de dos infusiones continuas de dexmedetomidina en perros anestesiados con una infusión continua de alfaxalona. I Congreso de Investigadores en Formación en Agroalimentación y II Congreso Científico de Investigadores en Formación en la Universidad de Córdoba 2012. Córdoba (España).

- d) Comunicaciones científicas en Cursos de Formación Permanente Universitaria:
Quirós S, Navarrete R, Granados MM, Morgaz J, Muñoz-Rascón P, Frenández-Sarmiento JA, Funes FJ, Gómez-Villamandos R. Eficacia anestésica y efectos cardiopulmonares de una infusión continua de dexmedetomidina en perros anestesiados con una infusión continua de alfaxalona. “Investigación en Veterinaria y Ciencia y Tecnología de los Alimentos” 2011. Córdoba (España).

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

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

Córdoba, 29 de MARZO de 2016

Firma del/de los director/es

Fdo. Dña. Rocío Navarrete Calvo

Fdo. D. Juan Morgaz Rodríguez

Esta Tesis Doctoral ha sido parcialmente subvencionada por el Programa de Ayudas de Posgrado para la “Formación de Profesorado Universitario” del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Convocatoria publicada en Orden EDU/61/2011, de 20 de Enero. BOE de 24 de Enero de 2011)



A mis padres

A mi hermano

A ti, Antonio

Parece mentira que esta larga etapa haya llegado a su fin, nadie dijo que fuera fácil, pero mereció la pena esforzarse para conseguirlo. Lo más importante ya está hecho, ¡entre todos lo hemos logrado!. Tengo la tesis redactada delante de mí y ahora me toca enfrentarme quizás al capítulo más complicado de redactar. Es difícil resumir en unas líneas mi infinita gratitud hacia todas las personas, que de una u otra forma, han ayudado al desarrollo de esta tesis doctoral. Sin todas ellas no hubiese sido posible. Gracias por hacerme esta etapa más fácil, por valorarme, por enseñarme a moverme en el mundo de la investigación, de la docencia, por hacer de mí una mejor profesional, pero sobre todo por ayudarme a crecer como persona y por hacerme sentir como en casa. Ha sido un camino apasionante y lo mejor, recorrerlo con cada uno de vosotros.

En primer lugar, agradecer de manera muy especial a mis directores, Rocío y Juan, por aceptarme para realizar esta Tesis Doctoral. Gracias por vuestra dedicación, vuestra orientación y apoyo, y por respetar siempre mis sugerencias. Ha sido un placer para mí que me guiéis en este largo camino. Gracias Juan por tus horas corrigiendo estas páginas y por poner música a nuestro día a día. Tienes la capacidad de hacer fácil lo difícil. Gracias por brindarme tu amistad y la oportunidad de aprender a tu lado. Te admiro enormemente. Gracias Rocío. Gracias por la confianza ofrecida desde que comencé esta aventura. Por tu paciencia, por tu dulzura, por tu constancia y duro trabajo para sacar esta tesis adelante. Por tantas horas de quirófano experimental y corrigiéndome artículos. Gracias por motivarme siempre a seguir adelante y perdona por alguna vez haber colmado tu paciencia infinita. Espero que estés orgullosa de lo que hemos conseguido.

A Rafa y María del Mar, por formar esta gran familia, y por hacer lo más difícil, qué permanezca unida. Gracias Rafa por brindarme la oportunidad de unirme a ella al comentarme que existía una beca para poder realizar la tesis con vosotros. Por tu humildad, tu filosofía de vida y por enseñarnos a ver las cosas siempre desde otro punto de vista. Gracias por transmitirnos la importancia del contacto humano y de los cubatings. Gracias María del Mar por enseñarme que los sueños se cumplen, que con esfuerzo y trabajo todo se consigue. Por contagiarme esa inquietud constante de

aprender y por ayudarme en el camino. Es de bien nacido ser agradecido, y yo tengo mucho que agradecerle. Gracias por ser tan buena amiga. Eres un ejemplo a seguir para mí.

A Juanma por enseñarme el amor al trabajo bien hecho y por tu gran corazón. Gracias por tu disposición, por aportar tranquilidad, paciencia y saber estar. Por tantas horas de laparoscopia para realizar parte de esta tesis. A Andrés, por estar siempre dispuesto a ayudar y por tu humildad. Eres para mí un ejemplo de compañerismo y de constancia. A Alba, por tu apoyo siempre y tus consejos, gracias por formar parte del Tribunal de esta tesis.

A Indalecio, José María y Cristina, por el cariño que siempre me habéis mostrado y por acogerme como parte del equipo. Gracias Indalecio por tus consejos. Gracias José María por los buenos ratos de comidas de Navidad y de miércoles de Feria.

A mis compañeros de viaje, Pili y Funes, por todas las risas, las horas de estudios en el quirófano experimental y esas horas en la sala de becarios, que ahora está casi vacía sin vosotros. Se os echa mucho de menos. Gracias Pili. Gracias por ser tan buena amiga, por tu optimismo y tu sonrisa, por enseñarme a ver la felicidad en los detalles más pequeños de las cosas. No cambies nunca. Gracias Funes. Empezamos juntos este camino allá por el 2004 y hemos ido creciendo y consiguiendo objetivos juntos. Gracias por tu complicidad, por cubrirme cuando lo he necesitado, por protegerme y ser tan buena persona. Me lo has hecho todo mucho más fácil.

A Dani, Julio y Patri. Sólo tengo palabras de agradecimiento para los tres, no sólo por vuestra inmensa ayuda durante estos meses, sino por el buen ambiente de trabajo y por aportar un aire nuevo. Dani, por tu perfección a la hora de hacer las cosas. Patri, por tu disposición siempre y por rellenar las fichas anestésicas como nadie, sin que falte el más mínimo detalle. Julio, por tu ambición contagiosa de aprendizaje, gracias por obligarme a superarme cada día.

A María, Blanca, Álvaro, Sergio, Beatrice y Raúl, por todos los buenos ratos que hemos pasado en la sala de becarios. Gracias María por sacarnos siempre una sonrisa y saber que podré contar contigo siempre. A “mi patito”, por no dejar de plantearte nuevos retos. Gracias por ser tan buena persona y sobre todo, gracias por tu amistad.

A mis compañeros del Hospital Clínico Veterinario, por su amabilidad y por tratarme siempre como a una más. En especial a Carmen Martínez, Carmen Villalobos y Carles, por enseñarme y aguantarme. Gracias a Ali y Ana, porque más que compañeras sois grandes amigas. Por estar siempre en lo bueno y en lo malo, por esos cafelitos, cervecitas y charlas, porque sean muchos más.

A Esther, por tu inocencia, por tu sonrisa y por tu dulzura. Porque de compañera de piso has pasado a ser amiga. Me has acompañado en toda esta etapa, y espero haberte aportado al menos la mitad de lo que tú me has aportado a mí.

A mis amigos, por comprender mi trabajo y apoyarme en todo momento.

Pero sobre todo, gracias a mis padres, Juan y Mari, y mi hermano, Juan, porque sois todo para mí. Esto no hubiese sido posible sin vosotros. A mis padres, gracias por darme siempre ese empujón que necesito y por animarme a seguir adelante. Gracias por sacrificar tanto tiempo que era vuestro para dedicárselo a esta tesis. Gracias por vuestros valores y vuestro amor, me han hecho ser quien soy. Todo lo que tengo os lo debo a vosotros. Gracias a mi hermano, por enseñarme que con trabajo y esfuerzo, todo se consigue. Por ser para mí un ejemplo a seguir, tanto profesional como humano. Porque no hay nadie con mejor corazón que tú.

A Antonio, por ser mi compañero en este viaje que es la vida. Por toda tu paciencia durante estos meses, por tu comprensión y por tu respeto hacia lo que hago. Porque siempre estás ahí para levantarme cuando me caigo. Gracias por enseñarme a ser mejor persona y a mostrarme el lado más bonito de las cosas. Sin tu apoyo esto no hubiera sido posible.

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y LA EFICACIA
ANESTÉSICA DE DOS INFUSIONES CONTINUAS DE DEXMEDETOMIDINA
EN PERROS ANESTESIADOS CON UN INFUSIÓN CONTINUA DE
ALFAXALONA**

**TESIS DOCTORAL
POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES
Y CON MENCIÓN INTERNACIONAL**

SETEFILLA QUIRÓS CARMONA

CÓRDOBA, 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

µg: microgramo

AMPc: 3'-5'adenosín monofosfato cíclico

BIS: índice bispectral

CAM: concentración alveolar mínima

CAP: catéter arteria pulmonar

EEG: electroencefalograma

EMG: electromiografía

EtCO₂: fracción espirada de dióxido de carbono

FC: frecuencia cardiaca

FR: frecuencia respiratoria

GABA: ácido gamma amino-butírico

GC: gasto cardíaco

GEDV: volumen global al final de la diástole

h: hora

IC: índice cardíaco

IM:intramuscular

IV: intravenoso

kg: kilogramo

L: litros

mg: miligramo

min: minuto

mL: mililitros

ng: nanogramo

NMDA: N-metil-D-aspartato

PA: presiones arteriales

PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAM: presión arterial media

PAS: presión arterial sistólica

PIC: presión intracraneal

PIVA: anestesia parcial intravenosa

POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar

PVC: presión venosa central

RVS: resistencia vascular sistémica

SNC: sistema nervioso central

TIVA: anestesia total intravenosa

TS: tasa de supresión

VM: volumen minuto

VS: volumen sistólico

VT: volumen tidal

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
2.1. Fármacos	
2.1.1 Dexmedetomidina	9
2.1.2 Metadona	21
2.1.3 Alfaxalona	33
2.2 Monitorización	
2.2.1 Monitorización del gasto cardíaco: Monitor PiCCOplus®	41
2.2.2 Monitorización de la profundidad anestésica: Monitor BIS®	57
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	73
4. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	81
4.1 Artículo científico #1	85
4.2 Artículo científico #2	95
4.3 Artículo científico #3	105
5. CONCLUSIONES	127
6. CONCLUSIONS	133
7. RESUMEN	137
8. SUMMARY	143
9. BIBLIOGRAFÍA	149

INTRODUCCIÓN

El término anestesia, derivado de la palabra griega *anaesthesia*, significa literalmente pérdida parcial o total de sensibilidad por medio de fármacos que deprimen la actividad nerviosa a nivel local, regional o del sistema nervioso central (SNC) (Heavner 1983). Cuando hablamos de anestesia general, nos referimos a un estado de inconsciencia inducido por fármacos que se caracteriza por ser un proceso controlado y reversible, donde el paciente ni percibe ni recuerda un estímulo doloroso, acompañado de relajación muscular y analgesia (Tranquilli et al. 2007). Aportar todos estos componentes con un solo agente anestésico requiere el uso de altas dosis del fármaco, para conseguir un plano anestésico lo suficientemente profundo como para que el paciente no responda al estímulo quirúrgico. Este hecho, lleva asociada una gran depresión del sistema nervioso central y del sistema cardiorrespiratorio (Eger 1995). La combinación de diferentes fármacos anestésicos y técnicas para proporcionar hipnosis, analgesia y relajación muscular es lo que se conoce como anestesia balanceada (Lundy 1926). Con la combinación de fármacos que poseen distinto mecanismo de acción, se consigue que estos actúen de manera sinérgica, reduciendo así la dosis de cada uno y minimizando los efectos adversos que produce cada uno de ellos de manera individual.

En este concepto de anestesia balanceada, la premedicación anestésica juega un papel fundamental. La finalidad de la premedicación no es sólo facilitar el manejo de nuestros pacientes, sino también el reducir la respuesta simpática desencadenada por la estimulación quirúrgica, al aportar sedación y analgesia (Kuusela et al. 2003), reduciendo los requerimientos de agente anestésico durante la inducción y el mantenimiento, y proporcionando una inducción y una recuperación anestésicas más tranquilas. La combinación de un agonista α -2 adrenérgico con un opioide es la combinación más utilizada en la clínica de pequeños animales, ya que los efectos sedantes (Becker & Schmidt-Oechtering 1993) y analgésicos (Grimm et al. 2000) de cada uno de estos grupos se potencian (Dart 1999; Girard et al. 2010; Cardoso et al. 2014), disminuyendo los requerimientos de agente inductor: propofol (Bufalari et al. 1996), tiopental (Kojima et al. 2002), o alfaxalona (Maddern et al. 2010), así como los efectos secundarios asociados a los agonistas α -2 adrenérgicos (Dart 1999; Leppänen et al. 2006)

Para la inducción anestésica se emplean fundamentalmente agentes anestésicos inyectables, que van seguidos de un mantenimiento con agente inhalatorio o inyectable. La anestesia inhalatoria es la técnica más usada (Brodbelt et al. 2008), porque presenta numerosas ventajas como la capacidad de controlar y modificar de forma rápida la profundidad anestésica y la obtención de tiempos de recuperación cortos (Hall et al. 2001). Sin embargo, requiere para su uso de un equipamiento específico para la entrada del agente transportador, así como de costosas máquinas anestésicas, vaporizadores y un elemento que elimine el dióxido de carbono y el anestésico (Kennedy & Smith 2015). Además, los gases anestésicos inhalatorios producen contaminación ambiental y suponen un riesgo para la salud del personal que los maneja (Ambros et al. 2008), y su uso conlleva una depresión cardiovascular y respiratoria dosis dependiente. Por todas estas razones, el mantenimiento anestésico con un agente inyectable, denominado como TIVA o anestesia total intravenosa, supone una clara opción a la anestesia inhalatoria, sobre todo en aquellas situaciones en las que no es posible el uso de un agente inhalatorio como en broncoscopias, traqueoscopias o exámenes laríngeos (Kennedy & Smith 2015).

La TIVA es una técnica totalmente aceptada en la anestesia veterinaria, que está ganando popularidad en la clínica de pequeños animales. Se caracteriza por el uso de fármacos administrados por ruta intravenosa para realizar la inducción y el mantenimiento anestésico. Las ventajas que presenta es que no necesitamos una máquina anestésica para realizarla, aunque siempre debemos mantener una vía aérea permeable para administrar oxígeno y ventilar al animal si es necesario. Además, los fármacos no suponen un riesgo para la salud del personal que los manipula ni producen contaminación ambiental, son fáciles de administrar y requieren de un equipamiento mínimo. Como desventajas, si lo comparamos con un mantenimiento inhalatorio, los cambios de profundidad anestésica son más lentos y las recuperaciones, aunque más tranquilas, suelen ser más prolongadas, ya que se necesita el metabolismo y la excreción hepática y/o renal del fármaco en cuestión. En humanos, el uso de una TIVA se asocia con una mejor calidad de recuperación, con menor incidencia de vómitos y náuseas (Hofer et al. 2003).

Los fármacos empleados en una TIVA deben reunir unas características como son un rápido inicio de acción, una corta duración de efecto, un rápido metabolismo y una alta tasa de aclaramiento, para que no tengan efectos acumulativos (Dundee & McMurray 1984; Campbell et al. 2001). Su administración intravenosa puede darse en forma de bolos repetidos o en una infusión continua. El empleo de bolos repetidos lleva a alcanzar concentraciones no constantes, las cuales suelen estar en determinados momentos del mantenimiento anestésico fuera de la ventana terapéutica, por exceso o por defecto. Cuando aparecen más elevadas, se producen efectos cardiorrespiratorios más marcados e inestables. Por el contrario, el uso de estos fármacos en infusión continua produce concentraciones plasmáticas estables y una mayor estabilidad hemodinámica, respiratoria y en la depresión del sistema nervioso central (Schwarz et al. 2014). Normalmente los fármacos se administran de manera intravenosa en infusión continua, mediante goteo o el uso de sistemas de infusión como bombas o jeringas, aunque se precisa siempre de un bolo previo o bolo de carga para alcanzar la concentración plasmática del fármaco dentro de la ventana terapéutica, la cual mantendremos mediante la infusión continua. Este bolo de carga en una anestesia se corresponde con la dosis de inducción.

Los anestésicos inyectables más usados en la clínica de pequeños animales para realizar una TIVA, que reúnan mejor las características citadas anteriormente son el propofol y la alfaxalona, que aportan hipnosis, inmovilidad y relajación muscular. Sin embargo, ninguno de ellos reúne todas las características necesarias para producir una anestesia general, por eso normalmente se combinan con otros fármacos que aportan analgesia como opioides, agonistas α -2 adrenérgicos, ketamina y lidocaína.

Aunque tanto la alfaxalona y el propofol son agentes adecuados para realizar un mantenimiento anestésico en perros (Ambros et al 2008), la alfaxalona presenta una gran estabilidad cardiovascular y una buena relajación muscular, así como una excelente inducción y recuperación anestésica (Ambros et al. 2008; Suárez et al. 2012), con tiempos de recuperación más cortos (Ambros et al 2008). La dosis de alfaxalona empleada por Ambros et al. (2008)(0.07 mg/kg/min) en su estudio experimental parece suficiente para realizar procedimientos no invasivos, pero es inferior a la necesitada para mantener una anestesia quirúrgica en perras sometidas a

ovariohisterectomía (0.11 mg/kg/min; Suárez et al. 2012). El empleo de un agonista α -2 adrenérgico en la premedicación anestésica, concretamente la dexmedetomidina, reduce los requerimientos de alfaxalona durante el mantenimiento anestésico en comparación con la acepromacina (0.09 ± 0.03 mg/kg/min vs. 0.13 ± 0.07 mg/kg/min, respectivamente), aunque en este estudio la dosis de inducción de alfaxalona no difirió entre los dos grupos de estudio (Herbert et al. 2013). La alfaxalona produce mínimos cambios a nivel cardiovascular, siendo su principal efecto adverso la depresión respiratoria (Ambros et al. 2008; Muir et al. 2008; Muir et al. 2009; Suárez et al. 2012). Su uso como agente inductor y de mantenimiento en animales jóvenes y hembras gestantes es seguro (O'Hagan et al. 2012; Metcalfe et al. 2014; Conde Ruiz et al. *in press*).

El principal uso de los agonistas α -2 adrenérgicos es como agentes sedantes dentro de la premedicación anestésica, pero existen numerosos estudios que los emplean en infusión continua como agente coadyuvante dentro de un mantenimiento anestésico. Con esta forma de administración conseguimos una concentración plasmática más estable del fármaco y una mayor estabilidad hemodinámica (White 1989). Además, permiten reducir los requerimientos del agente anestésico de manera dosis dependiente. El empleo de dexmedetomidina a dosis clínicas produce una disminución en los requerimientos de agente inhalatorio en distintas especies animales (Pascoe et al. 2006; Escobar et al. 2012; Gozalo-Marcilla et al. 2013a).

Sin embargo, el efecto de una infusión continua de dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico con agentes inyectables, concretamente con la alfaxalona, no ha sido estudiado. Por ello el desarrollo de la presente tesis doctoral plantea varias inquietudes investigadoras. En primer lugar, conocer los efectos de diferentes dosis de premedicación de dexmedetomidina en la dosis de inducción de alfaxalona y en la calidad de inducción. Además, se pretende determinar los efectos cardiorrespiratorios y anestésicos de dos dosis de dexmedetomidina en infusión continua, así como su influencia sobre los requerimientos de alfaxalona durante un mantenimiento anestésico. Por último, realizar la evaluación de estas combinaciones en la calidad y en los tiempos de recuperación.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 FÁRMACOS UTILIZADOS

2.1.1 DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina pertenece al grupo de los agonistas α -2 adrenérgicos. Este grupo de fármacos sedantes es muy usado en veterinaria, tanto en pequeños como en grandes animales, durante la premedicación y el mantenimiento anestésico. Los fármacos más usados de este grupo son la xilacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina. La dexmedetomidina es el último agonista α -2 adrenérgicos incorporado al mercado y el más potente y selectivo.

Las ventajas que aportan los agonistas α -2 adrenérgicos cuando se emplean en un protocolo anestésico son sedación, analgesia y relajación muscular, así como reducción de los requerimientos de otros fármacos anestésicos tanto en la inducción como en el mantenimiento (Bloor et al. 1992; Kuusela et al. 2001a; Kuusela et al. 2001b; Pascoe et al. 2006). Ejercen su función al unirse fundamentalmente a los receptores α -2 adrenérgicos, por lo que su acción puede revertirse con un antagonista α -2 adrenérgico como el atipamezol (Bartram et al. 1994). Son sustancias muy liposolubles que atraviesan fácilmente las membranas como la barrera hematoencefálica, barrera placentaria, pared intestinal y todas las mucosas. Se metabolizan fundamentalmente en hígado, y sus metabolitos, la mayoría con mínima actividad, son excretados por orina. Debido a la amplia distribución de los receptores α -2 adrenérgicos, además de producir sedación, analgesia y relajación muscular, presentan una gran variedad de efectos clínicos.

FARMACOCINÉTICA

La dexmedetomidina, con nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]imidazol monoclorhidrato, es el enantiómero dextrógiro y activo de la medetomidina (Vickery & Maze 1989). Las principales vías de administración son la intravenosa (IV) y la intramuscular (IM), con una amplia distribución tisular y ajustándose su cinética a un modelo tricompartmental (Dyck & Shafer 1993).

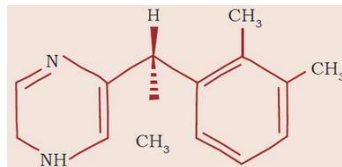


Fig.1 Estructura química de la dexmedetomidina

Presenta una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%. Su metabolismo es principalmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación, y se elimina por vía renal en un 95% (Mantz 1999).

La dexmedetomidina, a una dosis de 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, presenta una vida media, aclaramiento plasmático y volumen de distribución de 39.6 ± 10.8 y 46.8 ± 13.8 minutos; 0.97 ± 0.33 y 1.24 ± 0.48 L/h/kg; 0.79 ± 0.19 y 0.86 ± 0.22 L/kg, respectivamente (Kuusela et al. 2000). Aunque su velocidad de eliminación puede modificarse por sus efectos hemodinámicos, que dependen a su vez de la dosis utilizada (Salonen et al. 1995).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los agonistas α -2 adrenérgicos actúan estimulando los receptores α -2 adrenérgicos (pre-sinápticos, post- sinápticos y extrasinápticos), aunque también tienen algún impacto sobre los receptores α -1 adrenérgicos (generalmente post-sinápticos). Los receptores α -2 adrenérgicos, pertenecientes al grupo de receptores de membrana asociados a proteína G (Khan et al. 1999), al activarse desencadenan una serie de acontecimientos que comienzan con la inhibición de la enzima adenil ciclasa, reduciéndose la concentración de AMPc. Tienen una amplia distribución en el organismo, localizándose en el SNC (terminaciones nerviosas simpáticas y neuronas noradrenérgicas), sistema cardiovascular, respiratorio, renal, gastrointestinal y el tejido vascular (Langer 1981). La cantidad de receptores α -2 adrenérgicos, así como su

distribución y sensibilidad depende de la especie. Dentro de los receptores α -2 adrenérgicos existen varios subtipos (Katzung 2004):

- Los α_{2a} se localizan en el SNC (cortex y tronco del encéfalo) produciendo sedación y analgesia supraespinal junto con bradicardia e hipotensión mediadas centralmente.
- Los α_{2b} se localizan a nivel periférico (médula espinal y endotelio vascular) produciendo analgesia espinal, vasoconstricción y bradicardia mediada periféricamente.
- Los α_{2c} localizados a nivel medular, modulan la analgesia espinal y la termorregulación.
- Los α_{2d} que se cree que son similares a los α_{2a} en función y localización.

Aunque, todos los efectos producidos por la dexmedetomidina no pueden explicarse sólo por esta disminución del AMPc, por lo que se han propuestos una serie de mecanismos alternativos, entre los que se encontrarían la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (Hescheler et al. 1987) y la apertura de diferentes tipos de canales de potasio, hiperpolarizando la célula y suprimiendo o disminuyendo la actividad neuronal (Codina et al. 1987).

Por su parte, los receptores α -1 adrenérgicos incrementan la actividad motora y producen excitación e inquietud (Puumala et al. 1997). La dexmedetomidina no es un agonista α -2 adrenérgico puro, también se combina con receptores imidazólicos (Hieble & Ruffolo 1995). Estos se clasifican en receptores tipo I1, que se localizan a nivel cerebral, y tipo I2, que se localizan a nivel cerebral, en hígado y páncreas (Khan et al. 1999). Cuando se estimulan los I1 se produce hipotensión y una acción arritmogénica.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A) ACCIÓN SEDANTE Y ANTINOCICEPTIVA

Clínicamente, el grado de sedación y analgesia que ejercen los agonistas α -2 adrenérgicos no sólo depende de la localización y densidad de sus receptores, sino también de la selectividad y afinidad del fármaco por los receptores α -2 y α -1 adrenérgicos. El ratio de unión a los receptores α -2: α -1 es de 160:1, 260:1, 340:1,

1620:1 y 1620:1 para la xilacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina, respectivamente (Virtanen 1986; Scheinin et al. 1989; Villela & Nascimento Junior 2003). En ocasiones pueden darse casos de excitación paradójica tras la administración de estos agentes, sobre todo cuando se administran altas dosis de agonistas α -2 adrenérgicos menos selectivos, como la xilacina. Esto es debido a una importante estimulación sobre los receptores α -1 adrenérgicos. Aunque estos efectos se producen con dosis altas de cualquier agonista α -2 adrenérgicos (Doze et al. 1989; Anash et al. 2000), llegando incluso a antagonizar los efectos hipnóticos de agonistas α -2 adrenérgicos tan potentes como la dexmedetomidina (Guo et al. 1991). Estos fenómenos de excitación son más frecuentes cuando los animales están muy estresados, excitados o doloridos, porque tienen un alto nivel de catecolaminas circulantes que es difícil contrarrestar con la medicación (Clarke & England 1989).

La dexmedetomidina ejerce su acción sedante y analgésica al estimular a los receptores α -2 adrenérgicos localizados a nivel central. Su unión a nivel del *locus coeruleus*, inhibiendo la liberación de noradrenalina en las estructuras pre y post-sinápticas, ocasiona los efectos sedantes (Doze et al. 1989; Chiu et al. 1995). Los efectos analgésicos se producen por la estimulación de los receptores en el tronco del encéfalo y en el asta dorsal de la médula espinal (Unnerstall et al. 1984; Stenberg 1989). A estos niveles existe una interacción entre los receptores opioides y α -2 adrenérgicos en la modulación de la nocicepción, ya que presentan la misma localización (Ossipov et al. 1989; Savalo et al. 1989; Osmote et al. 1991) y el mismo mecanismo de acción, por lo que presentan una acción sinérgica (Ossipov et al. 1990). Los efectos analgésicos de los agonistas α -2 adrenérgicos duran la mitad que sus efectos sedantes (Sinclair 2003). Además, se ha visto que a dosis equipotentes, la potencia analgésica proporcionada por la dexmedetomidina es mayor a la de la medetomidina (Kuusela et al. 2000).

Los signos de sedación tras la administración de un bolo IV de dexmedetomidina se observan a partir de los 2 minutos (Gómez-Villamandos et al. 2006). El mayor nivel de sedación y analgesia en perros tras la administración de un bolo IV de 10 ó 20 μ g/kg de dexmedetomidina se observa a los 10-20 minutos con unas concentraciones plasmáticas de 5.5 y 14 ng/mL, respectivamente, observándose aún

signos de sedación moderados a los 40 minutos con 2.7 y 6.2 ng/mL, respectivamente (Kuusela et al. 2000). Los efectos sedantes de la dexmedetomidina aparecen a dosis superiores a 0.533 ± 0.053 ng/mL, siendo estas más bajas que las requeridas para ejercer analgesia (a partir de 1.869 ± 0.063 ng/mL) (van Oostrom et al. 2011). El nivel de sedación parece tener un comportamiento dosis dependiente (Kuusela et al. 2001a), aunque hay autores que observan una sedación similar con dosis diferentes (Gómez-Villamandos et al. 2006), especialmente durante la primera hora después de la administración (Kuusela et al. 2000). Estos resultados sugieren que existe un efecto techo por el que los efectos sedantes y analgésicos de la dexmedetomidina no aumentan de manera dosis dependiente (Kuusela et al. 2000), aunque los efectos cardiovasculares sí lo hagan (Kuusela et al. 2001b; Sinclair 2003; Pascoe et al. 2006). Este efecto techo también se ha descrito por otros autores en humanos (Jaakola et al. 1991; Hall et al. 2000). A pesar de este efecto techo, en perros la duración de la sedación y la analgesia se prolongan cuanto más alta sea la dosis empleada (Kuusela et al. 2000; Sinclair 2003; van Oostrom et al. 2011). Ansah et al. (1997) han descrito los mismos efectos en gatos.

B) ACCIÓN CARDIOVASCULAR

Los agonistas α -2 adrenérgicos afectan significativamente a la función cardiovascular a través de la estimulación de receptores centrales y periféricos. La variabilidad de efectos sobre la resistencia vascular sistémica (RVS), presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), ritmo y flujo sanguíneo está influenciada por la especie, la distribución de los receptores α -1 y α -2 adrenérgicos, por variabilidad individual, el estado de ánimo (estresado, excitado, dolor), así como por la dosis, vía y velocidad de administración.

Tras su administración IV, inicialmente se produce una vasoconstricción periférica a nivel sistémico y pulmonar por la activación de los receptores α_{2B} y α_1 , observándose hipertensión arterial y un aumento de la RVS, lo que estimula a los barorreceptores induciendo un aumento del tono vagal, con bradicardia y disminución del gasto cardíaco (GC) de hasta el 50% de manera refleja (Haskins et al. 1986; Lammintausta 1991; Pypendop & Versteegen 1998) y una redistribución central del flujo

sanguíneo (Bloor et al. 1992; Lawrence et al. 1996). Los efectos iniciales de los agonistas α -2 adrenérgicos se deben a su acción periférica más que a su acción central (Honkavaara et al. 2011). Estos cambios cardiovasculares se han recogido tras una dosis única de dexmedetomidina en premedicación (Gómez-Villamandos et al. 2006; Herbert et al. 2013; Pinelas et al. 2014) y durante el mantenimiento anestésico con una infusión continua (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef 2008; Pascoe et al. 2015), describiéndose unos efectos secundarios dosis dependiente (Pascoe et al. 2006, 2015). Una dosis única de dexmedetomidina de 10 ó 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV reduce la FC en un 60 y 66% y aumentan la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en un 20 y 26%, respectivamente. Los cambios en las presiones fueron similares, aunque las concentraciones plasmáticas fueron diferentes, lo que sugiere que la máxima vasoconstricción se ejerce a bajas dosis de dexmedetomidina (Kuusela et al. 2000). Cuando se emplea en infusión continua, la reducción del GC para 0.5, 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ fue de 17%, 30% y entre 27-56%, respectivamente (Lin et al. 2008; Pascoe et al. 2015). Según los resultados obtenidos en los diferentes estudios, parece que los mayores cambios cardiovasculares ocurren entre 0.5 y 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Pascoe et al. 2015). A pesar de esta depresión cardiovascular, todos los autores coinciden en que se mantiene una buena estabilidad cardiovascular, con mínimos cambios durante todo el tiempo de infusión (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef 2008; Pascoe et al. 2015). Cuando se emplea una infusión continua de dexmedetomidina, los animales mantienen una adecuada perfusión tisular (Lawrence et al. 1996; Uilenreef et al. 2008; Pascoe et al. 2015) con valores de lactato en sangre arterial dentro de los límites normales descritos para perros sanos (Uilenreef et al. 2008) y, aunque se observa una disminución en la entrega de oxígeno a los tejidos, ésta se mantiene siempre por encima de los niveles críticos (Lin et al. 2008). Además, se ha visto que estos efectos depresores aparecen durante los primeros 5 minutos tras la administración de la dexmedetomidina (Kuusela et al. 2000; Lin et al. 2008) y no se exacerban durante una infusión continua de 2, 3 y 24 horas de duración (Lin et al. 2008; Pascoe et al. 2015). Congdom et al. (2013) afirman que los efectos cardiovasculares de la dexmedetomidina se producen con la dosis inicial, y que una infusión de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ no agrava dichos cambios.

En humanos tras esta primera fase, se produce una hipotensión y una disminución del tono simpático, debida probablemente a la activación de los receptores imidazólicos (Tibirica et al. 1991). En perros esta fase de hipotensión no se ha recogido en ningún estudio clínico, manteniéndose las presiones arteriales en un rango aceptable después de la administración de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina en perros anestesiados con propofol o isoflurano (Kuusela et al 2003). Esta diferencia en la respuesta hemodinámica a los agonistas α -2 adrenérgicos entre humanos y perros puede deberse a una mayor sensibilidad de los perros al efecto vasoconstrictor de los agonistas α -2 adrenérgicos (Khan et al. 1999).

La disminución del gasto cardiaco se debe fundamentalmente al aumento de la RVS y un efecto inotrope negativo, con una limitada acción sobre el volumen sistólico (VS) (Bloor et al. 1992). La dexmedetomidina *per se*, no tiene efecto depresor directo sobre la contractilidad miocárdica, sino que su acción es debida a la disminución de catecolaminas circulantes (Housmans 1990; Coughlan et al. 1992). Hay resultados contradictorios a la hora de asociar esta caída del gasto cardiaco a una hipoxia miocárdica tras la administración de dexmedetomidina. A pesar de producir un aumento de resistencia vascular a nivel coronario (Flacke et al. 1993) y aumento del trabajo miocárdico secundario al aumento de la postcarga, los agonistas α -2 adrenérgicos disminuyen la demanda de oxígeno por parte del músculo cardíaco, por lo que, en un perro con una función cardiovascular normal, esta vasoconstricción coronaria no se asociaría con hipoxia miocárdica (Murrell & Hellebrekers 2005).

Con el tiempo, la RVS y la PA vuelven a valores normales (Savalo 1989), aunque la bradicardia suele persistir debido a una disminución en el tono simpático (Sinclair 2003) de origen central (Xu et al. 1998). La duración y características de la fase hipertensora dependen del agonista α -2 adrenérgico, de la dosis y de la vía de administración. El incremento de la presión arterial es dosis dependiente. Con bajas dosis predominan los efectos centrales mientras que con dosis elevadas la estimulación periférica y la vasoconstricción son más pronunciadas (Pypendop & Versteegen 1998). Además, la hipertensión que se registra es mayor cuando los agonistas α -2 adrenérgicos se administran vía IV en lugar de vía IM, influyendo también la velocidad de administración (Vainio & Palmu 1989). Por todo lo visto

anteriormente, se recomienda el empleo de bajas dosis de agonistas α -2 adrenérgicos administradas vía IM.

Otro efecto de los agonistas α -2 adrenérgicos sobre la función cardiovascular es la producción de bradiarritmias, fundamentalmente bloqueos atrioventriculares de 1º y 2º grado (Kuusela et al. 2001a; Murrell & Hellebrekers 2005). El mecanismo preciso del efecto de la dexmedetomidina sobre el ritmo cardiaco se desconoce, pero parecen estar involucrados los receptores imidazólicos, asociados a una estimulación vagal, por ello debe evitarse la asociación de un antimuscarínico con un agonista α -2 adrenérgico (Murrell & Hellebrekers 2005), además del efecto negativo que tiene el aumento de FC sobre la oxigenación del miocardio (Lemke et al. 1992).

A pesar de la disminución del GC tras la administración de dexmedetomidina, los estudios realizados no observan una falta de perfusión en los órganos vitales en animales sanos (Murrell & Hellebrekers 2005). Esto se debe a la redistribución central de la sangre que preserva el riego sobre los órganos vitales como son cerebro, corazón, hígado y riñones, a la expensa de órganos menos vitales. Esto se favorece también porque la dexmedetomidina disminuye los requerimientos de oxígeno del organismo (Lawrence et al. 1996). Lin et al. (2008) corroboran estas afirmaciones al observar que durante un mantenimiento anestésico con isoflurano o propofol y utilizando como coadyuvante una infusión continua de dexmedetomidina, a pesar de la depresión cardiovascular que se produce, los parámetros relacionados con la oxigenación tisular, así como los gases arteriales se mantienen dentro de rangos normales en perros, indicando que se mantiene una adecuada oxigenación tisular.

C) ACCIÓN VENTILATORIA

La depresión respiratoria desencadenada por los agonistas α -2 adrenérgicos es secundaria a la depresión del SNC y es menor a la que se observa con otros agentes sedantes (Lammintausta 1991). Cuando la dexmedetomidina se emplea como único agente en premedicación, se observa una disminución en la frecuencia respiratoria (FR) dosis dependiente (Kuusela et al. 2000, 2001a), un ligero aumento en la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) (Bloor et al. 1989), junto con una disminución de la respuesta a la hipercapnia (Lerche & Muir 2004). Igualmente,

durante una infusión continua de dexmedetomidina los efectos a nivel respiratorio son mínimos (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Congdom et al. 2013; Pascoe et al. 2015). La acidosis respiratoria observada en algunos estudios con dexmedetomidina parece ser secundaria al empleo de agentes anestésicos como el propofol o el isoflurano (Congdom et al. 2013). Aunque los efectos respiratorios producidos por la dexmedetomidina son mínimos, cuando se combina con otros sedantes, analgésicos o anestésicos, esta depresión respiratoria se agrava, pudiendo detectarse acidosis moderada, hipoxia o cianosis. En base a estos conocimientos, la administración de oxígeno en premedicación y durante el mantenimiento anestésico es necesaria cuando los agonistas α -2 adrenérgicos se combinan con otros sedantes o anestésicos.

D) ACCIÓN ENDOCRINA

Los agonistas α -2 adrenérgicos desencadenan también efectos sobre la función endocrina, debido a la disminución de las catecolaminas circulantes (Hokfelt et al. 1975). Producen hiperglucemia al actuar sobre los receptores α -2 adrenérgicos de las células β pancreáticas y disminuir la secreción de insulina (Angel & Langer 1988). Disminuyen la producción de hormonas implicadas en el desarrollo de la respuesta de estrés quirúrgico como la ACTH y el cortisol (Benson et al. 2000; Ambrisko & Hikashi 2002a; Ambrisko & Hikashi 2002b; Vaisanen et al. 2002), así como de la hormona antidiurética y de la renina, provocando un aumento en la diuresis (Reid et al. 1979; Roman et al. 1979).

E) ACCIÓN DIGESTIVA

A nivel gastrointestinal reducen la motilidad (Roger & Ruckebusch 1987; Maugeri et al. 1994), las secreciones (Soldani et al. 1984), el flujo sanguíneo y retrasan el vaciamiento gástrico (Ruwart et al. 1980; McNeel & Hsu 1984). Estos efectos sobrepasan el tiempo de sedación y son antagonizados con la administración de atipamezol (Sinclair 2003). Además, los agonistas α -2 adrenérgicos son eméticos, produciéndose este efecto con anterioridad al pico de sedación.

F) OTRAS ACCIONES

En perros, se ha visto que la medetomidina no afecta a la presión intracraneal (PIC) y aumenta ligeramente la presión de perfusión cerebral (Keegan et al. 1995). Sin embargo, otros estudios citan que la dexmedetomidina disminuye el flujo sanguíneo cerebral y con ello debería disminuir la PIC pero también el aporte de oxígeno (Zornow et al. 1990; Ishiyama et al. 1995). Esta disminución de la PIC se produce por una disminución del volumen sanguíneo cerebral total debido a la vasoconstricción mediada por los agonistas α -2 adrenérgicos, aunque un tejido enfermo puede tener una respuesta diferente (Dugdale 2010).

El efecto sobre la contracción del endometrio depende del agente y/o especie. Así, se ha observado como la xilacina en bóvidos produce contracciones uterinas (Leblanc et al. 1984) mientras que la administración de medetomidina a dosis clínicas en perras preñadas produce una disminución de la contractilidad (Jedruch et al. 1989). En cualquier caso, su uso no está recomendado en animales gestantes porque producen vasoconstricción de los vasos placentarios y porque al ser tan liposolubles atraviesan la barrera placentaria, lo cual compromete la viabilidad fetal.

Producen una hipotermia dosis dependiente al deprimir la termorregulación central. Sin embargo, la reducción en la producción de calor puede contrarrestarse en parte gracias a la vasoconstricción periférica y la redistribución central de la sangre, por eso su efecto hipotérmico es menor en comparación con otros sedantes (Sinclair 2003).

A nivel ocular, la dexmedetomidina provoca un descenso de la presión intraocular (Jaakola et al. 1992).

USO CLÍNICO

El uso de sedantes en premedicación ayuda a reducir el estrés en los animales facilitando el manejo y limitando las consecuencias fisiológicas de la respuesta de estrés quirúrgico (Benson et al. 2000; Kuusela et al. 2003). El uso de la dexmedetomidina como agente sedante en premedicación produce unos efectos similares a la medetomidina en perros anestesiados con propofol-isoflurano (Kuusela et al. 2001a) o propofol-desflurano (Gómez-Villamandos et al. 2006). Se necesita la

mitad de la dosis de dexmedetomidina para obtener efectos equipotentes a los de la medetomidina (Kuusela et al. 2000, 2001a; Gómez-Villamandos et al. 2006).

Además, permite reducir los requerimientos del agente inductor y del agente inhalatorio durante el mantenimiento anestésico (Kuusela et al. 2000, 2001a; Gómez-Villamandos et al. 2006; Bell et al. 2011), en mayor grado que otros sedantes como la acepromacina (Bell et al. 2011; Herbert et al. 2013). Cuando se emplea como único agente durante la premedicación anestésica se observa una disminución dosis dependiente de los requerimientos de propofol (Gómez-Villamandos et al. 2006) de hasta un 55 y 87% cuando se comparan 0.2 vs 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{IV}$ y 0.2 vs. 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{IV}$ de dexmedetomidina, respectivamente (Kuusela et al. 2001a). Esta influencia dosis dependiente se observa también cuando el agente inductor es la alfaxalona (Pinelas et al. 2014). Reduce los requerimientos tanto del agente inductor como del agente inhalatorio durante el mantenimiento anestésico (Bloor et al. 1992; Gómez-Villamandos et al. 2006). Este efecto podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los agonistas α -2 adrenérgicos (Maze et al. 1987), aunque también hay autores que sugieren que existe un lugar adicional de acción de los agonistas α -2 adrenérgicos, diferente del receptor presináptico autoinhibidor de las vías noradrenérgicas, que mediaría la acción reductora de la concentración alveolar mínima de los anestésicos volátiles (Maze & Regan 1991).

Una aplicación bastante frecuente de los agonistas α -2 adrenérgicos es su uso en infusión continua como agentes coadyuvantes durante el mantenimiento anestésico. La combinación de un agente hipnótico, sedante y/o analgésico administrado de manera intravenosa con un anestésico inhalatorio se conoce con el término de anestesia parcial intravenosa o PIVA. La PIVA produce una mejora en los parámetros cardiorrespiratorios debido a la reducción en los requerimientos del agente inhalatorio y al efecto hipotensor asociado a estos agentes (Fujita et al. 1993; Galloway et al. 2004). Cuando la combinación de agentes hipnóticos, sedantes y/o analgésicos se administra únicamente por vía intravenosa se denomina anestesia total intravenosa o TIVA.

La administración en infusión continua de un fármaco resulta en una concentración plasmática más estable del fármaco, lo que proporciona unos efectos clínicos más consistentes y prolongados, una mayor estabilidad hemodinámica y una biotransformación más rápida (White 1989). Para alcanzar la concentración plasmática que esté dentro de la ventana terapéutica, es necesario administrar una dosis inicial o bolo de carga, que normalmente es la dosis administrada durante la premedicación anestésica en el caso de la dexmedetomidina. Sin este bolo de carga se necesitarían de 4-5 veces la vida media del para alcanzar dicha concentración plasmática constante dentro del rango terapéutico.

La administración de una infusión continua de dexmedetomidina a dosis clínicas ejerce una disminución dosis dependiente en los requerimientos de los agentes anestésicos, mostrando una reducción significativa en la concentración alveolar mínima del isoflurano en perros (de hasta el 60% cuando se emplea una dosis de 3µg/kg/h; Pascoe et al. 2006), gatos (Escobar et al. 2012) y caballos (Gozalo-Marcilla et al. 2013a). Igualmente, disminuye la concentración alveolar mínima del sevoflurano en ponis (Gozalo-Marcilla et al. 2013b). La infusión continua de dexmedetomidina aporta estabilidad cardiovascular, con mínima repercusión a nivel respiratorio y manteniendo el aporte de oxígeno a los tejidos, a pesar de producir los típicos cambios hemodinámicos de los agonistas α -2 adrenérgicos (Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Gozalo-Marcilla et al. 2013a).

2.1.2 METADONA

Los opioides se emplean rutinariamente en la práctica veterinaria para proporcionar analgesia sin pérdida de consciencia. Se suelen combinar con otros fármacos como fenotiacinas y agonistas α -2 adrenérgicos en premedicación para proporcionar sedación, analgesia y disminuir los requerimientos de otros fármacos, denominándose este hecho neuroleptoanalgesia. Cuando se combinan, se produce un efecto sinérgico que potencia la sedación y la analgesia que aportaría cada grupo de fármacos de manera individual. El término opioide engloba un grupo de fármacos naturales o sintéticos que interactúan con los receptores opioides y tienen propiedades similares a la morfina o el opio. Los fármacos que derivan del opio se denominan opiáceos, entre los cuales se encuentra la morfina (Hall et al. 2001).

Los receptores opioides se encuentran a nivel central (espinal y supraespinal) y periférico. Son receptores unidos a proteínas G, que ejercen su acción mediante la inhibición de enzimas como la adenil ciclasa, disminuyendo la formación de AMPc, o alterando la permeabilidad de las membranas celulares al inhibir los canales de calcio pre-sinápticos, disminuyendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato o la sustancia P. Además, favorecen el flujo de salida de los iones potasio del terminal post-sináptico, produciendo una hiperpolarización neuronal con un incremento de los umbrales de acción (Kukanich & Wiese 2015). La distribución a nivel del SNC difiere entre las distintas especies, e incluso en ocasiones presenta una variabilidad individual, por lo que las diferentes especies responden de manera diferente a los opioides y requieren de dosis diferentes.

Los principales receptores opioides se dividen en μ (mu o MOP), K (kappa o KOP) y δ (delta o DOP). Los distintos fármacos opioides se clasifican en función del receptor o receptores en los que actúan, así como por la selectividad que presentan por ellos y por su efecto (Lamont & Mathews 2007). Desde un punto de vista práctico podemos diferenciar (Flórez 1992):

- Agonistas puros, con acción sobre los receptores μ . Producen un efecto dosis dependiente hasta que se alcanza un efecto máximo por la estimulación máxima de los receptores. Dentro de este grupo se encuadran morfina, metadona, petidina, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo y

alfentanilo. Al incrementar su dosis incrementa el efecto analgésico que ejercen, pero desafortunadamente también los efectos secundarios.

- Agonistas parciales de los receptores μ , como la buprenorfina. Tienen una actividad intrínseca menor que los agonistas puros, pudiéndose comportar como antagonistas en presencia de ellos. Producen también un efecto dosis dependiente, pero su efecto máximo se alcanza antes que el efecto máximo de un agonista puro de μ . La analgesia que proporciona la buprenorfina es limitada, pero también lo son sus efectos secundarios.
- Agonistas/antagonistas, son opioides agonistas sobre los receptores K pero que ejercen un efecto agonista parcial o incluso antagonista sobre los receptores μ . El efecto final que produzcan estos fármacos, dependerá del grado de afinidad sobre cada uno de los tipos de receptores. Dentro de ellos, el butorfanol es el más empleado en veterinaria.
- Antagonistas puros, que presentan mayor actividad por los receptores μ , pero también sobre receptores K (ej. Naloxona). Son fármacos que carecen de actividad intrínseca. Se unen al receptor con una gran afinidad y sin producir ningún efecto, pero establecen un antagonismo competitivo con los opioides agonistas, inhibiendo la unión de estos últimos al receptor o bien desplazando a aquellos que se encuentran unidos por presentar una mayor afinidad.

La administración de un agonista parcial de μ o un agonista/antagonista también pueden actuar como antagonista, al desplazar por afinidad al agonista puro de μ , revirtiendo parcialmente sus efectos (Kukanich & Wiese 2015).

Tabla 1. Selectividad por el receptor (agonista y antagonista) de los principales opioides (Hall et al. 2001)			
Fármaco	Receptor μ	Receptor K	Receptor δ
Morfina	+++	+/-	-
Metadona	+++	-	-
Fentanilo	+++	-	-
Remifentanilo	+++	-	-
Petidina	++	-	-
Buprenorfina	+++	?	?
Butorfanol	++	++	-
Naloxona	+++	+	+

La metadona es un opioide agonista puro de μ con efectos similares y potencia ligeramente superior a la morfina. Cuando hablamos de opioides, el término potencia hace referencia a la dosis necesaria para obtener un determinado efecto, en este caso, analgesia. A dosis de 0.5 mg/kg, la eficacia analgésica de la morfina y la metadona fueron similares (Clarke et al. 2014). Es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica veterinaria debido a su seguridad, su eficacia y su bajo coste.

El uso de opioides para producir analgesia de cara a una cirugía implica su administración antes, durante y después de la misma. La elección del opioide más idóneo para un determinado paciente depende del grado de analgesia necesaria, del tiempo de inicio de acción y de la duración de esta acción, así como del estado general del paciente para tolerar los efectos secundarios asociados al uso de este grupo de fármacos (Hall et al. 2001). Normalmente, los más usados en premedicación son morfina, metadona y buprenorfina, porque son los que presentan una mayor duración de acción. Para uso intraoperatorio se suelen reservar los que presentan una menor duración de acción como fentanilo, remifentanilo o alfentanilo, que además son los que poseen mayor potencia analgésica y mayores efectos secundarios (Hall et al. 2001).

FARMACOCINÉTICA

Los opioides son sustancias lipofílicas, por lo que presentan una buena absorción cuando se administran vía intramuscular, subcutánea u oral. La administración oral presenta una baja biodisponibilidad debido al metabolismo de primer paso a nivel hepático. También se administran por vía intravenosa, alcanzándose la mayor concentración plasmática del fármaco justo después de la administración del bolo. La metadona puede administrarse de manera intravenosa, tanto en bolo como en infusión continua, y también por vía subcutánea e intramuscular (Kukanich & Wiese 2015).

Se distribuyen fácilmente por todo el organismo, atravesando fácilmente las membranas como la barrera hematoencefálica o la barrera placentaria. Esta distribución se influye por el flujo de sangre a los tejidos, por eso en los tejidos que presentan una rica vascularización como cerebro, hígado, riñones, corazón,..., el equilibrio entre la concentración del fármaco en la sangre y en el órgano se alcanza rápidamente, pero también se retira antes. Su metabolismo es hepático, con excreción en la orina y en la bilis (Kukanich & Wiese 2015). Algunos de sus metabolitos son activos y tienen una recirculación enterohepática (Kerr 2007).

En el caso de la metadona, la vida media es de 2-4 horas, el aclaramiento plasmático de 30 mL/kg/min y el volumen de distribución de 3.5 L/kg en perros (Kukanich & Wiese 2015).

Las dosis recomendadas en el perro son (Kukanich & Wiese 2015):

- Dosis intravenosa: 0.2-0.5 mg/kg cada 3-4 horas.
- Dosis en infusión continua: 0.05-0.2 mg/kg/h.
- Dosis intramuscular o subcutánea: 0.2-0.5 mg/kg cada 3-4 horas.

La metadona es muy similar a la morfina, pero más liposoluble, por lo que atraviesa con mayor rapidez la barrera hematoencefálica. Esta propiedad también hace que su pico de actividad sea anterior al de la morfina (5 minutos después de su administración IV vs. 10-20 minutos de la morfina), que tenga mayor duración de acción y que se acumule ligeramente. Por esto en un tratamiento crónico la vida media de eliminación se prolonga, siendo recomendable aumentar el intervalo entre dosis.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Todos los efectos clínicos de los opioides dependen del tipo de receptor sobre el que actúan, de la dosis, de la vía y la velocidad de administración, de las características farmacocinéticas y de variaciones individuales (Kukanich & Wiese 2015).

Los principales efectos de cada tipo de receptor son:

Tabla 2. Acciones derivadas de la estimulación por un opiode agonista de los distintos receptores opioides (Kukanich & Wiese 2015)		
Receptor μ	Receptor K	Receptor δ
Analgesia (espinal y supraespinal)	Analgesia (espinal y supraespinal)	Analgesia (espinal y supraespinal)
Sedación	Sedación	Aumento del apetito
Miosis/Midriasis (en función de la especie)	Miosis/Midriasis (en función de la especie)	Inmunomodulación
Disminución de la motilidad intestinal	Disminución de la motilidad intestinal	
Disminución de las secreciones gastrointestinales	Disminución de las secreciones gastrointestinales	
Disminución del reflejo de micción	Diuresis	
Emético/Antiemético (en función del fármaco)	Aumento del apetito	
Excitación	Inmunomodulación	
Depresión respiratoria		
Aumento del apetito		
Inmunomodulación		

Un efecto colateral de la administración de opioides agonistas puros es la aparición de tolerancia tras la administración de dosis repetidas. La velocidad con que se desarrolla depende del fármaco, y no es homogénea para todos los efectos clínicos, sino que afecta más rápidamente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, sedación e hipotensión). Además se produce una tolerancia cruzada entre los fármacos opioides que activan un mismo tipo de receptor.

A) SEDACIÓN Y ANALGESIA

La principal indicación de los opioides es la de aportar analgesia, actuando tanto sobre el sistema aferente que lleva la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que lo controla, impidiendo la liberación de sustancia P. Los opioides agonistas puros de μ son los que producen mayor efecto analgésico, mientras que los agonistas parciales de μ son útiles para tratar un dolor leve, y los antagonistas de μ y agonistas de K (butorfanol) poseen un efecto analgésico limitado. La metadona es efectiva para el tratamiento del dolor moderado-severo, con incremento de sus

efectos analgésicos al incrementar la dosis. Además es antagonista de los receptores NMDA a nivel medular (Ebert et al. 1995; Wagner 2002), lo que incrementa su efecto analgésico sobre todo en el tratamiento del dolor crónico refractario al uso de morfina, disminuyendo la aparición de tolerancia por su uso continuado (Wagner 2002).

Los opioides no sólo reducen la sensibilidad al estímulo doloroso, sino que también atenúan la percepción del dolor y el tono desagradable y angustioso del mismo (Flórez 1992).

Además, los opioides producen sedación de manera dosis dependiente por su interacción con los receptores μ y κ (Muir 2002), siendo el grado de sedación mayor cuando se emplean los opioides agonistas puros de μ (morfina o metadona) en comparación con los agonistas de κ (butorfanol) (Cornick & Hartsfield 1992; Monteiro et al. 2009). Cuando se administran dosis elevadas o tras una administración IV rápida, principalmente en animales libres de dolor, puede producirse excitación con un incremento en la actividad motora. Este fenómeno de excitación aparece más frecuentemente en el gato y el caballo que en el perro. Episodios de vocalización y disforia se han descrito también tras una dosis clínica de opioides en perros que no presentan dolor (Lascelles 2000; Pascoe 2000). Para producir sedación, las dosis requeridas son superiores a las necesarias para producir analgesia.

Este efecto sedante de los opioides se potencia cuando se combinan con otros fármacos sedantes como fenotiacinas o agonistas α -2 adrenérgicos, observándose además una mayor calidad de sedación que cuando la fenotiacina o el agonista α -2 adrenérgico se administran individualmente (Smith et al. 2001; Cardoso et al. 2014). Estudios realizados en perros sanos confirman que la combinación dexmedetomidina-metadona a dosis bajas produce una sedación de moderada a profunda (Cardoso et al. 2014; Canfrán et al. *in press*), obteniendo con la metadona la misma calidad de sedación que cuando un agonista α -2 adrenérgico se combina con butorfanol (Puighibet et al. 2015). Al emplear dosis bajas de un agonista α -2 adrenérgico, es necesario aumentar la dosis de opioide para obtener una buena calidad de sedación (Raszplewicz et al. 2013; Puighibet et al. 2015; Canfrán et al. *in press*). El efecto analgésico proporcionado por los agonistas α -2 adrenérgicos también se prolonga

cuando se combinan con un opioide como metadona o morfina (Salmenperä et al. 1994; Cardoso et al. 2014).

B) DEPRESIÓN RESPIRATORIA

Los opioides presentan diferentes efectos secundarios, pero el más importante de todos es la depresión respiratoria dosis dependiente en la mayoría de especies animales, la cual se potencia cuando se combinan con otros agentes como los anestésicos inhalatorios, anestésicos inyectables o con otros fármacos que produzcan también depresión respiratoria (Hall et al. 2001; Wagner 2002). Esta depresión es mediada fundamentalmente por los receptores opioides μ supraespinales, que reducen la sensibilidad del centro respiratorio a los cambios en la tensión de dióxido de carbono (Steffey et al. 1993; Wagner 2002). En el caso de animales sanos, y con una monitorización anestésica que permita manejarla correctamente, esta depresión respiratoria no supone un efecto secundario importante (Grimm et al. 2005; Maiante et al. 2009; Wunsch et al. 2010). Además, en pacientes de alto riesgo anestésico, el uso de opioides no está contraindicado por su depresión respiratoria, siempre y cuando se proporcione una correcta monitorización del paciente.

La acción depresora respiratoria varía con la dosis, la vía de administración (es máxima por vía IV y mínima por vía oral o transdérmica) y velocidad con que el opioide llegue al sistema nerviosa central, que depende directamente de la liposolubilidad del agente.

Por otro lado, la administración única de opioides en perros puede causar taquipnea, que se atribuye al efecto que estos tienen sobre el centro termorregulador. El jadeo se inicia como una respuesta compensatoria a una falsa señal de temperatura elevada (Lascelles 2000; Pascoe 2000). La metadona tiene una gran facilidad para producir este efecto cuando se administra sola, incluso con un ratio superior a la morfina (Smith et al. 2001). Al atravesar fácilmente la barrera placentaria, este efecto adverso también se produce en los neonatos cuando un opioide se administra previo a la realización de la cesárea. Por lo que la administración de naloxona a los neonatos está indicada en estos casos (Hall et al. 2001).

C) EFFECTO ANTITUSIVO

Esta acción está mediada por los receptores μ y K a nivel del centro de la tos en la médula oblongada. El butorfanol es el opiode más prescrito con este fin en la práctica veterinaria. Este efecto antitusivo es bastante marcado, lo que facilita ciertos procedimientos, como el aumento de la tolerancia al tubo endotraqueal en el periodo post-anestésico o en cuidados intensivos o la intubación (Wagner 2009; Kukanich & Wiese 2015).

D) EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Los efectos cardiovasculares de los opioides, al igual que la mayoría de sus efectos adversos, depende del fármaco empleado, de la dosis y de la especie animal (Hall et al. 2001). Maiante et al. (2008) afirman que a dosis iguales, la depresión cardiovascular de la metadona es mayor que la de la morfina en perros. Aunque por norma general, cuando se administran a dosis clínicas tienen mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular (Grimm et al. 2005; Guedes et al. 2007). En el caso de la metadona, cuando se administra a la dosis recomendada, los efectos cardiovasculares tienen escasa significancia clínica (Stanley et al. 1980).

La bradicardia es una de los efectos secundarios principales descritos en perros, producida por el incremento en el tono vagal mediado centralmente (Stanley et al. 1980; Hall et al. 2001). Por ello, la administración de fármacos antimuscarínicos como la atropina o el glicopirrolato puede revertir este efecto. Maiante et al. (2008) compararon los efectos cardiovasculares de 1 mg/kg/IV de morfina con 1 mg/kg/IV de metadona, observando que la reducción en la FC y el GC fue mayor en el grupo de la metadona. Hay autores que describen un mecanismo secundario para esta bradicardia producida por la metadona, como es la estimulación de los baroreceptores periféricos por el aumento de la RVS (Hellebrekers et al. 1989). Este aumento en la RVS producido con dosis de 1 mg/kg/IV o superiores en perros conscientes (Maiante et al. 2008), parece ser debida a un incremento en los valores de vasopresina plasmática (Hellebrekers et al. 1989). Con dosis clínicas, el GC se mantiene por el aumento del VS con mínimos cambios en la contractilidad cardíaca, pero a dosis elevadas, debido a un

efecto cronotropo negativo más acentuado, el GC disminuye (Stanley et al. 1980; Maiante et al. 2008).

A nivel vascular su efecto es bastante variable. La liberación de histamina por la administración IV de morfina o petidina produce hipotensión, así como taquicardia y broncoespasmo típicos de una reacción anafiláctica. Este efecto que no se produce siempre con la morfina, se ha descrito con dosis elevadas y con administraciones muy rápidas (Muldoon et al. 1987; Guedes et al. 2007). En gatos y caballos se aprecia un incremento en las presiones arteriales tras la administración de opioides, pero parece ser debido a la excitación (Hall et al. 2001).

Estos efectos cardiovasculares de los opioides son más pronunciados cuando se administran junto con otros fármacos que afectan también el sistema cardiovascular como anestésicos inhalatorios, fenotiacinas o agonistas α -2 adrenérgicos. Aunque en estos casos, los efectos sobre el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica o las presiones arteriales se debe más al resto de agentes que a los opioides (Kukanich & Wiese 2015).

E) EFFECTOS GASTROINTESTINALES

Los opioides pueden producir un efecto emético o antiemético dependiendo del agente, de la dosis y de la vía de administración. Los receptores opioides δ localizados en la sustancia gris periacueductal del bulbo raquídeo parecen estar más involucrados en el efecto emético, mientras que los opioides más liposolubles como fentanilo y metadona que atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica, ejercen una acción inhibitoria sobre el centro del vómito y por tanto tienen efecto antiemético (Schurig et al. 1982; Blancquaert et al. 1986; Monteiro et al. 2009). Así, los opioides menos liposolubles como la morfina tienen efecto emético (Valverde et al. 2004).

La vía de administración también influye, ya que parece que la ruta IV tiene menos efecto emético que la IM (Robertson et al. 2009).

En cuanto a su efecto en la motilidad intestinal, se ocasiona tanto por mecanismos centrales (receptores como μ y K) como periféricos (receptores μ), ejerciendo una reducción de la motilidad y las secreciones gastrointestinales. El efecto

neto es una constipación o un efecto antidiarreico, dependiendo de las condiciones en las que se encuentre el sistema digestivo. Este efecto sobre la motilidad parece ser secundario a una acción vagal, estando mediado por una disminución en la liberación de acetilcolina y de sustancia P. Además, incrementan el tono de los esfínteres. Este efecto de disminución de la motilidad intestinal tiene menos importancia en el perro o el gato, pero en los caballos es muy importante, además se agrava con la administración conjunta con agonistas α -2 adrenérgicos (Kukanich & Wiese 2015).

F) OTROS EFECTOS

A nivel del sistema urinario, fundamentalmente cuando se administran vía epidural, producen retención urinaria debido a la disminución en la contracción del músculo detrusor, al incremento en el tono de los esfínteres y a la inhibición de la micción (Drenger & Magora 1989; Malinovsky et al. 1998).

El efecto sobre el diámetro pupilar varía en función de la especie e incluso en función del individuo. En general en los perros se suele producir miosis por un predominio del parasimpático, que conlleva una contracción del iris (Lee & Wang 1975), mientras que en gatos, caballos y rumiantes tiende a observarse una midriasis. Los efectos sobre el diámetro pupilar son bastantes variables, ya que están influenciados por la coadministración de otros fármacos y por el estado del animal.

El efecto sobre la termorregulación es también dependiente de la especie. En perros, sobre todo cuando se administran conjuntamente con fenotiacinas o anestésicos inhalatorios, producen hipotermia (Thurmon et al. 1996; Wagner 2002; Monteiro et al. 2008; Maiante et al. 2009), que se intensifica con la vasodilatación de los vasos cutáneos por la acepromacina (Hall et al. 2001). Los opioides por sí solos producen esta disminución térmica por la disminución del metabolismo basal, y a través de la respiración, sobre todo en animales con jadeo (Thurmon et al. 1996; Wagner 2002; Monteiro et al. 2008).

Otro de los efectos beneficiosos de los opioides es su capacidad para disminuir los requerimientos de los agentes usados tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico. Una disminución en los requerimientos de propofol se ha recogido en perros cuando un agonista α -2 adrenérgico se combina en premedicación

con un opioide como metadona o butorfanol (Raszplewicz et al. 2013; Canfrán et al. *in press*). En cuanto a la disminución de los agentes inhalatorios, son los opiodes agonistas puros de μ como morfina y fentanilo, los que tienen un mayor efector reductor de la concentración alveolar mínima, cuando se comparan con la buprenorfina o el butorfanol (Ilkiw et al. 1997). Esta disminución de los requerimientos de agente inhalatorio es dosis dependiente, pero se observa un efecto techo (Glass et al. 1997b; Monteiro et al. 2010). Éste se produce tanto con el empleo de una dosis única de un opioide agonista puro de μ de larga duración (morfina) como cuando se emplea una infusión continua de otro opioide con menos duración (fentanilo, remifentanilo), tanto tras su administración intravenosa como con la administración epidural (Valverde et al. 1989).

2.1.3 ALFAXALONA

La alfaxalona, con nombre químico 3 α -hidroxy-5 α -pregnane-11,20-dione, es un neuroesteroide sintético derivado de la progesterona. Estudios recientes evalúan su utilidad como agente anestésico en distintas especies animales como conejo (Navarrete-Calvo et al. 2014), gato (Schwarz et al. 2014), perro (Herbert et al. 2013; Conde Ruiz et al. *in press*), caballo (Goodwin et al. 2013) y pequeños rumiantes (Granados et al. 2012; Moll et al. 2013; Ndawana et al. 2015).

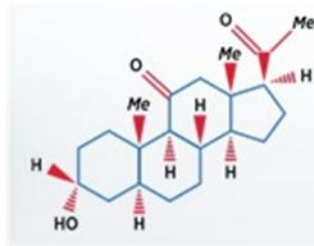


Fig. 2 Estructura química de la alfaxalona

Se presentó por primera vez en veterinaria en el año 1971, en una formulación de alfaxalona y otro neuroesteroide menos potente, la alfadolona. Debido a su baja solubilidad en agua, se combinaron con un agente emulsionante de aceite de ricino polioxetilado, el Cremophor EL al 20% (Child et al. 1971). Este producto se comercializó tanto para humanos (Althesin®) como para perros y gatos (Saffan®). El Cremophor EL producía severos efectos secundarios al administrarse IV, siendo lo más destacado la liberación de histamina por la estimulación de células de degranulación (Clarke et al. 1975). En gatos, se producía hiperemia y edema en la cara y extremidades delanteras en el 69% de los animales, aunque se describieron también episodios de edema laríngeo y/o pulmonar, hipotensión e incluso muerte (Dodman 1980). En perros el proceso era mucho más severo, y aunque se observaba urticaria y eritema cutáneo, en la mayoría de los animales se desencadenaba una reacción anafiláctica con la subsecuente caída de presión arterial (Child et al. 1971). Por todo esto, se prohibió su uso en estas especies y finalmente se retiró del mercado.

En la actualidad, la alfaxalona se comercializa al 1% con un nuevo excipiente que incrementa su solubilidad hasta en 375 veces (Brewster et al. 1989), el 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrano, el cual no produce liberación de histamina. Se ha registrado para su uso en la inducción y el mantenimiento anestésico en perros y gatos

con el nombre de Alfaxan®-CD (Ferré et al. 2006), y se presenta como una solución químicamente estable e incolora, de pH 6.5-7.0 y administración parenteral (IV, IM o subcutánea) que no produce dolor en el punto de inyección ni daño tisular si se extravasa accidentalmente. En función de la dosis utilizada, puede producir sedación o anestesia (Kästner 2007). Al no incorporar conservantes antimicrobianos, puede producirse el crecimiento de microorganismos en su formulación, pero en mucho menor rango que en el caso del propofol (Strachan et al. 2008).

MECANISMO DE ACCIÓN

La alfaxalona actúa sobre los receptores GABA tipo A (GABA_A) a nivel del SNC, produciendo anestesia y relajación muscular (Ferré et al. 2006). Su acción sobre el receptor es dual, produciendo una acción moduladora a dosis bajas y una acción directa a dosis altas, al igual que el tiopental (Siegwart et al. 2002). Ejerce su acción en una localización diferente a la del etomidato o propofol (Siegwart et al. 2002).

Al unirse a los receptores GABA, incrementa la conductancia al cloro, lo que aumenta la concentración de este ion en el interior celular, resultando en una hiperpolarización de la membrana postsináptica y en una inhibición de las vías responsables de la consciencia y la excitación (Cottrell et al. 1987).

FARMACOCINÉTICA

La alfaxalona presenta varias ventajas en comparación a otros anestésicos inyectables empleados en la inducción anestésica. Posee un amplio margen de seguridad [es segura en perros administrada a 10 veces su dosis clínica recomendada de 2 mg/kg (Muir et al. 2008), y en gatos a 5 veces la dosis clínica recomendada de 5 mg/kg (Muir et al. 2009)], un índice terapéutico 3-4 veces mayor que propofol o tiopental (Hogskilde et al. 1987) y una alta tolerancia. Tras su administración IV tiene un rápido inicio de acción (menos de 60 segundos), un rápido metabolismo y aclaramiento y una rápida recuperación de la consciencia (Child et al. 1971; Hall et al. 2001; Muir et al. 2004; Schnell et al. 2004; Pasloske et al. 2005). Se metaboliza por vía hepática a través de la ruta del citocromo P450, y se elimina en la bilis y la orina.

Su volumen de distribución en Beagles no premedicados tras una dosis IV de 2 mg/kg es de 2.4 ± 0.9 L/kg, con un aclaramiento plasmático de 59.4 ± 12.9 mL/kg/min y una vida media de eliminación plasmática de 24 ± 1.9 min. La duración media de anestesia es de unos 7 min tras un bolo de 2 mg/kg IV (6.4 ± 2.9 min; Ferré et al. 2006). Aunque la alfaxalona es un derivado de la progesterona, Ferré et al. (2006) no encontraron ninguna influencia del sexo en la farmacocinética del fármaco, por lo que puede emplearse a la misma dosis tanto en machos como en hembras. La duración media de anestesia, la vida media de eliminación plasmática, el volumen de distribución y el aclaramiento plasmático en Galgos no premedicados es similar a la descrita en Beagles (Pasloske et al. 2009).

Sin embargo, cuando los animales se premedican con una combinación de acepromacina-morfina antes de la inducción anestésica con alfaxalona, algunos de estos parámetros farmacocinéticos varían. Se observa una mayor duración del tiempo de anestesia (35 ± 9 min vs. 7.1 ± 1.7 min), un aumento en la vida media de eliminación plasmática (43.3 min vs. 34.5 min) y una disminución del aclaramiento plasmático (36.9 mL/kg/min vs. 48.5 mL/kg/min), mientras que el volumen de distribución no se ve alterado (2.3 ± 0.6 L/kg vs. 2.4 ± 1 L/kg) (Pasloske et al. 2009).

Cuando se emplean dosis superiores a 2 mg/kg, los parámetros farmacocinéticos no varían (Ferré et al. 2006), aunque la duración media de anestesia y la falta de respuesta a estímulo doloroso se incrementan de manera dosis dependiente, tanto si se administra vía IV (Muir et al. 2008) como IM (Tamura et al. 2014). Cuando la alfaxalona se administra IM, el inicio de la acción es más lento que cuando se administra vía IV, pero también se prolonga el tiempo de intubación (Tamura et al. 2014).

Además, debido a su rápido metabolismo y aclaramiento plasmático no se acumula, por eso puede emplearse como TIVA (Ambros et al. 2008). Los efectos cardiovasculares y respiratorios a las dosis clínicas recomendadas son mínimos y tolerables para un animal sano si se administra lentamente (Pasloske et al. 2005; Muir et al. 2008; Muir et al. 2009).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A) ACCIÓN CARDIOVASCULAR

A las dosis clínica recomendada, la alfaxalona produce mínimos cambios cardiovasculares, siendo la depresión respiratoria su principal efecto secundario (Ambros et al. 2008; Muir et al. 2008; Muir et al. 2009; Suárez et al. 2012). A nivel cardiovascular se produce un aumento de la FC y una disminución dosis dependiente de las RVS y de la PA [fundamentalmente presión arterial media (PAM) y PAS] (Ambros et al. 2008; Amengual et al. 2012; Rodríguez et al. 2012). Cuando se emplea en infusión continua durante el mantenimiento anestésico, la FC y el GC se preservan mejor que con una infusión continua de propofol (Ambros et al. 2008). A las dosis clínicas empleadas en perros, la disminución en la PA es muy leve, por lo que el GC se mantiene o se eleva ligeramente (Ambros et al. 2008; Muir et al. 2008; Rodríguez et al. 2012) al compensarse con la ligera taquicardia. Cuando se emplean dosis más elevadas, como 20 mg/kg IV en perros o 50 mg/kg IV en gatos, los cambios hemodinámicos son más pronunciados, presentado los animales una disminución del GC, de la RVS e hipotensión (Muir et al. 2008; Muir et al. 2009), e incluso una disminución de la FC en gatos. La disminución en las presiones arteriales se debe a un fenómeno de vasodilatación periférica y no tanto a una depresión directa sobre el miocardio, ya que la RVS sufre un descenso y la contractilidad miocárdica aumenta postinducción y se mantiene con valores similares a los registrados en basal durante toda la anestesia (Rodríguez et al. 2012).

B) ACCIÓN VENTILATORIA

La depresión respiratoria dosis dependiente es común después de la inducción anestésica con alfaxalona en perros y gatos, produciéndose disminución de la FR, disminución del volumen minuto (VM) y aumento de la incidencia y del tiempo de duración de la apnea a medida que aumenta la dosis de alfaxalona, aunque el volumen tidal (VT) no se ve afectado (Muir et al. 2008; Muir et al. 2009). La aparición de apnea postinducción es más frecuente en aquellos animales a los que se les administra una dosis más elevada (Muir et al. 2008; Muir et al. 2009). De hecho, son pocos los casos recogidos empleando dosis clínicas en animales no premedicados (Muir et al. 2008;

Rodriguez et al. 2012; Maney et al. 2013). Sin embargo, hay estudios que emplean dosis de inducción menores a las de los estudios citados anteriormente y sí observan episodios de apnea (Amengual et al. 2013; Pinelas et al. 2014). Por lo tanto, además de la dosis hay otros factores que favorecen la apnea postinducción, como una velocidad de administración más rápida (Amengual et al. 2013) y el uso durante la premedicación anestésica de agentes que por sí mismos producen depresión respiratoria (Pinelas et al. 2014).

Cuando se comparan distintos múltiplos de la dosis clínica de inducción de alfaxalona y propofol, se observa que la dosis media en la cual un mayor número de animales presenta apnea es menor en el grupo de propofol (Keates & Whittam 2012). La hipoventilación es también el efecto secundario más destacable de la alfaxalona cuando se utiliza como agente de mantenimiento en una TIVA, por eso se recomienda instaurar un soporte ventilatorio durante el mantenimiento anestésico en perros (Ambros et al. 2008; Suarez et al. 2012).

C) ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A nivel del SNC, produce una reducción dosis dependiente de la actividad del electroencefalograma (EEG) (Ambrisko et al. 2011), así como una disminución del flujo sanguíneo cerebral, de la presión intracraneal y de la demanda de oxígeno (Rasmussen et al. 1978).

USO CLÍNICO

Los estudios más recientes determinan que la dosis de alfaxalona necesaria para llevar a cabo la inducción anestésica en perros no premedicados oscila entre 1.7 mg/kg (Pinelas et al. 2014) y 4 mg/kg (Rodriguez et al. 2012). En este amplio rango de dosis de inducción influyen varios factores como el ritmo de administración del fármaco, los parámetros clínicos utilizados para llevar a cabo la intubación endotraqueal y la concentración del fármaco que se está administrando. La dosis de inducción puede disminuir cuando la velocidad de administración del fármaco es más lenta (Stokes & Hutton 1991), la intubación endotraqueal se realiza con un plano anestésico ligero (Maddern et al. 2010) y cuando la alfaxalona se diluye con solución

salina estéril (Zaki et al. 2009). Estos requerimientos de inducción también se reducen cuando los animales se premedican previamente con agentes sedantes y/o analgésicos (Maddern et al. 2010; Pinelas et al. 2014; Schwarz et al. 2014). Cuando se emplean agentes como la medetomidina o el butorfanol previos a la inducción con alfaxalona en perros, la dosis de inducción disminuye hasta 1.2 ± 0.4 mg/kg. Si ambos agentes se combinan, la dosis de inducción de alfaxalona se reduce un 36% más (0.8 ± 0.3 mg/kg) (Maddern et al. 2010). El uso de medetomidina en premedicación produce una disminución significativamente mayor de la dosis de inducción de alfaxalona si se compara con el uso de acepromacina (Schwarz et al. 2014).

La inducción anestésica con alfaxalona se caracteriza por ser un proceso rápido, tranquilo y sin excitación (Muir et al. 2008; Rodríguez et al. 2012; Pinelas et al. 2014), siendo el tiempo en adoptar el decúbito lateral inversamente proporcional a la dosis administrada (Muir et al. 2008). La calidad de inducción es excelente, al igual que la recuperación anestésica (Muir et al. 2008; Rodríguez et al. 2012; Suárez et al. 2012) aunque algunos autores describen mioclonias transitorias, movimiento de pedaleo, agitación e hipersensibilidad al ruido durante el proceso de recuperación (Ferré et al. 2006; Tamura et al. 2014; Lee et al. 2016), que no suelen superar los dos minutos de duración y desaparecen sin necesidad de ningún tratamiento (Maney et al. 2013). Estos fenómenos de excitación que se observan se atribuyen a una premedicación anestésica inadecuada, que conlleva una falta de sedación durante la recuperación anestésica (Vétoquinol 2010). En este sentido, Jiménez et al. (2012) demostraron que el grado de sedación obtenido después del uso de premedicación anestésica produce una influencia positiva en la calidad de recuperación en perros inducidos con alfaxalona, observándose que los animales más sedados se recuperaron mejor de la anestesia que los menos sedados (Jiménez et al. 2012). Es importante tener en cuenta la duración de acción de los agentes sedantes empleados en premedicación, ya que perros premedicados con dexmedetomidina-buprenorfina presentaron una peor calidad de recuperación que los premedicados con acepromacina-buprenorfina tras una TIVA de alfaxalona, a pesar de observarse una sedación más profunda en el grupo de la dexmedetomidina (Herbert et al. 2013). Estos autores afirman que esta diferencia en la calidad de recuperación tras una anestesia de aproximadamente 2

horas de duración, es debida a la corta duración de acción de la dexmedetomidina comparada con la acepromacina, y que una pequeña dosis de dexmedetomidina aplicada inmediatamente antes de la recuperación hubiese mejorado la recuperación anestésica de estos animales (Herbert et al. 2013). La calidad de inducción y recuperación tras una única dosis de alfaxalona o de propofol son similares (Amengual et al. 2013; Maney et al. 2013), pero los tiempos registrados en recuperación (desde la extubación hasta que el animal adopta el decúbito esternal y hasta que es capaz de mantenerse en pie) fueron significativamente más prolongados en el grupo de la alfaxalona (Maney et al. 2013), aunque las implicaciones clínicas de estas diferencias son irrelevantes.

La alfaxalona, al no acumularse tras dosis repetidas, puede emplearse durante un mantenimiento anestésico realizando una TIVA (Ambros et al. 2008). Comparada con el propofol en perros, el mantenimiento anestésico se caracteriza por una buena estabilidad cardiovascular y buena relajación muscular, así como una excelente inducción y recuperación anestésica (Ambros et al. 2008; Suárez et al. 2012). Los tiempos de extubación, elevación de la cabeza, posicionamiento en decúbito esternal y tiempo en ponerse en pie fueron más cortos en los perros que recibieron alfaxalona, aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (Ambros et al. 2008). El plano anestésico alcanzado con la dosis de 0.07 mg/kg/min en perros premedicados con acepromacina e hidromorfona es suficiente para realizar procedimientos diagnósticos no invasivos o cirugías menores, pero los autores detallan que es necesario un ajuste de esta dosis de infusión para realizar procedimientos cruentos, ya que la mayoría de los animales mantienen el reflejo palpebral (Ambros et al. 2008). De hecho, cuando los animales son sometidos a un procedimiento quirúrgico como una ovariectomía, la dosis de infusión necesaria para mantener un plano anestésico quirúrgico en perras premedicadas con acepromacina y morfina es superior (0.11 ± 0.01 mg/kg/min; Suárez et al. 2012) a la utilizada por Ambros et al. (2008). Una disminución en la dosis de infusión de alfaxalona se produce cuando la dexmedetomidina se usa como agente sedante en premedicación al compararla con la acepromacina (0.09 ± 0.03 mg/kg/min vs. 0.13 ± 0.07 mg/kg/min), en perras sometidas a ovariectomía (Herbert et al. 2013). Además de reducir los requerimientos de

alfaxalona tanto en inducción como en el mantenimiento anestésico, las perras premedicadas con dexmedetomidina presentan una mejor calidad de sedación, una mayor relajación muscular y una menor respuesta al estímulo quirúrgico (Herbert et al. 2013). Ningún estudio hasta la fecha ha evaluado los efectos cardiorrespiratorios y en los requerimientos anestésicos de una infusión continua de dexmedetomidina o de algún otro agente sedante o analgésico como coadyuvante durante el mantenimiento anestésico con infusión continua de alfaxalona.

La alfaxalona ha sido evaluada en la inducción y el mantenimiento de la anestesia en hembras gestantes sometidas a cesárea, valorándose como un agente anestésico seguro y eficaz tanto para la madre como para los cachorros (Doebeli et al. 2013; Metcalfe et al. 2014; Conde Ruiz et al. *in press*). Cuando la alfaxalona se empleó como agente inductor, la escala de Apgar en los recién nacidos a los 5, 15 y 60 minutos de vida obtuvo una puntuación superior que en las hembras que se indujeron con propofol (Doebeli et al. 2013; Metcalfe et al. 2014). Si comparamos con un mantenimiento anestésico inhalatorio con isoflurano, los recién nacidos presentan una recuperación más lenta, una menor FC y FR a los 5 minutos de vida, así como una menor puntuación en la escala de Apgar a los 5 y 60 minutos de vida cuando se realiza una TIVA con alfaxalona (Conde Ruiz et al. *in press*). A pesar de las diferencias entre los distintos agentes, todos presentan igual tasa de supervivencia de los cachorros a las 24 horas de vida (Doebeli et al. 2013; Metcalfe et al. 2014; Conde Ruiz et al. *in press*).

Otros estudios valoran la alfaxalona como un buen agente inductor para perros de menos de 12 semanas de vida, ya que los parámetros respiratorios y cardiovasculares se mantienen dentro de rangos normales. Además observan que la dosis de inducción necesaria no difieren de las empleadas en perros adultos (O'Hagan et al. 2012).

2.2. MONITORIZACIÓN

2.2.1 MONITORIZACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

La función del corazón y de la circulación es la de satisfacer las necesidades de los tejidos, transportando oxígeno y nutrientes y retirando las sustancias de desecho, además de conducir las hormonas de una parte del cuerpo a otra, y todo ello para crear un ambiente apropiado en el que las células puedan desarrollar su función de manera óptima y garantizar su supervivencia. El GC nos indica cómo de bien el corazón está llevando a cabo estas funciones, por tanto es el parámetro que debemos monitorizar si queremos evaluar la función cardiaca en nuestro paciente (Guyton & Hall 2001).

El gasto cardíaco se define como la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta en cada minuto. Este valor equivale a la cantidad de sangre que fluye por el torrente circulatorio y es responsable de transportar sustancias hacia y desde los tejidos para mantener el metabolismo celular (Reves et al. 2000). Al ser un volumen de sangre bombeado por el corazón en unidad de tiempo, sus unidades son litros/minuto (Guyton & Hall 2001), lo que equivale a la cantidad de sangre eyectada por el corazón en cada sístole (VS), multiplicado por el número de veces que se contrae por minuto (FC) (Pernia et al. 2001). En perros no anestesiados su valor es 165 ± 43 ml/kg/min (Haskins et al. 2005).

$$GC \text{ (L/min)} = VS \times FC$$

Este valor de GC ha de adaptarse en todo momento a las necesidades del organismo, y puede variar ampliamente en función del grado de actividad del individuo, del metabolismo corporal, de la edad, del peso y de otros factores adicionales como enfermedades graves del tipo shock séptico, fallo cardíaco e hipertensión (Shih et al. 2011). Por ello, debido a que el GC aumenta en proporción a la superficie corporal, normalmente se expresa en términos de índice cardíaco (IC, L/min/m²), que es el gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal, con la finalidad de poder comparar entre sí los valores de gasto cardíaco de los distintos pacientes (Guyton & Hall 2001).

Los determinantes principales del gasto cardíaco son la FC y el VS. Un incremento en la FC se refleja directamente en un incremento del GC, hasta un punto crítico a partir del cual una elevación de la FC no permite realizar un llenado ventricular adecuado durante la diástole por falta de tiempo, con la consiguiente disminución del GC (Blanck & Lee 1998).

El VS o volumen de eyección está determinado fundamentalmente por la fuerza de contracción o la capacidad inotrópica (contractilidad) del músculo cardíaco. La regulación del VS, y por tanto del GC, depende de dos tipos de factores: factores intrínsecos o de acoplamiento vascular (retorno venoso, precarga, postcarga y ley de Frank-Starling) (Thurmon et al. 2003) y factores extrínsecos (sistema nervioso autónomo). Con estos mecanismos el VS se adapta a las necesidades energéticas de los tejidos.

La precarga se define como la presión telediastólica, que es la que se alcanza en el ventrículo izquierdo al final de la diástole o del período de llenado, una vez que ha recibido toda la sangre proveniente de la aurícula izquierda. Ésta depende directamente y casi en su totalidad del flujo de sangre procedente de las venas centrales hacia la aurícula derecha, lo que se denomina retorno venoso. Para mantener el GC, el corazón tiene la capacidad de adaptarse a estos volúmenes de sangre que afluyen a través del mecanismo o Ley de Frank-Starling. Este mecanismo afirma que dentro de los límites fisiológicos existe una relación proporcional entre el incremento de la precarga y la respuesta contráctil del músculo cardíaco, de manera que el corazón bombea automáticamente toda la sangre que le llega sin permitir que se produzca estasis venoso. Así, frente a un incremento del retorno venoso y consecuentemente de la precarga, el músculo cardíaco se distiende a una longitud mayor, lo que supone una mayor fuerza de contracción y una mayor cantidad de sangre bombeada a la aorta o VS (Starling 1978). De este modo, el GC se ajusta automáticamente por los mecanismos intrínsecos para adaptarse al retorno venoso, permitiendo que los gastos cardíacos de ambos ventrículos sean idénticos (Pocock & Richards 2005). Entre los factores que influyen en el retorno venoso se encuentran la presión intratorácica, el volumen sanguíneo total, el balance constricción-dilatación

del tono vascular, la ventilación, la posición del cuerpo y la presión intrapericárdica (Gilsanz 1989).

Además de este importante efecto del aumento de la fuerza de contracción por la distensión del músculo cardíaco, existe otro factor que aumenta el bombeo cardíaco cuando el retorno venoso aumenta. La distensión de la pared de la aurícula derecha ejerce un efecto directo sobre el automatismo del nódulo sinusal que le hace aumentar la FC un 10-15%, contribuyendo a aumentar la cantidad de sangre bombeada por minuto. La contribución de este mecanismo es mucho menor que la del mecanismo de Frank-Starling (Guyton & Hall 2001).

Existen varios métodos para determinar el valor de la precarga. Al final de la diástole, las válvulas atrioventriculares se encuentran abiertas, por lo que la presión ventricular al final de la diástole (presión telediastólica) es muy similar a la presión auricular, y ésta última casi idéntica a la presión de las venas centrales debido a que no existen válvulas entre ellas y las aurículas. Por estas razones, la presión venosa central (PVC) y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) se han utilizado como indicadores de la precarga derecha e izquierda, respectivamente. A pesar de ello, hay estudios que afirman que no son buenos indicadores de la precarga ya que están muy influenciadas por la presión intratorácica (Kumar et al. 2004). Un parámetro más reciente es el volumen global al final de la diástole (GEDV), medido a través de la determinación del gasto cardíaco por la técnica de termodilución transpulmonar mediante el monitor PiCCO que detallaremos más adelante. El GEDV ha demostrado ser un buen reflejo de la precarga ventricular izquierda (Sakka et al. 1999; Sakka et al. 2000).

Cuando hablamos de postcarga en la mayoría de las ocasiones es en alusión al corazón izquierdo. La postcarga se define como la presión que se recoge en la arteria (aorta o pulmonar) al final de la sístole ventricular. En términos generales, más que la presión la postcarga se considera la resistencia que debe ser vencida durante la contracción ventricular para abrir la válvula aórtica y expulsar la sangre hacia la arteria aorta (Pernia et al. 2001). Por eso, su valor es proporcional a la RVS. Esta RVS se opone a la eyección de la sangre desde el ventrículo, siendo el principal elemento que determina la PAD. La RVS depende de la viscosidad de la sangre, del diámetro de las

arteriolas y de los esfínteres pre-capilares. Tanto postcarga como RVS son inversamente proporcionales al GC. Esta relación se recoge en la ley de Ohm, donde el GC es el cociente entre la presión y la RVS (Guyton & Hall 2001).

La eficacia del bombeo cardíaco esta también controlada por el sistema nervioso autónomo, tanto por nervios simpáticos como parasimpáticos (vagos). Este mecanismo extrínseco tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos. Cuando se produce la estimulación simpática no sólo puede aumentar la FC, sino que también aumenta la fuerza de contracción, lo que se traduce en una elevación del GC que puede alcanzar hasta dos o tres veces su valor normal. Por el contrario, una estimulación vagal disminuye la FC y en menor grado la fuerza contráctil del corazón, ya que las fibras vagales no tienen mucha distribución en los ventrículos que es donde radica la fuerza de contracción del corazón. La adición de ambos efectos produce una disminución en el GC (Guyton & Hall 2001).

Los niveles séricos de potasio y calcio, al intervenir sobre los potenciales de acción y de membrana y en el proceso contráctil muscular, son factores extrínsecos que también influyen en el inotropismo y en los valores del VS (Guyton & Hall 2001; Pocock & Richards 2005). Un aumento en los niveles de potasio extracelular produce una disminución de la FC y de la contractilidad al provocar una flacidez cardíaca, llegando a bloquear la conducción auriculo-ventricular del impulso cardíaco a concentraciones muy elevadas. Por el contrario, los iones calcio producen una excitación del proceso de contracción miocárdico, por lo que un aumento en sus niveles hace que el corazón caiga en una contracción espástica (Guyton & Hall 2001).

MÉTODOS DE MEDICIÓN DEL GASTO CARDIACO

La determinación invasiva del gasto cardíaco requiere la introducción de catéteres en arterias y venas centrales, mayoritariamente en la arteria pulmonar, lo cual no está exento de riesgos y conlleva en ocasiones la aparición de arritmias (Sprung et al. 1981), bloqueos cardíacos (Morris et al. 1987), infartos pulmonares (Smart & Husserl 1990), trombosis (Lange et al. 1983), infecciones (Mermel & Maki 1994) e incluso perforación de la propia arteria pulmonar (Bossert et al. 2006). Por estas razones, se han desarrollado monitores que permiten la medición del gasto cardíaco

de una manera menos invasiva y práctica. Estos monitores que permiten realizar mediciones del gasto cardiaco de manera continua, precisa, mínimamente invasiva y segura, están muy extendidos en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, en veterinaria estas técnicas no se usan rutinariamente debido a que requieren de una técnica específica que es necesaria conocer para su aplicación, además del coste económico asociado al instrumental y al monitor (Valverde et al. 2007).

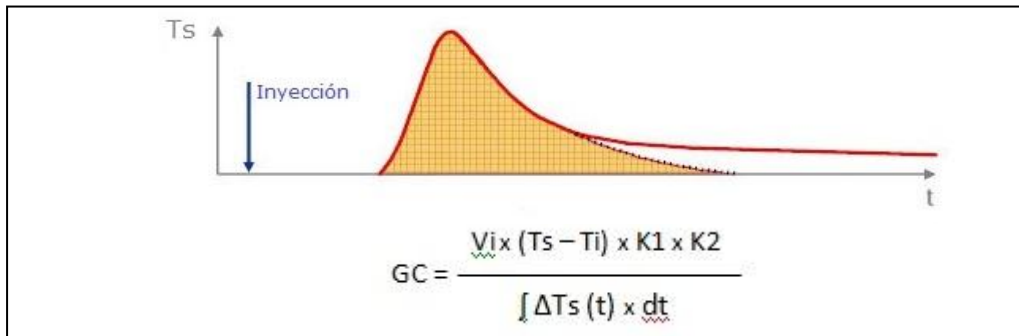
A) Determinación invasiva del gasto cardíaco

Dentro de los métodos invasivos tenemos los métodos de medición por dilución de un colorante, la termodilución y la termodilución continua.

A.1.- TERMODILUCIÓN

La termodilución es considerada la técnica de referencia tanto en medicina humana como en veterinaria (Shih et al. 2011). Esta técnica emplea un catéter de arteria pulmonar (CAP) o de Swan-Ganz, que se introduce por la vena yugular derecha en dirección al corazón hasta alcanzar la arteria pulmonar. Este catéter cuenta con tres luces (proximal, distal y de balón) y en su extremo distal tiene un balón y una conexión con el termistor (detecta las variaciones de temperatura). El balón se llena con 1,5 cc de aire para facilitar el desplazamiento del catéter a través de las cámaras cardíacas. Una vez fijado el CAP, el llenado del balón ocluye el flujo de sangre a través de la arteria pulmonar y proporciona la POAP, que se relaciona con la precarga de corazón izquierdo (Borrallo & Martínez 2004).

La termodilución se fundamenta en la inyección IV de un líquido A (glucosado 5% o solución salina), a una temperatura conocida e inferior a la temperatura corporal, en un líquido B (sangre) del que se conoce su temperatura pero no su volumen, la temperatura resultante de la mezcla A + B es proporcional al volumen de B (Borrallo & Martínez 2004). La variación de temperatura detectada por el termistor es la que emplea el monitor para, a través de la ecuación modificada de Stewart-Hamilton que integra el área que se produce bajo una curva de temperatura-tiempo (Sawm et al. 1970; Forrester et al. 1972), proporcionar el valor de GC (Borrallo & Martínez 2004):



V_i : volumen inyectado

T_s : temperatura de la sangre

T_i : temperatura del inyectado

K_1, K_2 : constantes de computación. Según la densidad y temperatura del inyectado y de la sangre y de las características del CAP

$\int \Delta T_s(t) \times dt$: integral del cambio de la temperatura de la sangre a lo largo del tiempo

La inyección de 5-10 cc de glucosado 5% o solución salina fría o a temperatura ambiente, se hace a través del orificio proximal del CAP. Este volumen se mezcla con la sangre del ventrículo derecho, produciéndose una disminución de temperatura en esta sangre eyectada hacia la arteria pulmonar. La parte distal del CAP con el termistor se localiza en este punto, detectando la variación de temperatura y mandando esta información al monitor. El cambio de temperatura es proporcional a la sangre que sale del corazón, por lo que a mayor GC, más rápidamente se diluye el bolo, y menor es la variación de temperatura recogida en la gráfica del monitor de termodilución (Roewer & Thiel 2003). Para obtener un valor de GC con la suficiente confianza se recomienda emplear el valor promedio de tres determinaciones consecutivas (Runciman et al. 1981).

A pesar de considerarse la técnica de referencia, la técnica de termodilución puede verse afectada por distintos factores, como la velocidad de inyección del bolo (Kadota 1985; Potter et al. 1985; Marino 1993), la temperatura del bolo (Nelson & Anderson 1985; Pearl et al. 1986; Borrallo & Martínez 2004) y las variaciones cíclicas que se producen en el ciclo respiratorio, en especial con la ventilación mecánica, ya que la presión intratorácica modifica tanto la precarga como la postcarga, modificando con ello la curva de termodilución (Tajiri et al. 1984; Jansen & Versprille 1986). Hay determinadas patologías o tratamientos que pueden dar mediciones inexactas como los shunt intracardíacos (Borrallo & Martínez 2004), insuficiencia tricúspide (Balik et al. 2002), estenosis aórtica y tratamientos de circulación extracorpórea. Además, la

colocación del CAP es un procedimiento invasivo que puede provocar las complicaciones citadas anteriormente, produciendo con ello un incremento en la morbilidad y mortalidad de personas (Sandham et al. 2003) y animales (Linton et al. 2000b; Shih et al. 2009).

B) Determinación mínimamente invasiva del gasto cardíaco

Dentro de estos métodos tenemos algunos considerados no invasivos, como los que determinan el gasto cardíaco por doppler (doppler supraesternal, doppler transesofágico o doppler transtraqueal), la ecocardiografía transesofágica, la pletismografía por impedancia y la determinación mediante la reinhalación parcial de dióxido de carbono (NICO₂). Todos, a pesar de sus limitaciones, muestran una buena correlación con la termodilución (Perrino et al. 1998; Jover et al. 2005), excepto el doppler supraesternal, cuyos valores de gasto cardíaco no son muy fiables pero que nos permite hacernos una idea de su valor en una situación concreta (Lefrant et al. 2000).

Los monitores que determinan el gasto cardíaco de una manera mínimamente invasiva y continua son el monitor LiDCO[®] (*Lithium Dilution Cardiac Output*) y el monitor PiCCO[®] (*Pulse Contour Cardiac Output*).

B.1.- MÉTODO LiDCO[®]

El monitor hemodinámico LiDCO[®]plus incorpora la técnica LiDCO[®], para realizar la calibración mediante un método de medición del GC por dilución de un indicador (cloruro de litio isotónico), y la técnica PulseCO[®], que determina el GC de manera continua por el análisis de la onda de pulso (Mathews & Singh 2008).

Para realizar la calibración, una pequeña dosis de cloruro de litio (0.002-0.004 mmol/kg) se inyecta a través de una línea venosa central o periférica en forma de bolo. El electrodo selector de iones de litio (sensor) se conecta a una línea arterial por una llave de tres pasos (Shih et al. 2009). Cuando esta llave se abre, la sangre arterial fluye a través del sensor gracias a la acción de una bomba peristáltica (Shih et al. 2009), dibujando una curva de la concentración de litio en función del tiempo. Este sensor es capaz de detectar bajas concentraciones de cloruro de litio ya que es un ión que no

aparece en el organismo, lo que le confiere un alto coeficiente señal/ruido. El GC se calcula en base a la dosis de litio administrada y el área bajo la curva (Linton et al. 1993). Además, es necesario incluir el valor de PVC (Band et al. 1997) y hacer una corrección en el monitor en base a la concentración de sodio y hemoglobina del paciente, dado que en ausencia de litio el sensor realiza la calibración a partir del sodio plasmático (Mathews & Singh 2008).

Se ha demostrado que la calibración del equipo no es necesaria por al menos ocho horas (Torrijos 2006). Aunque en situaciones de inestabilidad hemodinámica, se requieren recalibraciones con el objetivo de aumentar la fiabilidad de las mediciones (Cooper & Muir 2007).

En base a la bibliografía, este monitor guarda una excelente correlación con la termodilución (Costa et al. 2008), incluso en pacientes pediátricos (Linton et al. 2000a). Los datos recogidos en animales, lo avalan como un buen monitor de determinación de gasto cardíaco en el perro (Chen et al. 2005; Morgaz et al. 2014), el gato (Beaulieu et al. 2005), en potros (Corley et al. 2002) y el caballo (Linton et al. 2000b).

Tras realizar la calibración, el sistema PulseCO® registra los valores de gasto cardíaco de manera continua a través del algoritmo de la potencia de pulso (Mathews & Singh 2008), así como los de VS (Rhodes & Sunderland 2005) y de RVS, mostrando una alta correlación con la termodilución (Hamilton et al. 2002; Tsutsui et al. 2004) y la termodilución continua y la medición continua con el monitor PiCCO (Shih et al. 2011; Morgaz et al. 2014).

B.2.- MÉTODO PiCCO®

El monitor PiCCO® determina el GC de manera continua a través de un algoritmo basado en el análisis del contorno de la onda de pulso (Gödje et al. 2002). La medición del GC continuo requiere un valor de referencia obtenido mediante termodilución transpulmonar, aplicando la ecuación modificada de Stewart-Hamilton (Shih et al. 2011).

Para realizar la determinación del GC con el monitor PiCCO® es necesario un catéter venoso central (vena yugular) y un catéter arterial central o periférico (Pulsioath® 4F). La calibración del monitor se lleva a cabo por la inyección rápida de un bolo frío de dextrosa 5% o de solución salina a través de una línea venosa central. La variación en la temperatura se detecta en la sangre arterial a través de un termistor que forma parte del catéter Pulsioath®, que se localiza preferiblemente en la arteria femoral y el cual está conectado a un transductor de presión arterial (Jonas & Hett 2004). El resultado es el registro de una curva de termodilución arterial, que representa la variación de la temperatura respecto al tiempo. Esta curva es poco sensible a los cambios de presión intratorácica en comparación con el CAP, de ahí que el GC no dependa del momento del ciclo respiratorio en el que se inyecta el suero frío, pero sí es muy sensible a los cambios en la temperatura, haciendo necesario inyectar el suero a temperatura inferior a 8°C. Para obtener mayor precisión en los valores de gasto cardíaco se recomienda la inyección de 2-3 bolos de suero frío para la calibración del sistema (Gödje et al. 1998). Además, aunque no existe un claro consenso respecto a cuándo y con qué frecuencia deben realizarse recalibraciones, se aconseja que se lleven a cabo cada 8 horas o en situaciones de inestabilidad hemodinámica (Martín Vivas et al. 2008; Mateu Campos et al. 2012). Algunos autores consideran que el PiCCO no es una técnica fiable en situaciones de grandes cambios cardiovasculares como las cirugías cardíacas (Boyle et al. 2007), aunque Gödje et al. (2001) afirman que es un monitor óptimo para medir el gasto cardíaco en pacientes que presentan hasta un 20% de variación en su valor. Halvorsen et al. (2006) aconsejan que en estas situaciones de rápidos cambios hemodinámicos, las recalibraciones transpulmonares sean más frecuentes, realizándose una calibración en cada estado hemodinámico (Grunewald et al. 2008; Piehl et al. 2008).

El sistema PiCCO® a través de la termodilución transpulmonar nos permite medir varios volúmenes sanguíneos de manera puntual, a diferencia del catéter Swan-Ganz que mide presiones:

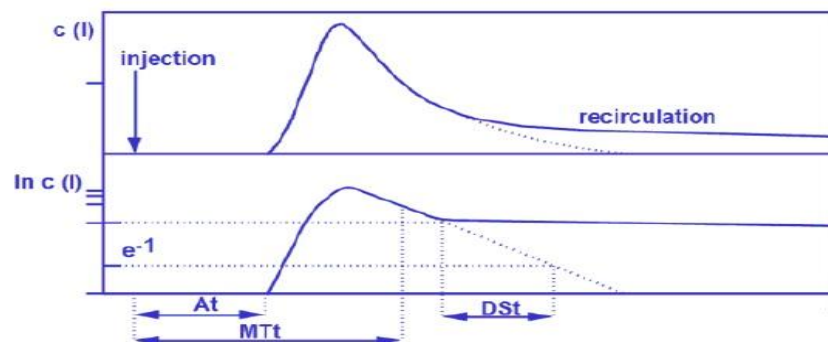
- GEDV – Volumen diastólico final global (mL). Corresponde a la suma de todos los volúmenes de las cuatro cámaras cardíacas al final de la diástole. Es por tanto, equivalente a la precarga y se comporta como un indicador del GC. Su valor indexado es GEDI (ml/m²), que es el GEDV expresado en unidad de superficie corporal.

$$\text{GEDV} = \text{GC} \times (\text{MTt} - \text{DSt})$$

GC: Gasto cardíaco

MTt: Tiempo medio de tránsito (tiempo medio en el que la mitad del volumen del indicador recorre la distancia comprendida entre el lugar de inyección y el de detección)

DSt: Tiempo de descenso exponencial de la pendiente (tiempo en el que el indicador térmico atraviesa el territorio pulmonar)



El producto del GC por el MTt es el volumen térmico intratorácico total (ITTV); y el producto del GC por el DSt es el volumen térmico pulmonar total (PTV).

- ITBV – Volumen de sangre intratorácica (mL). Corresponde al volumen de sangre que hay en las cuatro cavidades cardíacas más el volumen de sangre pulmonar. Se calcula a partir del GEDV, y hay estudios que los correlacionan (Sakka & Meier-Hellmann 2000). Se considera otro estimador de la precarga. Su valor indexado es ITBI (mL/m²).

$$\text{ITBV} = 1.25 \times \text{GEDV}$$

La PVC y POAP se han considerado tradicionalmente un reflejo de la precarga, pero en los casos en los que se emplea ventilación mecánica esta relación no existe (Kumar et al. 2004), siendo el GEDV y el ITBV valores más fiables de la precarga (Preisman et al. 1997; Sakka et al. 2000).

- EVLW – Agua pulmonar extravascular (mL). Representa el fluido extravascular en el tejido pulmonar. Incluye el agua intersticial, intracelular e intraalveolar, pero no la efusión pleural. Un valor alto indica un exceso de volumen en el parénquima pulmonar. Su sensibilidad para detectar un edema pulmonar es mucho mayor que la de una radiografía de tórax y la oxigenación, tanto si es producido a la elevación de la presión hidrostática como a un incremento de la permeabilidad vascular pulmonar (Katzenelson et al. 2004). Su valor indexado es ELWI (mL/m²).

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

ITTV: Volumen térmico intratorácico total

ITBV: Volumen de sangre intratorácico

- IFC – Índice de función cardiaca (L/min). Hace referencia a la contractilidad cardíaca. Es independiente de la presión intratorácica, de la complianza miocárdica y del tono vascular (Martín Vivas et al. 2008).

$$\text{IFC} = \text{IC} / \text{GEDI}$$

IGC: Índice cardíaco

GEDI: Índice del volumen global al final de la diástole

- FEG – Fracción de eyección global pulmonar vascular (%).

$$\text{GEF} = 4 \times \text{VS} / \text{GEDV}$$

VS: Volumen sistólico

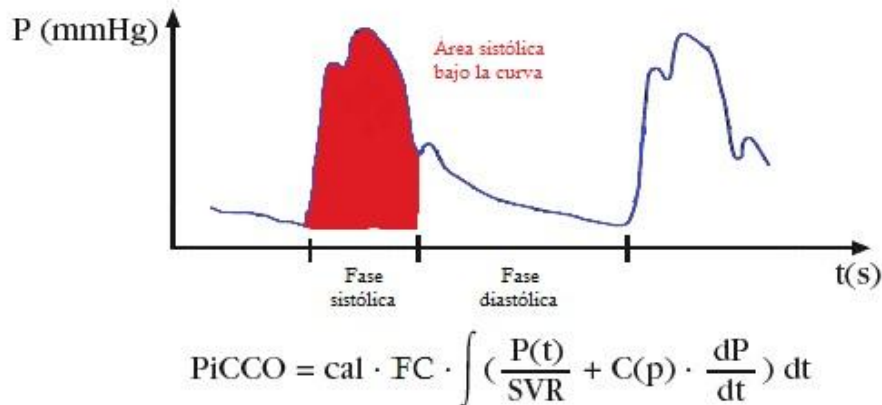
GEDV: Volumen global al final de la diástole

El IFC y la FEG dependen en su mayoría de la contractilidad de ambos ventrículos, por lo que pueden usarse para ver indirectamente alguna disfunción de los mismos (Combes et al. 2002).

- PVPI – Índice de permeabilidad pulmonar vascular. Muestra la relación entre EVLW y el PBV (volumen de sangre pulmonar). Nos ayuda a

diferenciar si el exceso de agua pulmonar extravascular (edema pulmonar) se debe a un aumento de presión hidrostática o a un daño pulmonar con aumento de la permeabilidad. En humanos, si este índice es > 3 sería suficiente para diagnosticar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA/ALI) (Monnet et al. 2007; Schuster 2007).

El análisis de la porción sistólica del contorno de onda de pulso arterial ofrece la monitorización continua del GC (Gödje et al. 1998; Della Roca et al. 2002). El monitor PiCCO[®] convierte la señal de presión arterial de la arteria femoral en volumen, aplicando una versión modificada del algoritmo de Wesseling (Wesseling et al. 1993; Rödig et al. 1999), calculando el VS latido a latido como el valor del área bajo la curva de presión sistólica dividida por la impedancia aórtica. Este VS resultante multiplicado por la FC nos da el valor de GC (Gödje et al. 2001). La impedancia aórtica se define como la capacidad que tiene la arteria aorta para expandirse y contraerse en respuesta al volumen de eyección o VS (Mateu Campos et al. 2012). Este valor depende de la complianza y del diámetro aórtico (Mathews & Singh 2008) y varía en cada paciente. Por ello es necesario un factor de calibración que se obtiene comparando el GC obtenido mediante el análisis del contorno de pulso con un valor de GC obtenido mediante termodilución en el mismo paciente (Mathews & Singh 2008; Mayer & Suttner 2009). El cálculo del GC a través del contorno de la onda de pulso arterial resulta en:



cal: factor de calibración

FC: frecuencia cardíaca

$\int P(t)/\text{SVR}$: valores integrados del área bajo la parte sistólica de la curva de presión arterial

$C(p)$: impedancia aórtica

dP/dt : forma de curva de presión arterial representado por el cambio de la presión en el tiempo.

El monitor PiCCO®, además del gasto cardíaco calcula otros parámetros de manera continua como PAM (mmHg), PAS (mmHg), PAD (mmHg), FC (latidos/min) y :

- RVS – Resistencia vascular sistémica ($\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5$). Representa la resistencia que encuentra la sangre en su discurrir por el sistema circulatorio, por lo que es inversamente proporcional al GC. El valor de RVS es proporcional a la postcarga, de hecho en la mayoría de las ocasiones se considera a la postcarga como la resistencia en la circulación, más que la presión (Guyton & Hall 2001). Su valor indexado es IRVS ($\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$), que es la RVS expresada en unidad de superficie corporal. El método PiCCO® calcula la RVS durante la fase diastólica por el efecto Windkessel (Jonas & Hett 2004):

$$\text{RVS} = \left[\frac{\text{PAM} - \text{PVC}}{\text{GC}} \right] \times 80$$

PAM: Presión arterial media

PVC: presión venosa central

GC: gasto cardíaco

El efecto Windkessel es el producido por la función de amortiguamiento de las grandes arterias al transformar el flujo pulsátil en un flujo continuo. Después de cada sístole, las grandes arterias retienen cerca del 60% del flujo de eyección, y posteriormente lo liberan al torrente sanguíneo durante la diástole (Grignola et al. 2003). Esta capacidad de la aorta durante la

diástole depende de la complianza aórtica, de la RVS y de la PA (Gödje et al. 2001).

- VS – Volumen sistólico (mL). Es la cantidad de sangre bombeada por el corazón en cada sístole. Su valor indexado es IVS (mL/m²).

$$VS = (GC / FC) \times 1000$$

- VVS – Variación del volumen sistólico (%). Muestra la variación que sufre el volumen sistólico latido a latido. Se define como la diferencia del volumen entre un máximo en la espiración y un mínimo en la inspiración. Durante la inspiración, la disminución del retorno venoso produce una disminución del VS, lo cual se manifiesta como una disminución de la onda de pulso (FIG. X). Para evaluarlo, es necesario que el paciente esté bajo ventilación por presión positiva intermitente y con un ritmo sinusal (Pulsion 2009).

$$VVS = (VS_{\max} - VS_{\min}) / VS_{\text{media}}$$

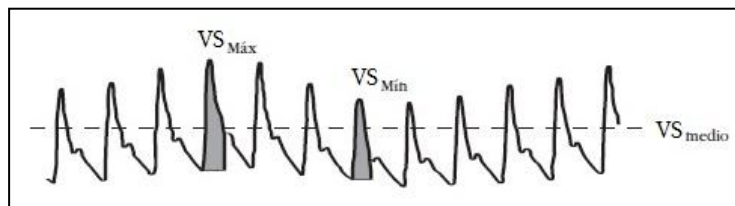


Fig. 3 Variación de la onda de pulso.

- VPP – Variación de la presión de pulso (%). La presión de pulso (PP) es la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica (PP = PAS – PAD) en un mismo ciclo respiratorio. Esta PP es directamente proporcional al volumen sistólico, por lo que la VPP refleja la VVS, y a mayor diferencia menor precarga, es decir, mayor necesidad de volumen (Martín Vivas et al. 2008). Esta correlación disminuye si al postcarga se ve aumentada enormemente (Kubitz et al. 2007). Al igual que la VVS, para evaluarlo el paciente tiene que tener ventilación asistida y ritmo sinusal (Pulsion 2009).

$$VPP = (PP_{\max} - PP_{\min}) / PP_{\text{media}}$$

Tanto la VVS como la VPP son parámetros que nos informan de la precarga, indicando como responde el corazón ante un incremento del volumen en pacientes ventilados mecánicamente. Son parámetros útiles para evaluar la fluidoterapia.

- dPmx – Índice de contractilidad del ventrículo izquierdo (mmHg/s). Nos da un aproximación del $dP/dt_{\text{máx}}$, aunque infraestima ligeramente el valor real, pero es muy útil cuando se valora su tendencia. El dP/dt se refiere a la velocidad con que aumenta la presión ventricular durante la contracción isovolumétrica de la sístole (fase pre-eyectiva). Durante esta fase, se produce un punto de máxima presión que coincide con la apertura de la válvula aórtica, y este punto es el $dP/dt_{\text{máx}}$ o velocidad de aumento de la presión ventricular pico. La $dP/dt_{\text{máx}}$ se utiliza para conocer los cambios en el inotropismo (Mason et al. 1971), y está influenciada por la precarga y la postcarga. Por tanto, si precarga y postcarga no se modifican, un aumento de el $dP/dt_{\text{máx}}$ significa un aumento del inotropismo. Un aumento de la precarga o de la postcarga también produce una elevación del $dP/dt_{\text{máx}}$ sin que se modifique el inotropismo en este caso (Martín Vivas et al. 2008).

El monitor PiCCOplus® es una técnica de medición del gasto cardíaco aceptada, que presenta una gran correlación con la termodilución y el monitor LiDCO® en humanos (Friedman et al. 2002; Godje et al. 2002; Fakler et al. 2007;), gatos (Beaulieu et al. 2009), caballos (Hallowell & Corley 2005; Shih et al. 2009), perros (Chen et al. 2005; Shih et al. 2011; Morgaz et al. 2014), cerdos (Johansson & Chew 2007) y corderos (Lemson et al. 2008). Morgaz et al. (2014) concluyen que tanto el PiCCO® como el LiDCOplus® son buenos monitores para determinar el gasto cardíaco en perros en distintas situaciones hemodinámicas, tanto de manera intermitente, ya que guardan una buena correlación con la técnica de termodilución, como una monitorización continua, donde PiCCO® y PulseCO® mantienen una buena correlación entre ellos. Aunque recientemente, Kutte et al. (2016) han afirmado que la termodilución transpulmonar guarda una buena relación con la termodilución en perros, pero que el monitor PiCCO® y el PulseCO® no, por lo que concluyen que estos

monitores no deben emplearse en la monitorización del gasto cardíaco de pacientes críticos.

Uno de los principales inconvenientes que presenta el monitor PiCCO® en veterinaria, es que requiere la cateterización de la arteria femoral para la colocación de catéter PulsioCath® y realizar la monitorización continua del gasto cardíaco. En este sentido, el monitor LiDCO®plus, concretamente el PulseCO®, presenta una ventaja, ya que el análisis del contorno de la onda de pulso puede realizarlo con la cateterización de una arteria central o periférica. Las arterias cateterizadas normalmente en veterinaria para la medición de presión arterial invasiva son periféricas, como la arteria metatarsiana dorsal, ya que la cateterización de la arteria femoral conlleva un cierto riesgo, por eso es un procedimiento muy poco frecuente. En humanos, una buena correlación entre termodilución y sistema PiCCO® se ha visto cuando se usan catéteres periféricos (Orme et al. 2004; de Wilde et al. 2006), siendo los valores obtenidos similares a los registrados cuando se cateteriza la arteria femoral (de Wilde et al. 2006). Sin embargo en veterinaria, los valores de gasto cardíaco obtenidos con la cateterización de la arteria metatarsiana en perros anestesiados difieren de los registrados con la cateterización de la arteria femoral, y además, no guardan una buena correlación al compararlos con el sistema LiDCO® (Shih et al. 2011). El uso de catéteres periféricos sobreestimó los valores de GC en estados de bajo GC, mientras que subestimó estos valores en estados de alto GC (Shih et al. 2011). Sin embargo, al cateterizar la arteria femoral, los resultados muestran una gran precisión y correlación con aquellos obtenidos a través del sistema LiDCO® (Giguere et al. 2005; Shih et al. 2011), incluso en diferentes estados hemodinámicos (Morgaz et al. 2014).

2.2.2 MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA:

MONITOR BIS®

Actualmente existe una completa monitorización durante la anestesia que permite conocer la situación del paciente en todo momento. Los avances realizados en este sentido en la valoración del sistema cardiovascular y respiratorio han sido muy remarcables, pero el desarrollo de una tecnología que evalúe de manera directa el efecto de los agentes anestésicos sobre el SNC ha supuesto un gran esfuerzo, ya que la profundidad anestésica es un concepto abstracto y difícil de cuantificar. La profundidad anestésica se entiende como planos anestésicos caracterizados por distintos grados de hipnosis y analgesia (Guedel 1937). Para hablar de anestesia, tienen que reunirse cinco condiciones: hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular y estabilidad del sistema nervioso autónomo. Los dos primeros componentes tienen localización cortical mientras que los tres últimos son subcorticales (Prys-Roberts 1987; Kissin 1993). Hay autores que excluyen la analgesia como parte de la anestesia al considerar el dolor como una percepción consciente de un estímulo doloroso (Prys-Roberts 1987; Antognini et al. 2005).

Tradicionalmente la determinación de un adecuado plano anestésico en veterinaria se ha basado en la valoración de la respuesta motora y autónoma del paciente frente a un estímulo doloroso (Thurmon et al. 1996). Para ello se emplean parámetros clínicos indirectos, que además de requerir de una cierta experiencia para interpretarlos adecuadamente, tienen un alto componente subjetivo, no miden la percepción consciente del estímulo doloroso (March & Muir 2005) y principalmente, un cambio en sus valores no refleja necesariamente una variación en el estado de consciencia (Bleijenberg et al. 2011). Una medida de la profundidad anestésica que salva todos los problemas citados anteriormente es medir directamente la actividad cortical mediante un electroencefalograma (EEG) (Mashour 2006). El EEG registra en forma de ondas cerebrales toda la actividad producida a nivel del encéfalo, la cual es el resultado de los potenciales excitatorios e inhibitorios post-sinápticos de la corteza cerebral. La mayoría de agentes anestésicos producen depresión del SNC y por tanto cambios en el patrón del EEG. En base a esto, se han desarrollado distintos monitores que asocian los cambios en el EEG a una determinada profundidad anestésica,

permitiendo así al anestesista conocer los requerimientos de sedación, hipnosis o analgesia adicional durante un procedimiento quirúrgico de una manera objetiva.

Los parámetros clínicos indirectos monitorizados normalmente para evaluar el grado de inconsciencia en los animales son reflejo palpebral y corneal, tono mandibular, respuesta hemodinámica (FC y PA) y otras respuestas mediadas por el sistema nervioso autónomo (FR, tamaño pupilar,...) (Pomfrett 1999). Como se ha citado anteriormente, estos signos no son específicos para valorar el nivel de depresión del SNC, ni para discernir entre la necesidad de analgesia adicional o hipnosis (Hena-Guerrero et al. 2009). Además, están influidos por el grado de inconsciencia y dependen a su vez del fármaco empleado, del tipo de cirugía e incluso de la duración de la misma. A pesar de todas estas limitaciones, son el mejor enfoque de profundidad anestésica que poseemos en la práctica diaria (Bleijenberg et al. 2011). Indicativos de la pérdida de consciencia se consideran la pérdida de los reflejos palpebral y corneal, aunque no son de mucha utilidad para optimizar el plano anestésico porque se inhiben durante el proceso de inducción y no se restituyen hasta que el animal se recupera (Becker & Tonnesen 1978). El diámetro pupilar también presenta sus limitaciones (Eger 1983), sobre todo cuando se emplean fármacos que lo modifican como los opioides (Ossipov et al. 2004).

La respuesta del sistema nervioso autónomo, y más concretamente, la activación del componente simpático ante un estímulo doloroso, se usan rutinariamente para ajustar un adecuado plano anestésico (Haskins 1996; Thurmon et al. 1996). El incremento de la FC, la PA, la FR o el VM y la existencia de lagrimeo o sudoración se asocian a planos superficiales de anestesia (Zbinden et al. 1994). Sin embargo, los parámetros hemodinámicos de FC y PA no proporcionan una representación fiable del grado de respuesta del SNC (Flaishon et al. 1997), ya que pueden modificarse por factores que no están relacionados con el grado de hipnosis (Stanski 2000). Así, el estímulo doloroso, el propio estatus cardiovascular del paciente, el uso de drogas vasoactivas u otros fármacos que activen o atenúen al sistema nervioso simpático, e incluso el propio agente anestésico empleado, modifican estos parámetros hemodinámicos independientemente del grado de inconsciencia (Stanski 1998; Kelley 2003). La respuesta del sistema nervioso autónomo se produce por vías

nerviosas aferentes y eferentes, y al igual que la respuesta motora a un estímulo doloroso, presenta fundamentalmente un componente subcortical sin necesidad de un control central, por lo que puede indicar o no la percepción del estímulo doloroso (Zbinden et al. 1994; Stanski 2000).

El movimiento tras la aplicación de un estímulo doloroso en animales anestesiados se ha tomado como indicador del grado de consciencia, ya que la capacidad de responder verbalmente usada en humanos cuando se emplean escalas como la Ramsay (Chernik et al. 1990) o la OAAS/S (Ganidagli et al. 2005), no es válida para los pacientes veterinarios (Kissin 1993; Campagna et al. 2003). La presencia de movimientos espontáneos se relaciona con un plano de anestesia superficial (Stanski 1998). Al igual que la respuesta hemodinámica, este indicador no es apropiado para valorar la profundidad anestésica, ya que muchos de los movimientos observados son reflejos integrados a nivel medular sin ningún control cortical (Rampil 1994). El grado de respuesta a un estímulo doloroso no sólo depende del grado de hipnosis, sino también del grado de analgesia y de la intensidad del estímulo. Si la analgesia es insuficiente habrá una percepción del estímulo doloroso y por tanto una mayor probabilidad de movimiento (March & Muir 2005), porque no se suprimen o controlan las señales nociceptivas aferentes antes de que lleguen a nivel central (Prys-Roberts 1987; Stanski 2000; Antognini & Carstens 2002; Campagna et al. 2003). La ausencia de movimiento no implica que exista un plano analgésico adecuado, especialmente si el agente anestésico usado tiene un mayor efecto sobre las vías motoras eferentes como le ocurre al isoflurano (Rampil & King 1996; Antognini et al. 1999; Antognini & Carstens 1999). Cuando los fármacos anestésicos tienen mayoritariamente efectos hipnóticos como los agentes inhalatorios, al aplicar un estímulo doloroso se requiere una mayor concentración de estos fármacos para producir amnesia e inconsciencia (Antognini & Carstens 2002; Campagna et al. 2003).

La concentración alveolar mínima (CAM) de un agente inhalatorio se emplea para ajustar el plano anestésico. La CAM se define como la concentración de un agente inhalatorio que impide el movimiento voluntario en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso. Es diferente para cada agente anestésico y por eso se emplea como método estándar para comparar la potencia anestésica de los mismos (Eger et

al. 1965; Quasha et al. 1980; Haskins 1996; Thurmon et al. 1996; Stanski 2000). Se definen otros subtipos de CAM como la CAM_{BAR} , que es la concentración mínima necesaria que inhibe la respuesta del sistema nervioso autónomo tras un estímulo doloroso en el 50% de los individuos (Roizen et al. 1981). Es habitual ajustar el plano anestésico de un paciente considerando que el plano quirúrgico se establece a 1,25 CAM del agente inhalatorio empleado. La CAM_{BAR} es normalmente mayor a la CAM, lo que indica que para bloquear la respuesta del sistema nervioso autónomo ante un estímulo doloroso se requieren concentraciones más elevadas de agente inhalatorio que para impedir la respuesta motora. El uso de la CAM como única medida para cuantificar el grado de inconsciencia no es adecuado, ya que proporciona información sobre la captación y distribución del agente inhalatorio pero no mide el nivel de hipnosis que produce una determinada concentración, ya que no tiene en cuenta la farmacodinamia de cada tipo de paciente. Otras limitaciones que presenta la CAM es que no considera el estado metabólico del paciente, ni su edad, ni la influencia de patologías concomitantes, ni la respuesta individual y sensibilidad al agente, ni los cambios requeridos frente a distintos niveles de estímulo quirúrgico o las acciones sinérgicas que se establecen entre los distintos grupos de fármacos (Kelley 2003). Además, como se ha citado anteriormente, la ausencia de movimiento tras un estímulo doloroso no se determina sólo por la acción central de los anestésicos, sino también por su efecto sobre las neuronas motoras de la médula espinal (Todd et al. 1993).

Ya que el principal lugar de acción de los agentes anestésicos es el SNC, en los años 1930 se realizó el primer estudio que evaluó la acción de los agentes anestésicos sobre el EEG (Berger 1931). El EEG representa en forma de ondas la actividad eléctrica entre dos regiones cerebrales situadas inmediatamente por debajo de los electrodos empleados para su medición. Estas ondas se registran como ondas de voltaje en función del tiempo, y se denominan ondas cerebrales, clasificándose en función de su frecuencia (número de ondas en un segundo) en: *delta* (0 a 4 Herzios), *theta* (4 a 8 Herzios), *alfa* (8 a 12 Herzios) y *beta* (12 a 70 Herzios). La amplitud de la señal oscila entre 0-150 Herzios, aunque a partir de 70 Herzios, la totalidad de los estímulos son debidos a artefactos (Chatrian et al. 1974). Los anestésicos generales reducen la

actividad del EEG provocando un estado de hipnosis donde predominan ondas de baja frecuencia (ondas *delta*) y elevada amplitud (Kelley 2003). Es lo que se llama sincronización de la señal (Jessop & Jones, 1992). Cuando el animal se despierta ocurre la desincronización, con ondas de alta frecuencia y escasa amplitud. Al incrementar las concentraciones de un agente inhalatorio aparece lo que se denomina tasa de supresión (TS), que nos indica la relación entre los períodos con presencia de señal EEG y los períodos isoelectrónicos (Saboya-Sánchez et al. 2009). Cuando lo que se registra es un patrón isoelectrónico continuo hablamos de silencio eléctrico (Harvey et al. 1996; Rampil 1998). La TS depende del agente y de la especie, pero normalmente se hace evidente en planos profundos de anestesia, a partir de una fracción espirada de agente anestésico que representa valores de 1.5 CAM o superiores (Harvey et al. 1996; Haskins 1996; Thurmon et al. 1996), correlacionándose con valores BIS de 0-30 (Saboya-Sánchez et al. 2009). La TS es inversamente proporcional al BIS, así una TS de 100 se correlaciona con un BIS de 0, es decir, con una muerte encefálica (Saboya-Sánchez et al. 2009).

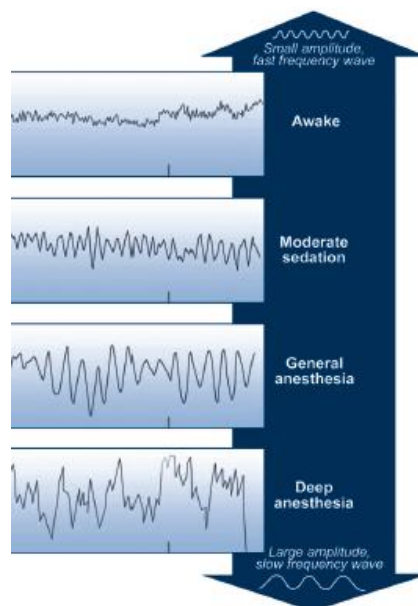


Fig 4 Efectos sobre el patrón del EEG de concentraciones crecientes de anestésico (Kelley 2003)

Las limitaciones de los monitores que procesan el EEG es que existe una baja relación entre los efectos depresores de los agentes anestésicos y el patrón de EEG que generan con el grado de profundidad anestésica (March & Muir 2005). Por ello el

EEG no se considera una medida sensible para valorar el plano anestésico, ya que además se afecta por el tipo y concentración de agente anestésico o preanestésico y por la especie (Rampil 1998; Schmeling et al. 1999; Johansen and Sebel 2000; Stanski 2000). Por otra parte, la actividad del SNC se ve afectada por diferentes situaciones. La hipotermia disminuye el metabolismo cerebral, dando ondas de baja frecuencia y baja amplitud. La hipocapnia produce una aceleración de las ondas. Situaciones de hipocalcemia, hipoglucemia o hiponatremia dan lugar a alteraciones en la conducción neuronal y por tanto enlentecimiento de las ondas cerebrales (Kelley, 2003). A lo largo de estos años, una amplia variedad de parámetros basados en el análisis espectral del EEG se desarrollaron en medicina humana, con la finalidad de valorar el grado de hipnosis. Todos ofrecían diferencias significativas en la profundidad anestésica entre distintas poblaciones de pacientes, pero ninguno tiene la suficiente sensibilidad y especificidad para permitir al anestesista sacar una idea concluyente sobre la profundidad anestésica de un paciente en concreto (Heier & Steen 1996). Además, estos parámetros presentan una gran variabilidad individual y dependen en gran medida del protocolo anestésico (Rampil 2001), no existiendo una relación directa entre la dosis del agente y los cambios producidos en el EEG (Kelley 2003).

Por ello, al final de los 80 y principio de los 90, los laboratorios Aspect desarrollaron el primer monitor basado en el análisis bispectral del EEG, el monitor BIS® o de Índice Bispectral (Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA), que permite manejar intraoperatoriamente el nivel de consciencia en humanos, de una manera práctica (Bloom et al. 1995; Johansen and Sebel 2000; Stanski 2000) y con mayor sensibilidad y especificidad que el resto de monitores comercializados para tal fin (Drummond 2000). En 1996, fue el primer monitor neurológico que recibió la aprobación de la "Food and Drug Administration" estadounidense para ser empleado como monitor hipnótico en anestesia (Rampil 1998; Lamont et al. 2004) en base a las evidencias clínicas y los numerosos estudios que demostraban que el Índice BIS permitía reducir la dosis de agente anestésico, el tiempo de extubación y mejorar el proceso de recuperación en humanos (Johansen 2006). El monitor BIS® recoge las señales del EEG y las transforma, a partir del análisis de Fourier y de cálculos bispectrales que incorporan un análisis lineal y no-lineal del EEG, en un valor

numérico conocido como índice BIS (March & Muir 2005). Este índice BIS relaciona tres factores: bicoherencia, poder espectral e isoelectricidad (March & Muir 2005). Cuanto más profundo es el plano anestésico, mayor es el grado de bicoherencia o acoplamiento entre ondas del EEG, estando relacionado inversamente con el índice BIS (Sigl & Chamoun 1994; Rampil 1998; Johansen and Sebel 2000). El algoritmo BIS se obtuvo de un complejo análisis matemático realizado al EEG de más de 5000 pacientes despiertos y anestesiados con diferentes protocolos anestésicos (Sigl & Chamoun 1994; Johansen and Sebel 2000). Aunque el índice BIS está basado en EEGs de humanos, numerosos estudios validan su uso y eficacia en distintas especies animales (Antognini et al. 2000; Greene et al. 2002a; Haga & Dolvik 2002; March & Muir 2003).

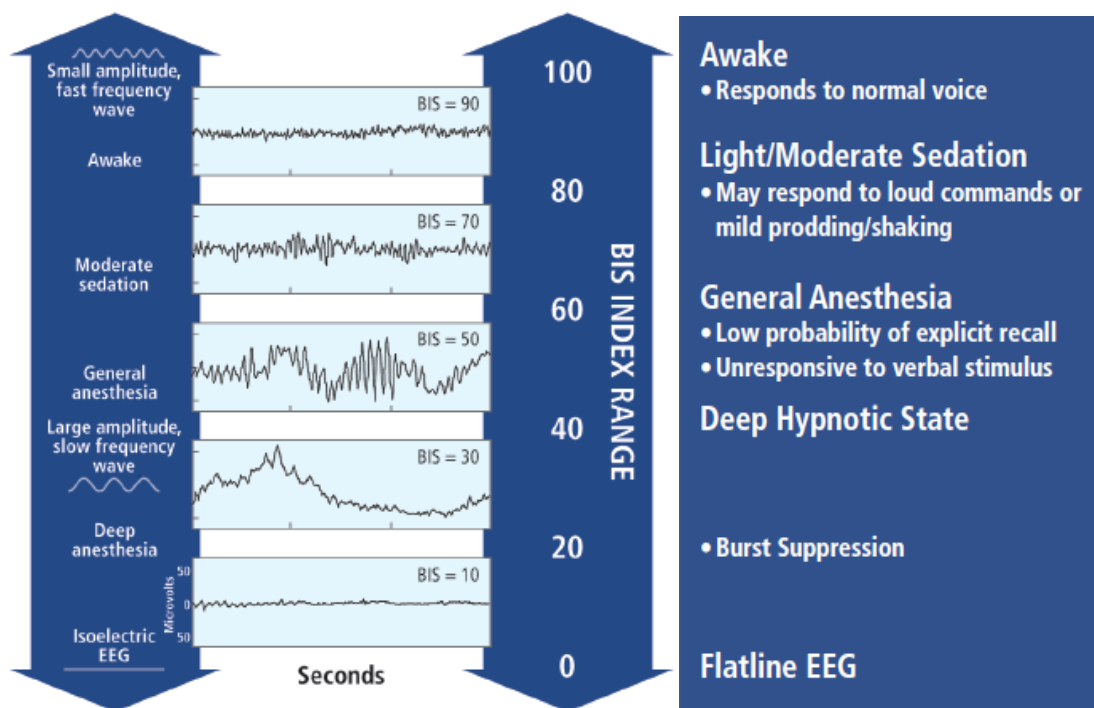


Fig 5 Relación entre el índice BIS, el patrón de EEG y el estado clínico (Kelley 2012)

El índice BIS es un valor numérico adimensional que va de 0 a 100, siendo inversamente proporcional a la profundidad anestésica. Por tanto, estima el grado de hipnosis en humanos y animales al indicar la disminución de la tasa metabólica cerebral producida por los agentes anestésicos, pero no mide la concentración de estos (Rosow & Manberg 2001). Struys et al. (2002) comprobaron que el índice BIS tiene mayor capacidad para predecir el nivel de hipnosis que los parámetros clínicos de

frecuencia cardíaca y presión arterial. En el valor 100 el individuo está totalmente consciente, mientras que el 0 implica una fase isoeléctrica. Cuando el valor es inferior a 70 se inhibe la memoria implícita, y si es menor a 60 el individuo permanece inconsciente (Kelley 2003). El rango de índice BIS en humanos para mantener un plano de anestesia general oscila entre 40-60 (Gan et al. 1997), existiendo un 5% de probabilidad de que el paciente se despierte (Sigl & Chamoun 1994; Glass et al. 1997a; Struys et al. 2002; Greene et al. 2003; Vivien et al. 2003). En animales este rango no está totalmente definido, pero los estudios realizados afirman que en perros un índice BIS entre 55-65 se asocia a un plano quirúrgico (Guerrero 2003), incluso hasta un valor de BIS de 70 es suficiente para llevar a cabo una ovariectomía (Mattos-Junior et al. 2011). Otra aplicación del índice BIS es conocer el grado de sedación del paciente. Los estudios que hay al respecto muestran que el índice BIS se relaciona inversamente con el grado de sedación (Sigl & Chamoun 1994; Billad et al. 1997; Glass et al. 1997a; Johansen and Sebel 2000). Además, ha demostrado ser un importante indicador de la calidad de recuperación en humanos (Gan et al. 1997; Johansen and Sebel 2000; Stanski 2000), realizando una mejor predicción que los parámetros de presión arterial o frecuencia cardíaca (Kelley 2003).

El valor BIS que se registra en el monitor, se corresponde con los datos del EEG recogidos los 15-30 segundos previos y se actualiza cada segundo. Por esta razón, cuando ocurre un cambio brusco en el nivel de consciencia (por ejemplo durante la inducción) el valor BIS correspondiente presenta un desfase de unos 5-10 segundos con respecto al efecto clínico (Kelley 2003). Así, el valor predictivo del índice BIS es mucho mayor cuando existen unas condiciones de plano hipnótico estables que por ejemplo durante una cirugía, donde estas condiciones de estabilidad no son tan frecuentes y dependen además de la concentración cerebral del agente hipnótico, del nivel de analgesia y de la estimulación quirúrgica (Kelley 2003). El monitor BIS no sólo registra el valor BIS individual, sino que muestra un gráfico de tendencias del índice BIS, que es el realmente importante bajo condiciones quirúrgicas (Kelley 2003). Durante una anestesia general, se observan fluctuaciones en el índice BIS que no tienen que ser clínicamente relevantes y, por tanto, necesitan ser evaluadas adicionalmente conociendo cuáles son las posibles causas que las determinan. Kelley

(2003) describe en su manual que un plano anestésico insuficiente, un incremento en la intensidad del estímulo doloroso o la presencia de artefactos como la electromiografía (EMG), las señales de alta frecuencia y el uso de aparatos eléctricos como el electrocauterio, implican un incremento repentino del índice BIS durante un mantenimiento anestésico. Parece que determinados fármacos como la ketamina o el óxido nitroso tienden a aumentar de manera paradójica este valor (Vuyk & Mertens 2003). Sin embargo, una sobredosificación de agentes anestésicos o la inclusión de un agente coadyuvante al mantenimiento anestésico, la disminución de la intensidad del estímulo doloroso y determinadas situaciones fisiológicas que pueden disminuir la actividad metabólica cerebral como hipotensión, hipoglucemia o hipotermia, así como el uso de bloqueantes neuromusculares, especialmente en aquellas situaciones en las que existía una elevada EMG previa, producen un descenso repentino del índice BIS durante un mantenimiento anestésico (Kelley 2003).

Para obtener un valor de BIS adecuado, es necesario colocar el sensor BIS en una posición correcta en el animal. En humana se ha demostrado que la posición de los electrodos influye sobre la lectura del índice BIS (Pandin et al. 2006; Horiuchi et al. 2007). Campagnol et al. (2007) evaluaron las posiciones fronto-temporal, bifrontal y fronto-occipital para comprobar cuál era su influencia en el índice BIS de perros anestesiados con isoflurano. Los autores concluyeron que la posición fronto-temporal es la que guarda mayor correlación con el grado de hipnosis del animal, aunque todas las posiciones proporcionan una gran calidad de señal. Esta posición fronto-temporal corresponde a la colocación de los electrodos en las siguientes localizaciones:

- Electrodo 1: se sitúa sobre la línea media y aproximadamente en el extremo rostral de la línea imaginaria que une el proceso cigomático del hueso frontal con la porción más caudal de la cresta frontal.
- Electrodo 2 y 4: se posicionan con un ángulo de 15-30° sobre el plano transversal, de tal forma que se localicen dorsales al párpado y caudodorsales al ángulo lateral del ojo.
- Electrodo 3: se sitúa en la región temporal, sobre el proceso cigomático.



Fig 6 Sensor BIS colocado en posición fronto-temporal (Campagnol et al. 2007)

El índice BIS es inversamente proporcional a la profundidad anestésica, por eso surgen estudios que pretenden evaluar si la relación del índice BIS con la fracción espirada de agente anestésico sigue el mismo modelo. La mayoría de los estudios coinciden en demostrar la relación inversa entre los dos parámetros en cerdos (Martín-Cancho et al. 2003), gatos (Lamont et al. 2004), perros (Greene et al. 2002a,b; Muir et al. 2003; Campagnol et al. 2007; Mattos-Junior et al. 2011) y cachorros (Morgaz et al. 2009), de tal forma que el índice BIS disminuye a medida que la fracción espirada de agente anestésico aumenta. Aunque en algunos casos, cuando la fracción espirada de isoflurano toma valores superiores al 2,5%, se produce un aumento paradójico del índice BIS en gatos, humanos y perros (Detsch et al. 2000; March & Muir 2003; March & Muir 2005; Campagnol et al. 2007). Esta relación inversa entre el índice BIS y la fracción espirada de agente inhalatorio también se ha recogido en perros no premedicados y anestesiados con diferentes múltiplos de fracción espirada de isoflurano o sevoflurano, sin someter a los animales a ningún estímulo nociceptivo (Greene et al. 2002a,b; Campagnol et al. 2007) y en perras premedicadas sometidas a cirugía de ovariectomía y anestesiadas con dosis equipotentes de halotano, sevoflurano e isoflurano (Mattos-Junior et al. 2011). Estos resultados muestran la efectividad del monitor BIS bajo distintas situaciones anestésicas, siendo un buen indicador del grado de hipnosis en perros (Greene et al. 2002a; Mattos-Junio et al. 2011). Sin embargo, esta relación entre el índice BIS y la fracción espirada de isoflurano no se ha corroborado en cerdos (Haga et al. 1999) ni caballos (Haga & Dolvnik 2002), por lo que estos autores concluyen que el BIS no es un buen monitor de

consciencia. Haga & Dolvnik (2002) no vieron diferencias en el índice BIS entre los caballos sedados y anestesiados. Estos animales se premedicaron con detomidina-butorfanol, se indujeron con ketamina-diacepam y el mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano. La ketamina es un agente anestésico disociativo que produce un incremento de la excitabilidad cortical y del rango metabólico cerebral (Holcomb et al. 2001), por lo que se ha comprobado que eleva de manera paradójica el índice BIS (Hans et al. 2005), incluso a dosis subhipnóticas (Chaaben et al. 2004). Resultados similares se han descrito en perros anestesiados con isoflurano, observándose un incremento significativo del índice BIS cuando se usó una infusión continua de ketamina durante el mantenimiento anestésico frente al grupo control (Muir et al. 2003; Henao-Guerrero et al. 2009). Por esta razón, el índice BIS no es un buen indicador del grado de sedación o hipnosis cuando se emplea como agente anestésico la ketamina (Morioka et al. 1997; Suzuki et al. 1998; Sakai et al. 1999). Esta falta de relación entre el índice BIS y la fracción espirada de isoflurano también se ha descrito en perros por Bleijenberg et al. (2011), aunque estos autores sí observan una relación inversa entre el índice BIS y la dosis de infusión continua de propofol durante el mantenimiento anestésico. Ya que el índice BIS mide la actividad a nivel cortical, no debería verse afectado por el tipo de agente anestésico, aunque hay estudios que refutan esta idea, puesto que diferencias en el índice BIS en función del agente anestésico usado se han observado en humanos (Drumond 2000) y en animales (Mattos-Junior et al. 2011), especialmente cuando se comparan agentes inhalatorios y endovenosos (Kearse et al. 1994; Vernon et al. 1995). Los resultados de varios estudios sugieren que el índice BIS presenta una mayor efectividad al valorar el grado de hipnosis en individuos anestesiados con propofol en comparación con aquellos anestesiados con agentes inhalatorios (Glass et al. 1997a; Ibrahim et al. 2001). Además, hay estudios que observan distintos valores BIS entre dosis equipotentes de isoflurano y sevoflurano en cerdos (Martín-Cancho et al. 2003) y en perros (Greene et al. 2002b, 2003). Mientras que en cerdos parece que el sevoflurano tiene menos efecto hipnótico porque presenta mayores valores de BIS en comparación con el isoflurano a dosis equipotentes (Martín-Cancho et al. 2003), en perros el orden de efecto hipnótico sería sevoflurano > isoflurano > halotano (Mattos-Junior et al. 2011).

Con esto se concluye que la relación inversa entre el índice BIS y la profundidad anestésica se ha demostrado en la mayoría de las especies animales. Las razones que pueden poner en duda esta relación incluyen los efectos de los diferentes fármacos sobre el BIS, la sensibilidad individual al fármaco y la intensidad del estímulo doloroso (March & Muir 2005).

El movimiento y la respuesta nerviosa autónoma tras un estímulo doloroso se han considerado como indicadores de analgesia. Son varios los autores que defienden que el índice BIS es mejor que los parámetros encefalográficos y hemodinámicos para predecir el movimiento ante un estímulo doloroso (Kearse et al. 1994; Vernon et al. 1995; Singh et al. 1999). A medida que aumenta el índice BIS aumenta también la probabilidad de movimiento. Sin embargo, otros estudios realizados en humanos y animales sugieren que un único valor de BIS previo al estímulo doloroso (valor BIS pre-estímulo) no es un buen indicador para predecir el movimiento del paciente, aunque éste muestre relación con el grado de profundidad anestésica (Kato et al. 1998; Kurita et al. 2001; March & Muir 2003; Takamatsu et al. 2006). El índice BIS pre-estímulo es un valor estático que tiene mayor valor predictivo para medir el grado de hipnosis que para medir el grado de analgesia (Johansen & Sebel 2000; Stanski 2000), por lo que es un excelente indicador cuando los pacientes no están sometidos a estímulo doloroso, pero su valor predictivo baja cuando se quiere conocer si el paciente responderá o no al estímulo quirúrgico. El presentar un valor bajo BIS pre-estímulo no implica una falta de respuesta al estímulo, entendiéndose como respuesta un aumento del valor BIS, una respuesta motora o una respuesta hemodinámica (March & Muir 2003). Además, el valor BIS pre-estímulo está muy influenciado por la combinación de agentes anestésicos, sobre todo cuando estos agentes tienen mayoritariamente efecto analgésico *versus* efecto hipnótico (March & Muir 2005). Antognini et al. (2000) estudiaron los cambios del índice BIS en respuesta a un estímulo doloroso a varias fracciones espiradas de isoflurano en cabras. Vieron que a menor fracción espirada de isoflurano, mayor era el índice BIS pre-estímulo observado, y más aumentaba este valor BIS después del estímulo doloroso (valor BIS post-estímulo). A partir de una fracción espirada de isoflurano de 1.6% el valor BIS post-estímulo no cambiaba, pero permanecía por encima de 60. Estos autores concluyeron que el índice BIS es un buen

indicador del plano anestésico en cabras, pero no pudieron demostrar que fuera capaz de predecir el movimiento a un estímulo doloroso, dado el hecho que el BIS mide la actividad cortical y la actividad motora se inicia fundamentalmente a nivel medular (Rampil & King 1996). Además, afirmaron que el isoflurano inhibe las vías motoras responsables del movimiento en mayor grado y más precozmente que la transmisión nociceptiva (necesaria para aportar una analgesia adecuada). Resultados de otros estudios corroboran esta conclusión al demostrar que la activación cortical y los reflejos subcorticales del sistema nervioso autónomo se producen a fracciones espiradas de isoflurano a las que la respuesta motora está ausente (Zhou et al. 1998; March & Muir 2003). Por todo lo citado anteriormente, el valor BIS post-estímulo y más concretamente, el grado de cambio en este índice BIS cuando se aplica un estímulo doloroso (comparación entre el valor BIS pre-estímulo y valor BIS post-estímulo), son más representativos para valorar el grado de analgesia y la profundidad anestésica de un paciente durante una cirugía que el valor BIS pre-estímulo (March and Muir 2003, 2005). Analgesia e hipnosis son propiedades diferentes de un agente anestésico, por lo que un aumento del valor BIS después de un estímulo doloroso puede indicarnos una hipnosis o una analgesia insuficiente. Si el valor BIS vuelve a los valores basales después de aumentar la concentración de agente hipnótico, nos indica una profundidad anestésica insuficiente. Si este regreso a los valores basales se produce tras la administración de un analgésico, tendríamos una falta de analgesia (March & Muir 2005).

A pesar de la utilidad de los cambios reflejados en el índice BIS después de aplicar un estímulo doloroso, este monitor tiene una serie de limitaciones, porque su valor puede verse afectado por determinados fármacos como los agentes disociativos, óxido nitroso, bloqueantes neuromusculares y opioides. En la anestesia clínica tanto en humanos como en animales, se emplean diferentes agentes sedantes y analgésicos junto con un agente hipnótico inhalatorio o intravenoso. El uso de opioides es una práctica habitual en la clínica diaria, pero su efecto sobre el índice BIS tiene resultados contradictorios. El uso de distintos opioides en humanos (fentanilo, remifentanilo, alfentanilo y sufentanilo) redujeron la dosis de inducción de propofol necesaria para la intubación, pero el índice BIS fue mayor en los grupos que recibieron alguno de estos

opioides que en el grupo control (Lysakowski et al. 2001). Koitabashi et al. (2002) valoraron el efecto de un incremento gradual en la dosis de infusión de remifentanilo en personas anestesiadas con propofol, observando una disminución significativa del índice BIS en ausencia de estimulación quirúrgica. Por el contrario, cuando el remifentanilo se usó como agente coadyuvante en una anestesia inhalatoria con sevoflurano, este efecto sobre el valor BIS no se recogió (Olofsen et al. 2002). En perros, el uso intraoperatorio de fentanilo no produjo ninguna variación en los valores de BIS (Mattos-Junior et al. 2011). Cuando se empleó una infusión continua de morfina durante un mantenimiento inhalatorio, la fracción espirada de isoflurano disminuyó en un 48%, pero el índice BIS aumentó con respecto al grupo salino (Muir et al. 2003). A pesar de estos resultados, estos autores concluyen que el efecto de la morfina sobre el índice BIS es mínimo, y que el incremento del valor BIS debe estar más relacionado con la disminución de la fracción espirada de isoflurano. Similares resultados han sido descritos por Henao-Guerrero et al. (2009) también en perros, pero en ninguno de los dos últimos estudios se valora el grado de sedación de los animales. En humanos, Manyam et al. (2007), realizaron un estudio donde comparaban el nivel de sedación y el índice BIS en pacientes anestesiados con sevoflurano y remifentanilo a distintas concentraciones sin estimulación nociceptiva. A pesar de que la adición del remifentanilo incrementó la calidad de sedación, el índice BIS no cambió en los distintos grupos. Estos resultados llevan a la conclusión de que en pacientes no estimulados, el índice BIS refleja el efecto hipnótico del agente inhalatorio independientemente del efecto analgésico del opioide (Henao-Guerrero et al. 2009), por lo que los opioides no afectan al valor BIS pre-estímulo (Manyam et al. 2007; Henao-Guerrero et al. 2009). Si la aplicación de un estímulo doloroso conlleva un incremento repentino del valor BIS, esto refleja una falta de analgesia en nuestro protocolo anestésico (Belda et al. 2012). Toda esta controversia que existe es referente al valor BIS pre-estímulo, ya que se ha demostrado que los opioides bloquean el incremento del valor BIS post-estímulo (Iselin-Chaves et al. 1998; Guignard et al. 2000), reduciendo la correlación entre el índice BIS y el movimiento del paciente (Sebel et al. 1997). Los opioides son analgésicos y actúan sobre la ruta nociceptiva controlando la transmisión del impulso nervioso, por eso cuando se administran a las dosis

necesarias, amortiguan los cambios que se producirían en el índice BIS después de un estímulo doloroso (Bloom et al. 1996; Jopling et al. 1996). Independientemente, un valor BIS elevado se asocia con un plano anestésico más superficial incluso en aquellos pacientes que no responden al estímulo quirúrgico (Bloom et al. 1995; Bloom et al. 1996).

La actividad electromiográfica (EMG) indica la actividad muscular y otros artefactos de alta frecuencia, como un movimiento del paciente, que interfieren en la recepción de la señal del EEG y sobreestiman el valor BIS (Bruhn et al. 2000; Johansen & Sebel 2000; Ekman et al. 2007). Varios son los estudios que han evaluado el uso de bloqueantes neuromusculares en humanos con la finalidad de eliminar estas interferencias en la lectura del índice BIS, pero los resultados obtenidos han sido contradictorios. Tras analizar todos los datos publicados, parece que la disminución en el índice BIS tras la administración de un bloqueante neuromuscular se produce en pacientes despiertos (Messner et al. 2003) o en un plano de sedación superficial (Vivien et al. 2003), pero no en pacientes anestesiados o con una sedación profunda (Greif et al. 2002). Estas diferencias pueden deberse a que las interferencias producidas por la EMG sean mínimas en pacientes sedados, o a que estos pacientes anestesiados o con un nivel de sedación profunda ya presenten cierta relajación muscular sin necesidad de administrar bloqueantes neuromusculares (Greif et al. 2002). Las publicaciones que estudian su uso en animales presentan resultados similares. Greene et al. (2004) no observaron variaciones en el valor BIS después de la administración de atracurio en cerdos anestesiados con isoflurano. Sin embargo, tras el empleo de atracurio en perros anestesiados con isoflurano, sí se observó una disminución significativa del índice BIS (Belda et al. 2012). Estos autores afirman que sus resultados deben tomarse con cautela y comparan sus resultados a los obtenidos por Greif et al. (2002) en humanos, en los que el uso de bloqueantes neuromusculares tuvo mínimo impacto en el índice BIS. Las causas sugeridas por los autores para esta disminución del valor BIS son: una pérdida de EMG que tomó valores de 0 después de administrar el atracurio; o las diferencias encontradas en la fracción espirada de isoflurano, aunque el aumento en esta fracción espirada después de la administración

del bloqueante neuromuscular no fue tan relevante como para producir cambios en el índice BIS (Belda et al. 2012).

El uso de agonistas α -2 adrenérgicos tanto en premedicación como durante el mantenimiento anestésico se asocia a una disminución de la EMG y del índice BIS en perros (Greene et al. 2003; Silva Fdo et al. 2010). Cuando se comparan dexmedetomidina y medetomidina en infusión continua durante el mantenimiento anestésico, los valores de índice BIS y de EMG disminuyen continuamente a lo largo de todo el procedimiento en ambos grupos, aunque los valores BIS recogidos en el grupo de dexmedetomidina fueron inferiores (Silva Fdo et al. 2010). Esta disminución del índice BIS con el uso de agonistas α -2 adrenérgicos se asocia a la sedación que estos aportan (Silva Fdo et al. 2010). Greene et al. (2003) observaron que la aplicación de medetomidina (8 μ g/kg IM) en perros anestesiados con isoflurano y no sometidos a estimulación quirúrgica, producía una reducción del índice BIS a las concentraciones anestésicas de 1, 1.5 y 2 CAM del isoflurano. Además, en el grupo medetomidina-isoflurano, los valores de BIS entre cada CAM mostraron una mayor diferencia en comparación con el grupo de isoflurano.

El mantener un adecuado plano anestésico es imprescindible para mantener una estabilidad cardiorrespiratoria y reducir la respuesta de estrés intraoperatoria. Además de esta forma, se evitan los efectos perjudiciales derivados tanto de planos superficiales, que conllevan dolor, movimientos inesperados e incluso despertar intraoperatorio, como de planos demasiado profundos debidos a la sobredosificación de fármacos, lo que potencia los efectos secundarios cardiorrespiratorios poniendo en riesgo la vida del animal e incrementa los costes económicos asociados a su uso. La utilización de una monitorización neurológica precisa, junto con la valoración de los signos clínicos y el conocimiento de la farmacocinética del agente anestésico, permite conocer de una manera más completa la profundidad anestésica del paciente y ajustar la dosis y el tipo de fármacos necesarios durante todo el procedimiento anestésico (Kelley 2003).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El desarrollo de cualquier práctica anestésica conlleva una depresión cardiovascular y respiratoria dosis dependiente, que puede llegar a poner en riesgo la vida de nuestro paciente. La finalidad del anestesista es asegurar una estabilidad cardiovascular y respiratoria para que las condiciones vitales del organismo no se vean alteradas por el procedimiento anestésico, proporcionando además una hipnosis, analgesia y relajación muscular adecuadas durante todo el desarrollo quirúrgico. Para ello se requiere del conocimiento de los distintos agentes sedantes, analgésicos y anestésicos, tanto de su farmacocinética, farmacodinamia, rutas de administración y efectos secundarios adversos, con el fin de adquirir la capacidad de respuesta ante una posible complicación derivada de su uso. Además, la "supervisión" de la anestesia debe complementarse con la monitorización de parámetros vitales, fundamentalmente cardiorrespiratorios, para lograr una mejora de la valoración del estado del paciente y una disminución en la morbilidad y la mortalidad anestésicas.

La anestesia inhalatoria está totalmente integrada en el campo de la anestesia veterinaria, pero a pesar de sus innumerables ventajas, desde el punto de vista de la clínica diaria, requiere el empleo de un equipamiento costoso (máquinas anestésicas y vaporizadores) y de gases anestésicos que producen contaminación ambiental y suponen un riesgo para la salud del personal que los maneja. Por todas estas razones, la TIVA es una clara alternativa y, actualmente, es una técnica plenamente aceptada en la anestesia veterinaria. La TIVA presenta facilidad en la administración de los fármacos y mínimos requerimientos de equipamiento, además de seguridad para el entorno y para el personal que realiza la técnica. Además, en la práctica clínica se realizan determinados procedimientos en los que el uso de anestesia inhalatoria no es factible o no está totalmente indicado (por ejemplo broncoscopias, traqueoscopias o exámenes laríngeos), siendo por tanto la TIVA la única opción disponible. En humana se ha demostrado que el empleo de una TIVA mejora el bienestar del paciente en el postoperatorio y presenta una menor incidencia de náuseas y vómitos (Hofer et al. 2003).

La TIVA se caracteriza por la administración exclusivamente IV de los fármacos, los cuales deben presentar un efecto de corta duración, un rápido metabolismo y aclaramiento y la ausencia de acumulación en el organismo. Durante muchos años en

la clínica de pequeños animales, el propofol ha sido el único fármaco disponible que reunía todos estos requisitos, existiendo varios estudios que evalúan su uso en el perro. Recientemente, la alfaxalona ha sido comercializada para su uso durante la inducción y el mantenimiento anestésico en perros y gatos. Presenta un amplio margen de seguridad, un inicio de acción y recuperación de la consciencia rápido, no acumulándose tras dosis repetidas o tras su empleo en infusión continua. En los últimos 10 años, numerosos estudios han evaluado su uso en distintas especies animales.

Independientemente del agente anestésico de mantenimiento elegido, inhalatorio o intravenoso, ninguno suple por sí sólo los criterios que debe reunir una anestesia general (hipnosis, analgesia y relajación muscular). La anestesia balanceada emplea la combinación de diferentes fármacos, aprovechando las propiedades sinérgicas entre los mismos para lograr una reducción en la dosis individual de cada uno de ellos, disminuyendo así los efectos adversos y aportando todos los principios necesarios para poder desarrollar una adecuada anestesia quirúrgica.

Al diseñar el proyecto de esta Tesis Doctoral, los efectos cardiorrespiratorios y anestésicos, así como la farmacocinética de un bolo de alfaxalona para la inducción anestésica, habían sido evaluados por un número muy escaso de referencias, tanto en el perro (Ferre et al. 2006; Muir et al. 2008; Pasloske et al. 2009; Maddern et al. 2010) como en el gato (Whittem et al. 2008; Muir et al. 2009; Zaki et al. 2009). Además, tan sólo Ambros et al. (2008) habían evaluado en un ensayo experimental, los efectos cardiorrespiratorios de una TIVA de alfaxalona, comparándola con una infusión continua de propofol. A lo largo del desarrollo de la tesis, se han publicado diversos artículos del empleo de la alfaxalona en distintas especies animales. Concretamente, 6 son los estudios publicados hasta la fecha que la emplean durante un mantenimiento anestésico en infusión continua, aunque en ninguno de ellos se utiliza un agente coadyuvante que disminuya sus requerimientos y aporte una mayor estabilidad cardiorrespiratoria, así como una sedación y/o analgesia adicionales.

En base a ello, el presente trabajo tiene su justificación en el interés de estudiar nuevos aspectos sobre el efecto de dos infusiones continuas de dexmedetomidina durante un mantenimiento anestésico con alfaxalona en el perro, así como de evaluar

los efectos cardiorrespiratorios, anestésicos y analgésicos derivados del uso de estas combinaciones. Además, se realiza un segundo estudio clínico para determinar entre otras, el efecto de la dexmedetomidina en los requerimientos anestésicos de alfaxalona en perras sometidas a ovariectomía laparoscópica, así como la dosis de alfaxalona necesaria para llevar a cabo este procedimiento quirúrgico.

El presente trabajo de tesis doctoral se divide en dos fases, siendo los objetivos específicos los siguientes:

1- PRIMER ESTUDIO. Ensayo experimental en el que se evalúa el uso de dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en 6 perros Beagles premedicados con dexmedetomidina intravenosa (1 y 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y anestesiados con una infusión continua de alfaxalona (0.07 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$), sometidos a un estímulo nociceptivo.

1.1.- Determinar el efecto de la premedicación con dexmedetomidina a 1 y 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en la dosis de inducción de alfaxalona.

1.2.- Evaluar y comparar los cambios cardiovasculares, respiratorios y ácido-base de dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) durante una anestesia total intravenosa con alfaxalona.

1.3.- Determinar el efecto de dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en el grado de profundidad anestésica y el efecto antinociceptivo durante un mantenimiento anestésico con una infusión de alfaxalona.

1.4.- Evaluar la calidad y los tiempos de recuperación anestésica de estas combinaciones.

De esta primera fase experimental se derivan dos artículos científicos. El primero de ellos se centró en el estudio de los efectos cardiovasculares, respiratorios y ácido-base, así como en la evaluación de la calidad de recuperación y en la determinación de los diferentes tiempos de recuperación anestésica:

Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Research in Veterinary Science* 97(1):132-9.

El segundo artículo recogió la determinación del grado de profundidad anestésica y analgésica, valorando el efecto de los tres grupos de estudio en el índice bispectral y en la respuesta al estímulo nociceptivo:

Navarrete R, **Quirós-Carmona S**, Granados MD, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (*in press*) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. doi: 10.1111/vaa.12323.

Nuestra hipótesis para este primer estudio experimental dentro del proyecto de Tesis Doctoral es que la dosis mayor de dexmedetomidina (2 µg/kg seguido de 1 µg/kg/h) aportará una sedación más profunda y por tanto disminuirá en mayor medida los requerimientos de inducción de alfaxalona, así como la depresión respiratoria post-inducción asociada a la misma. Los efectos cardiovasculares y el grado de profundidad anestésica y analgésica seguirán una tendencia dosis dependiente, por lo que los valores de BIS y EMG, así como la respuesta al estímulo doloroso disminuirán en el grupo de la dosis mayor de dexmedetomidina. La calidad de recuperación será mejor en este grupo, pero se alargarán los tiempos de recuperación.

2- SEGUNDO ESTUDIO. Ensayo clínico en el que se evalúa el uso de dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 y 1 µg/kg/h) en 12 perros Galgo premedicados intramuscularmente con dexmedetomidina (3 µg/kg) – metadona (0.3 mg/kg) y anestesiados con una infusión continua de alfaxalona dosis efecto, sometidos a una ovariectomía por laparoscopia.

2.1.- Determinar la dosis de infusión continua de alfaxalona necesaria para llevar a cabo una ovariectomía por laparoscopia, así como evaluar la influencia de las dos dosis de infusión continua de dexmedetomidina sobre los requerimientos de alfaxalona.

2.2.- Evaluar y comparar los cambios cardiovasculares producidos por dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 y 1 µg/kg/h) en perras

sometidas a una ovariectomía por laparoscopia y mantenidas con una infusión de alfaxalona dosis-efecto.

2.3.- Evaluar la calidad de recuperación anestésica de estas combinaciones.

De esta segunda fase clínica se deriva un artículo científico:

Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (*in press*) A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. ID: VAA-15-0145 (aceptado el 04 de Marzo de 2016).

Nuestra hipótesis para este segundo estudio clínico dentro del proyecto de Tesis Doctoral es que la dexmedetomidina a 1 µg/kg/h permitirá reducir la dosis de infusión continua de alfaxalona necesaria para llevar a cabo una ovariectomía por laparoscopia. Aunque los cambios cardiovasculares durante el mantenimiento anestésico serán más pronunciados en este grupo. Debido a la influencia positiva de la premedicación anestésica, no habrá diferencias en la calidad de recuperación entre los dos grupos de estudio.

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Informe con el factor de impacto y cuartil del Journal Citation Reports (SCI y/o SSCI) o de las bases de datos de referencia del área en el que se encuentran las publicaciones presentadas

Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfalone anaesthetized dogs. *Research in Veterinary Science* 97(1):132-9.

Navarrete R, **Quirós-Carmona S**, Granados MD, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (*in press*) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfalone anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. doi: 10.1111/vaa.12323.

Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (*in press*) A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. ID: VAA-15-0145 (aceptado el 04 de Marzo de 2016).

Abbreviated Journal Title	ISSN	JCR Data					
		Total Cites	Impact Factor	5-Years Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life
Res Vet Sci	0034-5288	4858	1.409	1.517	0.235	204	8.0
Vet Anaesth Analg	1467-2987	1312	1.720	1.730	0.316	76	5.9

Journal Title	Category Name	Total Journals in Category	Journal Rank in Category	Quartile in Category
Res Vet Sci	VETERINARY SCIENCES	133	34	Q2
Vet Anaesth Analg	VETERINARY SCIENCES	133	24	Q1

ARTÍCULO CIENTÍFICO # 1

Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. Res Vet Sci 97(1):132-9.



Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs



S. Quirós Carmona ^{*}, R. Navarrete-Calvo, M.M. Granados, J.M. Domínguez, J. Morgaz, J.A. Fernández-Sarmiento, P. Muñoz-Rascón, R.J. Gómez-Villamandos

Department of Animal Medicine and Surgery, University of Cordoba, Cordoba, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 June 2012

Accepted 28 March 2014

Keywords:

Anaesthesia

Alfaxalone

Dexmedetomidine

Dogs

ABSTRACT

Six Beagles were used in this prospective randomised crossover experimental study. Dexmedetomidine was administered at 0, 1 or 2 µg/kg IV for group C, LDA and HDA, respectively. Animals were induced and maintained with alfaxalone at 0.07 mg/kg/min with a CRI dexmedetomidine dose of 0, 0.5 or 1 µg/kg/h for group C, LDA and HDA, respectively. Cardiorespiratory variables, arterial blood gases and depth of anaesthesia were recorded. The recovery times and quality of recovery were scored. Group HDA produced a greater increase in the depth of anaesthesia than LDA. However, with both protocols, CI was halved compared to normal values in dogs. The use of oxygen before and during the anaesthetic maintenance is advisable, mainly if dexmedetomidine is going to be used as a pre-medicant and maintenance agent. The quality of recovery was better in groups receiving dexmedetomidine, without causing an increase in recovery time.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Total intravenous anaesthesia (TIVA) is an alternative to inhalation anaesthesia and uses drugs solely through the intravenous (IV) route. Drugs used in TIVA should have a short duration of action and rapid clearance, with no cumulative effects (Dundee and McMurray, 1984).

No anaesthetic protocol, either with intravenous or inhalation agents, uses only one drug to supply hypnosis, analgesia or muscle relaxation. Balanced anaesthesia uses a combination of different drugs to achieve synergy, so that it is possible to reduce the doses and prevent adverse effects of individual drugs (Lundy, 1926).

Dexmedetomidine is commonly used for sedation and pre-medication. It is a highly potent and selective alpha-2-agonist (Doze et al., 1989) which provides sedation, analgesia and reduces the requirements for anaesthetic drugs needed for induction and maintenance (Bloor et al., 1992; Gómez-Villamandos et al., 2006a; Kuusela et al., 2000, 2001a, 2001b). Doses vary between 0.5 and 10 µg/kg (Gómez-Villamandos et al., 2008). Another application for dexmedetomidine, derived from human medicine, is its use in animals for anaesthetic maintenance in continuous rate infusion (CRI) (Gómez-Villamandos et al., 2008). Dexmedetomidine infusions decrease the intra-operative requirements for isoflurane, with smooth

and rapid recovery (Pascoe et al., 2006; Uilenreef et al., 2008) and an adequate tissue perfusion (Uilenreef et al., 2008) in dogs.

Alfaxalone is a steroid anaesthetic agent for intravenous use that interacts with the gamma aminobutyric acid type A (GABA_A) receptor (Siegwart et al., 2002) producing anaesthesia and muscle relaxation (Ferré et al., 2006; Muir et al., 2008; Pasloske et al., 2009). It has been used for the induction and maintenance of anaesthesia in dogs (Ambros et al., 2008). Alfaxalone is characterised by a high margin of safety, rapid onset of action and recovery of consciousness, good muscle relaxation and minimum cardio-respiratory side effects when an induction dose is administered slowly. Moreover, it does not accumulate after repeated doses because of its rapid metabolism and clearance, so it can be used for TIVA (Ferré et al., 2006).

Earlier studies have determined the dose of alfaxalone required to induce anaesthesia to range from 2 mg/kg (Ambros et al., 2008; Ferré et al., 2006) to 20 mg/kg in dogs (Muir et al., 2008). Ambros et al. (2008) and Suarez et al. (2012) used a CRI of alfaxalone at 0.07 and 0.11 ± 0.01 mg/kg/min in pre-medicated dogs, respectively. They reported a good anaesthetic quality and good haemodynamic stability with an evident respiratory depression.

Up to now no study has evaluated the combination of alfaxalone and dexmedetomidine for the maintenance of anaesthesia in dogs. Only Herbert et al. (2013) reported an induction and maintenance of anaesthesia with intravenous alfaxalone in dexmedetomidine pre-medicated dogs. Only two studies have used a CRI of dexmedetomidine during isoflurane anaesthesia (Pascoe et al., 2006; Uilenreef et al., 2008) and three have reviewed the cardiopulmo-

^{*} Corresponding author. Tel.: +34 957212647; fax: +34 957211093.
E-mail address: v42quics@uco.es (S. Quirós Carmona).

nary effects of a CRI of alfaxalone (Ambros et al., 2008; Herbert et al., 2013; Suarez et al., 2012). The aim of this study was to assess the cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of alfaxalone TIVA anaesthesia together with two CRI of dexmedetomidine.

2. Materials and methods

This study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University. Six purpose-bred Beagles (three males and three females), aged 2.3 ± 0.4 years and weighing 15.3 ± 2.3 kg, were used in this study. They were considered to be healthy based on the results of physical examination, plasma biochemistry and haematology. Food and water were withheld for 12 h before the study.

2.1. Experiment instrumentation

On the day of the experiment, both cephalic veins were catheterised (VasoVet 20G 1.1×33 mm. B. Braun Melsungen AG, Germany). Crystalloid fluid (NaCl-0.9% B. Braun Medical SA, Barcelona, Spain) was administered through the right catheter at a rate of 10 ml/kg/h.

Firstly, anaesthesia was induced and maintained with sevoflurane (SevoFlo®, Laboratories Dr. Esteve, Barcelona, Spain) in 100% oxygen. A central venous catheter (Certofix® 18G B. Braun Melsungen, Germany) was placed in the right jugular vein and was connected to a pressure transducer (B. Braun Melsungen, Germany) to record the central venous pressure (CVP, mmHg). It was also required for the calibration of the PiCCOplus® monitor (Pulsion Medical System, Germany), a minimally invasive technique of cardiac output (CO, L/min) monitoring. A 4F PulsioCath® catheter (Pulsion Medical System, Munich, Germany) was positioned in the right femoral artery and it was connected to a PiCCOplus monitor through a pressure transducer (Pulsion Medical System, Munich, Germany). Both pressure transducers were zeroed with a water manometer before the study, with a pressure of 0 set at the level of the thoracic inlet in laterally recumbent dogs. Calibration CO was determined via transpulmonary thermodilution, applying the modified Stewart–Hamilton equation (Shih et al., 2011), and it was necessary to perform subsequent cardiovascular measurements via PiCCO arterial pulse contour analysis as described by Gödje et al. (2002). A 10 mL bolus of cold isotonic dextrose solution at a temperature of <8 °C was rapidly injected through the central venous catheter and the change in blood temperature was detected by a femoral artery thermistor tipped catheter. This calibration was performed in triplicate and averaged. The place where the catheters were positioned was clipped and prepared, using an aseptic technique. Finally, local anaesthetic (Bupivacaine Iny. 0.5% Braun Melsungen AG, Germany) was injected in the places where the catheters were positioned to avoid discomfort when the animals awoke.

When the PiCCOplus® monitor was calibrated, sevoflurane administration ceased and the dogs were allowed to awaken.

2.2. Study design

Thirty minutes after extubation, the following data were collected (baseline period): core body temperature (CT, °C), heart rate (HR, beats/min), respiratory rate (RR, breaths/min), CO (measured by means of pulse contour analysis), mean, systolic and diastolic arterial pressures (MAP, SAP, DAP, mmHg). Systemic vascular resistance (SVR, dyn s/cm^5), stroke volume (SV, mL), cardiac index (CI, L/min/m²), systemic vascular resistance index (SVRI, dyn $s/cm^5/m^2$) and stroke volume index (SI, mL/m²) were calculated using standard formulas (Pypendop and Versteegen, 1998).

Prior to sedation, factors used in the assessment of anaesthetic depth, including jaw tone, palpebral reflex and eye position, were recorded.

As follows, the dogs randomly received 2 µg/kg dexmedetomidine (Dexdomitor® 0.5 mg/ml. Orion Pharma, Finland) (group HDA, high dose of dexmedetomidine), 1 µg/kg dexmedetomidine (group LDA, low dose of dexmedetomidine) or a bolus of saline (group C, control group) intravenously. The three doses were diluted using up to 1 ml of saline. The same parameters recorded at the baseline period were collected at 1, 5 and 10 min after drug administration, and an average of the three measurements (sedation period) was obtained. The incidence of adverse effects were recorded e.g. vomiting, salivation and bradycardia (<80 beats/min). Data were collected by a single person, always the same, who was unaware of the treatment that the dogs received.

Ten minutes after sedation, anaesthesia was induced with alfaxalone in HPBC (Alfaxan® 10 mg/ml, Vetoquinol, Spain) at 6 mg/kg IV (Rodríguez et al., 2012) administered by hand at a rate of 10% of the total volume given as a bolus every 6 s until endotracheal intubation could be achieved (Sams et al., 2008). The total dose of alfaxalone administered was recorded. Episodes of apnoea (lack of respiratory movement for >30 s) and other adverse effects were recorded. If apnoea occurred, dogs were manually ventilated at a rate of 1 breath every 30 s, until spontaneous ventilation returned (Bell et al., 2011).

After endotracheal intubation (anaesthetic period), alfaxalone CRI was commenced at 0.07 mg/kg/min in the three groups, in combination with CRI of dexmedetomidine at 1 µg/kg/h for HDA, CRI of dexmedetomidine at 0.5 µg/kg/h for LDA and CRI of saline for C, during 90 min. Volumes across doses were kept constant at 1 ml/kg/h for CRI of both drugs. The CRI of alfaxalone was administered through the catheter in the right cephalic vein and the CRI of dexmedetomidine through the catheter in the left cephalic vein. Both infusions were administered separately using two infusion pumps (Perfusor®fm Braun S.A., Spain).

Parameters of CVP, haemoglobin oxygen saturation (SpO₂, %), end-tidal carbon dioxide partial pressure (PECO₂, mmHg), RR and inspiratory total volume (V_{ti}, ml) were recorded with a multiparameter monitor (Anaesthesia monitor Datex Ohmeda®, GE Healthcare®, Finland). HR, MAP, SAP, DAP, CO and CT were recorded by PiCCOplus monitor. During the anaesthetic period, data were recorded every 10 min (M10, M20, M30, M40, M50, M60, M70, M80, and M90). Core temperature was maintained between 37 and 39 °C with a convective warming system (Equator™. Smiths Medical ASD, Inc. Weymouth, USA).

Depth of anaesthesia was assessed via evaluation of palpebral reflex, jaw tone, eye position, HR, arterial blood pressure (ABP) and response to tail clamp (60 s compression on the base of the tail with a haemostat closed to full ratchet or less if the animal reacted), once every 30 min (Gómez-Villamandos et al., 2006a, 2006b). All head or limb reactions were considered positive. If there was a strong palpebral reflex or jaw tone, the pain response was considered positive, central rotation of the eyeball occurred, or if the heart rate or blood pressure increased by 20% from baseline values, anaesthetic depth was considered inadequate and 1 mg/kg alfaxalone was injected (Herbert et al., 2013). If this was insufficient, further boluses were given until anaesthesia was adequate. The requirement for rescue anaesthesia was recorded separately.

Heparinised anaerobic blood samples were collected from the right femoral artery for blood gas analysis by a blood gas analyser (Gasometer Ciba-Corning, Model 850 Chiron Diagnostic; Madrid, Spain). Samples were immediately stored on ice until analysis within 5 min of sampling. Arterial pH (pHa), arterial oxygen partial pressure (PaO₂, mmHg), carbon dioxide partial pressure (PaCO₂, mmHg) and arterial oxygen saturation (SaO₂, %) were recorded at baseline, 1 min after induction (post-induction) and every 30 min during an-

Table 1
Simple descriptive scales used to score quality of recovery from anaesthesia (Ambros et al., 2008).

Score	Recovery score
1	Poor (marked excitement or struggling and need for restraint)
2	Fair (minor excitement, restlessness but no need for restraint, or both)
3	Good (relatively smooth recovery and minimal vocalization)
4	Excellent (smooth recovery)

aesthetic maintenance before the pain stimulus (M30, M60 and M90). The blood-gas values were corrected to body temperature.

All of the dogs were allowed to spontaneously breathe 21% oxygen during the whole procedure, maintaining a PECO₂ between 35 and 55 mmHg (4.6 and 7.3 kPa). Mechanical ventilation was instituted if PECO₂ values exceeded 55 mmHg. If PaO₂ <80 mmHg, the dogs were connected to a circle breathing system, to which 100% oxygen was delivered at 50 ml/kg/min for 20 min. Nevertheless, if SpO₂ fell below 95%, the animals were oxygenated.

At the end of the maintenance of anaesthesia, the CRI of drugs was discontinued, the catheters were removed and the animals were extubated when the swallowing reflex returned. Times to extubation (from the end of the anaesthetic protocol until the endotracheal tube was removed from the trachea), to sternal recumbency (from the end of the anaesthetic protocol until sternal recumbency) and to standing (from the end of the anaesthetic protocol until standing) were recorded. The quality of recovery was scored from 1 to 4 (Table 1). Occurrence of vomiting, twitching, sialorrhoea and muscle rigidity were recorded.

All of the animals received meloxicam at 0.2 mg/kg, IV (Metacam® 5 mg/ml. Boehringer Ingelheim Spain S.A, Spain) at extubation, and this was repeated every 24 h for 4 days.

2.3. Statistical analyses

All statistical analyses were carried out using computer statistical software (SPSS Ltd, London, UK). The analysis of data suggested that data for each measured variable were normally distributed.

Between groups, a two-way ANOVA for repeated measurements followed by Bonferroni adjustments was used to compare each parameter (HR, RR, MAP, SAP, DAP, CVP, CI, SVRI, SI, PECO₂, Vti and arterial blood-gas values). Within a treatment, one-way ANOVA repeated measures were performed with the same parameters, with Dunnett's test to compare the baseline with each time point. Total doses of alfaxalone administered at induction, time to extubation, to sternal recumbency, to standing and boluses of alfaxalone were compared by repeated measures one-way ANOVA. Data are presented as mean ± SD. Statistical significance was accepted at $p \leq 0.05$.

3. Results

The mean values of cardiorespiratory parameters and arterial blood-gas are shown in Tables 2 and 3.

At baseline, no significant difference was found between treatments. Compared to baseline, dogs in HDA and LDA underwent a noticeable decrease in HR and CI in both sedation and anaesthetic periods, with lower values than C during the whole procedure. After dexmedetomidine administration, three dogs in HDA and three in LDA presented bradycardia (<80 beats/min). No other adverse effects were observed.

Relative to baseline values, arterial pressures increased significantly in HDA in the sedation period. MAP and DAP were significantly higher in HDA, compared with the other treatments in the sedation period. During the anaesthetic period some significant differences appeared between treatments in arterial pressures, with

HDA maintaining higher values. Within group C, arterial pressures showed lower values for the first time points measured compared to baseline.

HDA presented higher values of SVRI than C and LDA in the sedation period, and showed the highest values of Vti, PECO₂ and SVRI and the lowest values of RR throughout the anaesthetic period. During the anaesthetic period, HDA and LDA maintained higher values of CVP than C. None of the animals, regardless of the treatment group, reached values of PECO₂ above 55 mmHg, so mechanical ventilation was not required. SI did not present any significant differences between treatments or within treatments.

In HDA, the mean dose of alfaxalone used for induction (2.08 ± 0.34 mg/kg) was significantly lower than the dose used in C (4.74 ± 1.61 mg/kg) (Table 4). No episodes of apnoea were observed in any group. After the induction with alfaxalone, PaO₂ and SaO₂ decreased significantly compared to the baseline period, regardless of the treatment group, presenting significantly lower values in treatments HDA and LDA compared to treatment C. It was necessary to deliver 100% oxygen at 50 ml/kg/min in three dogs in C, and in all dogs in LDA and HDA. Compared to the baseline, HDA was associated with significantly lower SaO₂ values at M30 and lower PaO₂ values for all times registered. Two dogs in HDA needed oxygen administration at M30. In HDA, PaCO₂ was significantly higher post-induction, at M30 and at M60 than at baseline. Significant differences between groups were observed for pH_a (Table 3).

Planes of anaesthesia varied, and significant differences between groups were found in the number of boluses of alfaxalone required for an adequate level of anaesthesia (Table 4). The most frequent signs of unsuitable anaesthetic depth were the presence of palpebral reflex, jaw tone, response to tail clamp and changes in HR and ABP. In group C, all of the animals reacted to the stimuli and palpebral reflex and jaw tone were observed throughout anaesthesia maintenance. In this treatment, 29 boluses (five dogs needed five boluses and one dog four boluses) of alfaxalone were needed to obtain an adequate level of anaesthesia. Almost all dogs in the LDA group had positive responses to tail clamp and palpebral reflex. In five dogs, 14 boluses of alfaxalone at 1 mg/kg were given (four animals needed three boluses and one dog two boluses). In HDA, fewer positive responses were recorded to tail clamp (two dogs had a positive responses), and jaw tone and palpebral reflex were absent.

Times to extubation, to sternal recumbency and to standing were not significantly different between anaesthetic treatments (Table 4). The quality of recovery of group C was considered excellent in three dogs, good in two dogs and fair in one dog. HDA and LDA were assessed as excellent in five dogs and good in one dog. Other adverse effects such as muscle twitching (C: two dogs; HDA: one dog; LDA: one dog) and sialorrhoea (C: one dog) were recorded.

4. Discussion

In the present study, two CRIs of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetised dogs induced the alpha-2 agonists typical haemodynamic changes including a decrease in HR, CI and an increase in SVRI, which were more evident with HDA in some measured points. Furthermore, respiratory depression was more profound in groups treated with dexmedetomidine. This study demonstrated that the highest dose of dexmedetomidine presented more effective anaesthesia because animals were less responsive to tail clamp and required fewer doses of anaesthesia. The quality of recovery was better in groups receiving dexmedetomidine than in the control group, without increasing recovery time.

Low doses of dexmedetomidine (1 and 2 µg/kg) were used for sedation in order to minimise its cardiovascular effects (Flacke et al., 1993). Pypendop and Verstege (1998) reported that cardiovascular depression with medetomidine at 1 and 2 µg/kg IV was lower compared with 5, 10 and 20 µg/kg. These small loading doses of

Table 2
Cardiovascular variables (mean \pm SD) measured at baseline (BP), sedation (SP) and during anaesthetic periods (M10–M90) in group C (control), LDA (low dose of dexmedetomidine) and HDA (high dose of dexmedetomidine).

	BP	SP	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80	M90
HR (beats/min)											
C	126 \pm 28	143 \pm 20 ^{a,b}	146 \pm 17 ^{a,b}	129 \pm 16 ^{a,b}	122 \pm 18 ^{a,b}	126 \pm 22 ^{a,b}	128 \pm 22 ^{a,b}	128 \pm 22 ^{a,b}	128 \pm 24 ^{a,b}	128 \pm 19 ^{a,b}	128 \pm 20 ^{a,b}
LDA	122 \pm 28	78 \pm 18 ^{*a}	100 \pm 16 ^{*a}	89 \pm 10 ^{*a,c}	87 \pm 8 ^{*a}	93 \pm 12 ^{*a,c}	93 \pm 12 ^{*a}	91 \pm 15 ^{*a}	97 \pm 18 ^{*a,c}	90 \pm 14 ^{*a,c}	91 \pm 16 ^{*a,c}
HDA	129 \pm 34	87 \pm 19 ^{*b}	88 \pm 14 ^{*b}	76 \pm 9 ^{*b,c}	77 \pm 10 ^{*b}	77 \pm 7 ^{*b,c}	78 \pm 7 ^{*b}	78 \pm 7 ^{*b}	77 \pm 9 ^{*b,c}	75 \pm 7 ^{*b,c}	74 \pm 7 ^{*b,c}
MAP (mmHg)											
C	98 \pm 4	103 \pm 8 ^b	90 \pm 6 ^{*a,b}	92 \pm 6 ^{*b}	94 \pm 2 ^{*b}	91 \pm 6 ^{*b}	91 \pm 5 ^{*b}	92 \pm 2 [*]	103 \pm 7	102 \pm 9	104 \pm 9
LDA	96 \pm 8	107 \pm 14 ^c	107 \pm 11 ^{a,c}	102 \pm 10 ^c	104 \pm 12	104 \pm 10	104 \pm 11	103 \pm 10	109 \pm 12	107 \pm 11	109 \pm 11
HDA	98 \pm 3	128 \pm 17 ^{*b,c}	125 \pm 14 ^{b,c}	124 \pm 14 ^{b,c}	116 \pm 12 ^b	112 \pm 11 ^b	113 \pm 11 ^b	109 \pm 16	112 \pm 11	112 \pm 10	113 \pm 9
SAP (mmHg)											
C	122 \pm 3	123 \pm 5	114 \pm 7 ^{*b}	113 \pm 9 ^{*b}	111 \pm 8 ^{*b}	114 \pm 3 ^{*b}	112 \pm 6 ^{*b}	119 \pm 5 [*]	119 \pm 8 [*]	122 \pm 9	124 \pm 13
LDA	118 \pm 5	123 \pm 6	125 \pm 18	123 \pm 20	126 \pm 22	128 \pm 23	128 \pm 16	129 \pm 17	130 \pm 20	131 \pm 20	131 \pm 20
HDA	122 \pm 7	135 \pm 6 [*]	137 \pm 17 ^b	136 \pm 17 ^b	136 \pm 20 ^b	138 \pm 17 ^b	138 \pm 19 ^b	137 \pm 24	136 \pm 18	135 \pm 15	135 \pm 10
DAP (mmHg)											
C	81 \pm 6	88 \pm 8 ^b	73 \pm 9 ^{*b,a}	76 \pm 3 ^{*b}	76 \pm 3 ^{*b}	83 \pm 8 ^b	79 \pm 10 ^b	81 \pm 10 ^b	86 \pm 11 ^b	86 \pm 12	86 \pm 11
LDA	83 \pm 7	89 \pm 6 ^c	91 \pm 10 ^{a,c}	85 \pm 8 ^c	87 \pm 10 ^c	88 \pm 9	89 \pm 12	88 \pm 10	91 \pm 11	90 \pm 10	92 \pm 9
HDA	84 \pm 2	100 \pm 7 ^{*b,c}	107 \pm 11 ^{b,c}	107 \pm 11 ^{b,c}	104 \pm 12 ^{b,c}	97 \pm 10 ^b	99 \pm 11 ^b	96 \pm 13 ^b	97 \pm 10 ^b	97 \pm 10	97 \pm 10
CI (L/min/m ²)											
C	3.92 \pm 0.59	3.98 \pm 0.64 ^{a,b}	4.03 \pm 0.99 ^{a,b}	3.53 \pm 0.97 ^{a,b}	3.44 \pm 1.00 ^{a,b}	3.32 \pm 1.22 ^{a,b}	3.52 \pm 1.13 ^{a,b}	3.56 \pm 1.33 ^{a,b}	3.45 \pm 1.18 ^{a,b}	3.29 \pm 0.98 ^{a,b}	3.11 \pm 0.79 ^{a,b}
LDA	3.90 \pm 0.81	2.02 \pm 0.68 ^{*a}	2.28 \pm 0.66 ^{*a}	2.29 \pm 0.70 ^{*a}	2.14 \pm 0.60 ^{*a}	2.22 \pm 0.67 ^{*a}	2.37 \pm 0.96 ^{*a}	2.32 \pm 0.88 ^{*a}	2.13 \pm 0.94 ^{*a}	2.15 \pm 0.92 ^{*a}	2.19 \pm 0.95 ^{*a}
HDA	3.95 \pm 0.75	2.42 \pm 0.68 ^{*b}	2.06 \pm 0.79 ^{*b}	2.06 \pm 0.79 ^{*b}	2.03 \pm 0.79 ^{*b}	2.11 \pm 0.57 ^{*b}	1.86 \pm 0.72 ^{*b}	1.91 \pm 0.79 ^{*b}	2.10 \pm 0.67 ^{*b}	1.82 \pm 0.64 ^{*b}	2.01 \pm 0.64 ^{*b}
SVRI (dyn s/cm ⁵ /m ²)											
C	2748 \pm 1697	2415 \pm 1739 ^{a,b}	1702 \pm 1805 ^{a,b}	1306 \pm 1960 ^b	1953 \pm 1903 ^b	1230 \pm 1257 ^b	1964 \pm 1283 ^b	1407 \pm 1808 ^b	1738 \pm 1107 ^b	1936 \pm 1364 ^b	1289 \pm 1903 ^b
LDA	2305 \pm 1344	5061 \pm 1782 ^{*a}	3468 \pm 1587 ^a	3528 \pm 1797 ^c	3285 \pm 1751 ^c	3933 \pm 1583 ^c	3407 \pm 1797 ^c	3390 \pm 1125 ^c	3235 \pm 1520 ^c	3647 \pm 1741 ^c	3982 \pm 1899 ^c
HDA	2333 \pm 1147	6584 \pm 1120 ^{*b}	6282 \pm 1167 ^{*b}	6282 \pm 1167 ^{*b,c}	6988 \pm 1109 ^{*b,c}	6804 \pm 1308 ^{*b,c}	6740 \pm 1832 ^{*b,c}	6574 \pm 1259 ^{*b,c}	6481 \pm 1106 ^{*b,c}	6796 \pm 1754 ^{*b,c}	6298 \pm 1559 ^{*b,c}
SI (mL/m ²)											
C	38.1 \pm 6.1	36.1 \pm 4.5	38.5 \pm 7.4	37.7 \pm 8.1	38.8 \pm 9.1	36.4 \pm 8.3	37.7 \pm 8.0	37.8 \pm 8.3	36.7 \pm 6.8	35.7 \pm 6.7	34.8 \pm 6.9
LDA	36.6 \pm 4.8	38.4 \pm 17.9	34.5 \pm 6.9	35.2 \pm 5.9	34.1 \pm 4.8	33.5 \pm 5.1	34.7 \pm 6.9	34.9 \pm 5.5	31.7 \pm 7.6	33.1 \pm 6.1	33.3 \pm 6.1
HDA	39.6 \pm 10.6	38.6 \pm 11.2	33.9 \pm 9.5	33.9 \pm 9.5	37.3 \pm 12.3	38.1 \pm 8.9	34.3 \pm 10.8	34.6 \pm 10.2	38.2 \pm 10.9	36.4 \pm 8.2	37.2 \pm 7.7
CVP (mmHg)											
C			2.5 \pm 2.6 ^{a,b}	3.0 \pm 3.9 ^{a,b}	3.2 \pm 3.3 ^{a,b}	2.4 \pm 3.9 ^{a,b}	1.5 \pm 4.2 ^{a,b}	1.5 \pm 4.3 ^{a,b}	1.5 \pm 4.2 ^{a,b}	1.6 \pm 4.1 ^{a,b}	2.1 \pm 3.7 ^{a,b}
LDA			7.5 \pm 0.9 ^a	7.5 \pm 1.1 ^a	6.7 \pm 1.3 ^a	6.1 \pm 1.6 ^a	6.4 \pm 2.3 ^a	6.5 \pm 2.3 ^a	5.9 \pm 2.4 ^a	6.1 \pm 2.2 ^a	6.3 \pm 1.9 ^a
HDA			6.8 \pm 2.4 ^b	6.8 \pm 2.4 ^b	7.1 \pm 1.5 ^b	6.9 \pm 1.5 ^b	6.8 \pm 1.7 ^b	7.5 \pm 3.5 ^b	6.9 \pm 2.9 ^b	7.1 \pm 2.9 ^b	7.2 \pm 1.9 ^b

* Within a row, mean differs from baseline ($p \leq 0.05$).

^a Significant different ($p \leq 0.05$) between group C and LDA.

^b Significant different ($p \leq 0.05$) between group C and HDA.

^c Significant different ($p \leq 0.05$) between group LDA and HDA.

Table 3
Respiratory variables (mean \pm SD) measured at baseline (BP), sedation (SP) and during anaesthetic periods (M10–M90) and mean \pm SD values for variables measured in arterial blood samples recorded in baseline (BP), after induction (postinduction) and before the painful stimulus (M30, M60 and M90) in groups C (control), LDA (low dose of dexmedetomidine) and HDA (high dose of dexmedetomidine).

	BP	SP	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80	M90
RR (breaths/min)											
C	18 \pm 6	17 \pm 4	19 \pm 7 ^{a,b}	22 \pm 8 ^{a,b}	21 \pm 6 ^{a,b}	22 \pm 8 ^b	23 \pm 9 ^b	23 \pm 8 ^b	25 \pm 9 ^b	26 \pm 12 ^b	24 \pm 12 ^b
LDA	24 \pm 8	20 \pm 6	11 \pm 5 ^{*,a}	13 \pm 4 ^{*,a}	14 \pm 4 ^{*,a}	16 \pm 6 [*]	16 \pm 7 [*]	16 \pm 7 [*]	19 \pm 5 ^c	18 \pm 6	20 \pm 6
HDA	17 \pm 2	18 \pm 4	9 \pm 2 ^{*,b}	11 \pm 3 ^{*,b}	11 \pm 3 ^{*,b}	10 \pm 3 ^{*,b}	10 \pm 4 ^{*,b}	10 \pm 4 ^{*,b}	11 \pm 4 ^{*,b,c}	11 \pm 4 ^{*,b}	11 \pm 4 ^{*,b}
PECO ₂ (mmHg)											
C			42 \pm 4	40 \pm 3 ^b	40 \pm 3	40 \pm 3 ^b	39 \pm 4 ^b	38 \pm 4 ^b	38 \pm 4 ^b	36 \pm 4 ^b	36 \pm 5 ^b
LDA			43 \pm 6	42 \pm 3	43 \pm 3	42 \pm 3	41 \pm 3	40 \pm 3	39 \pm 2 ^c	39 \pm 1 ^c	38 \pm 2 ^c
HDA			45 \pm 2	43 \pm 2 ^b	43 \pm 3	43 \pm 2 ^b	44 \pm 3 ^b	44 \pm 3 ^b	43 \pm 2 ^{b,c}	43 \pm 3 ^{b,c}	43 \pm 3 ^{b,c}
Vti (mL)											
C			127 \pm 32 ^b	123 \pm 35 ^b	122 \pm 33 ^b	123 \pm 27 ^b	121 \pm 29 ^b	126 \pm 29 ^b	121 \pm 26 ^b	116 \pm 29 ^b	129 \pm 26 ^b
LDA			132 \pm 27 ^c	126 \pm 32 ^c	123 \pm 32 ^c	127 \pm 21 ^c	126 \pm 23 ^c	130 \pm 12 ^c	123 \pm 15 ^c	120 \pm 18 ^c	131 \pm 27 ^c
HDA			193 \pm 38 ^{b,c}	185 \pm 35 ^{b,c}	189 \pm 37 ^{b,c}	185 \pm 32 ^{b,c}	182 \pm 36 ^{b,c}	181 \pm 30 ^{b,c}	187 \pm 27 ^{b,c}	188 \pm 31 ^{b,c}	197 \pm 37 ^{b,c}
			Postinduction		M30			M60			M90
pHa											
C	7.32 \pm 0.02		7.29 \pm 0.05		7.33 \pm 0.03 ^b			7.35 \pm 0.04			7.35 \pm 0.05 ^b
LDA	7.35 \pm 0.02		7.30 \pm 0.02		7.33 \pm 0.04			7.34 \pm 0.03			7.35 \pm 0.01 ^c
HDA	7.32 \pm 0.03		7.26 \pm 0.04		7.26 \pm 0.04 ^b			7.28 \pm 0.04			7.28 \pm 0.04 ^{b,c}
PaO ₂ (mmHg)											
C	116.2 \pm 12.8		86.7 \pm 20.2 ^{*,a,b}		100.2 \pm 8.3			102.6 \pm 4.2			98.2 \pm 7.1
LDA	107.4 \pm 17.9		56.2 \pm 7.4 ^{*,a}		97.4 \pm 7.3			100.9 \pm 10.4			94.8 \pm 10.1
HDA	107.7 \pm 14.6		58.1 \pm 8.4 ^{*,b}		87.3 \pm 9.4 [*]			93.4 \pm 7.6 [*]			91.4 \pm 8.9 [*]
PaCO ₂ (mmHg)											
C	36.7 \pm 3.6		36.2 \pm 8.1		33.8 \pm 8.8			35.4 \pm 6.9			36.4 \pm 4.9
LDA	37.6 \pm 5.1		44.1 \pm 7.3		39.7 \pm 6.4			39.7 \pm 4.1			37.1 \pm 2.9
HDA	36.8 \pm 1.5		44.2 \pm 3.3 [*]		41.5 \pm 2.8 [*]			42.5 \pm 3.8 [*]			40.4 \pm 4.1
SaO ₂ (%)											
C	97.9 \pm 0.6		94.8 \pm 2.8 ^{*,a,b}		97.1 \pm 0.7			97.5 \pm 0.4			97.3 \pm 0.7
LDA	97.7 \pm 1.1		84.7 \pm 5.4 ^{*,a}		96.7 \pm 1.1			96.9 \pm 1.1			96.4 \pm 1.3
HDA	97.5 \pm 0.6		88.8 \pm 0.9 ^{*,b}		95.2 \pm 1.8 [*]			95.7 \pm 1.6			95.4 \pm 1.5

See Table 2 for key.

Table 4

Mean \pm SD values for times to extubation, sternal recumbency and standing (in minutes), total dose of alfaxalone (in mg/kg) and number of boluses of alfaxalone administered to get an adequate anaesthesia.

	Time to extubation	Time to sternal recumbency	Time to standing	Total dose of alfaxalone	Boluses of alfaxalone
C	7 \pm 5	44 \pm 15	65 \pm 20	4.74 \pm 1.61 ^b	4.8 \pm 0.4 ^{a,b}
LDA	5 \pm 4	45 \pm 12	64 \pm 28	3.39 \pm 0.41	2.3 \pm 1.2 ^{a,c}
HDA	13 \pm 10	56 \pm 34	73 \pm 27	2.08 \pm 0.34 ^b	0.3 \pm 0.5 ^{b,c}

^a Significant different ($p \leq 0.05$) between group C and LDA.

^b Significant different ($p \leq 0.05$) between group C and HDA.

^c Significant different ($p \leq 0.05$) between group LDA and HDA.

dexmedetomidine were based on others studies (Congdon et al., 2013; Lervik et al., 2012; Lin et al., 2008; Pascoe et al., 2006) who used doses in the range of 0.1–3 μ g/kg. A low infusion rate of dexmedetomidine (0.1–3 μ g/kg/h) have been previously reported (Congdon et al., 2013; Lervik et al., 2012; Lin et al., 2008; Pascoe et al., 2006; Uilenreef et al., 2008). These studies have shown that although the typical cardiovascular responses are seen at low doses, the severity and the duration of side effects increase when doses increase (Congdon et al., 2013). In the results presented here, a similar pattern was observed. Significant cardiovascular changes were seen with dexmedetomidine at any dose, although the highest dose produced more cardiovascular depression with significant differences at some time points.

The induction dose of alfaxalone in C was 4.75 \pm 1.61 mg/kg, which was similar to those reported by Rodríguez et al. (2012) in non-pre-medicated dogs. However, other researchers have reported lower doses in non-pre-medicated dogs (2.2 mg/kg, Pasloske et al., 2005), presumably as a result of differences in methods of induction between studies (Sams et al., 2008). When dexmedetomidine was used in pre-medication, the average dose of alfaxalone required was lower in both groups, although it was significantly reduced only in group HDA (HDA: 2.08 \pm 0.34 mg/kg; LDA: 3.39 \pm 0.41 mg/kg). This sparing effect of alpha-2 agonist has been reported for commonly used intravenous agents such as propofol, thiopental and alfaxalone (Bufalari et al., 1996; Kojima et al., 2002; Maddern et al., 2010). Maddern et al. (2010) recorded a lower mean alfaxalone dose (1.2 \pm 0.4 mg/kg) for anaesthetic induction using medetomidine at 4 μ g/kg as pre-medication agent, which was estimated to be equipotent to 2 μ g/kg of dexmedetomidine. This difference could be due to a faster induction process in our investigation, 60 s, compared with the mean overall induction time used by Maddern et al. (2010), 184 \pm 57 s. It is possible that a longer induction time allows greater drug concentrations at the effect site to be achieved (Jacobs and Reves, 1993). Besides an average induction time of 60 s may be not slow enough to titrate the alfaxalone dose effect in pre-medicated dogs because of the decrease in cardiac output caused by dexmedetomidine (Bloor et al., 1992). Another possible explanation for the lower doses of alfaxalone reported by Maddern et al. (2010) may be that alfaxalone was diluted with sterile water for injection (Zaki et al., 2009).

The infusion dose of alfaxalone in this study was similar to that described by Ambros et al. (2008), but less than that recommended necessary for ovariohysterectomy by Suarez et al. (2012) (0.11 \pm 0.01 mg/kg/min) and Herbert et al. (2013) (0.09 \pm 0.03 mg/kg/min). We chose a lower infusion rate due to the use of dexmedetomidine as adjunct agent during alfaxalone anaesthesia. It is well known that a reduction in the use of anaesthetic agents is possible when alpha-2 agonists are used as adjunct agents. Thus, Herbert et al. (2013) showed a lower total alfaxalone dose (total infusion dose plus bolus) in dogs pre-medicated with dexmedetomidine than in dogs pre-medicated with acepromazine. These authors suggested that the greater anaesthetic sparing effect

seen during the maintenance period could be due to antinociceptive effects of dexmedetomidine (Kuusela et al., 2000, 2001b). In our study, even though a better anaesthesia depth was assigned to HDA, two dogs presented a positive response to tail clamp. Therefore, it is possible that a higher dose of alfaxalone during the anaesthetic maintenance could be necessary to reach a suitable surgical plane of anaesthesia.

The dose-dependent respiratory depression and the appearance of apnoea were the most common side effects following the administration of alfaxalone (Ambros et al., 2008; Herbert et al., 2013; Muir et al., 2008). Apnoea is more frequent and last longer with higher doses (Muir et al., 2008). In the current study, no group presented apnoea after alfaxalone administration, which is similar to the results obtained by Rodríguez et al. (2012). It could be due to differences in the rate of alfaxalone administration. Although a lower RR was observed in HDA and LDA, values of PaCO₂ and PECO₂ were within the normal range throughout the anaesthesia (PaCO₂: 40.2 \pm 3.4 mmHg) (Haskins et al., 2005) (PECO₂: 35–45 mmHg) (Moens and Coppens, 2007), likely due to deeper ventilations with an increase in V_t. These findings are in agreement with the results obtained by Pascoe et al. (2006), who showed that a CRI of dexmedetomidine at 0.5–3 μ g/kg/h in isoflurane anaesthesia produced minimal effects on ventilation in dogs. In our study, immediately after induction of anaesthesia, dogs pre-medicated with dexmedetomidine showed lower values of PaO₂ and SaO₂ than animals in C. Three dogs in C and all dogs in LDA and HDA were supplemented with 100% oxygen after the induction of anaesthesia because PaO₂ was lower than 80 mmHg. Besides, PaO₂ in this study presented values below the normal range in dogs (PaO₂: 99.5 \pm 6.8 mmHg) (Haskins et al., 2005) in LDA and HDA during maintenance anaesthetic. This is likely due to the compounded effect of co-administration of sedatives on respiratory depression (Stoelting, 1999). In our study, the animals were allowed to breathe room air spontaneously during the anaesthetic period. Oxygen was not supplied in order to simulate the worst case scenario in which dogs are anaesthetised with TIVA (Keates and Whitem, 2011). Moreover, one of our purposes was to evaluate the ventilatory function of these protocols, without the interference of oxygen administration. Due to the impact over the oxygenation observed in this study, oxygen supplementation is compulsory before induction with alfaxalone and during the maintenance of anaesthesia (inspired oxygen concentration should be >30%) to reduce hypoxaemia, especially if dexmedetomidine is used as pre-medication and adjunct agent.

A preliminary work using dexmedetomidine CRI reported a slight metabolic acidosis, probably induced by hypoperfusion (Kuusela et al., 2001a). However, there are studies in dogs which do not support the presence of hypoperfusion during anaesthesia following dexmedetomidine (Lawrence et al., 1996a, 1996b; Uilenreef et al., 2008). Recently, Congdon et al. (2013) reported that the decrease in pH was a result of the respiratory acidosis, since there were no changes on lactate in response to dexmedetomidine bolus or infusion over 1 h. These findings agree with our results in which HDA maintained a slight acidosis (normal pH_a in dogs: 7.381 \pm 0.025) (Haskins et al., 2005), probably produced by a depression in the respiratory function, although lactate concentrations were not determined in this study.

Studies in dogs showed that alfaxalone did not produce a pronounced alteration on HR (Ambros et al., 2008; Suarez et al., 2012). However, Muir et al. (2008) (2–6 mg/kg/IV) and Rodríguez et al. (2012) (4.15 \pm 0.7 mg/kg/IV) reported an initial increase on HR following alfaxalone administration. In our study, the HR did not change in C group. It could be due to recorded baseline values were higher than reference values reported in conscious dogs (HR: 126 \pm 28 versus 87 \pm 22 beats/min) (Haskins et al., 2005). We postulate that our dogs were not completely acclimated to the laboratory. In HDA and LDA groups, the cardiovascular effects observed were considered to be

the typical effect of alpha-2 agonists and remained during the whole procedure. Lower values of CI were recorded in both sedation and anaesthetic periods in both groups, which represented about half of the CI considered normal in non-sedated dogs (4.42 ± 1.24 L/min/m²) (Haskins et al., 2005). These cardiovascular changes were associated with values of arterial pressure slightly higher than normal values in dogs (MAP: 60–120 mmHg, SAP: 90–120 mmHg, DAP: 55–90 mmHg) (Moens and Coppens, 2007), and with higher values in SVRI, being more evident with the higher dose of dexmedetomidine. These cardiovascular effects are caused by central mechanisms and subsequent baro-reflex due to an increase in MAP and SVR as a consequence of alpha-2 agonists inducing peripheral vasoconstriction, which causes a marked decrease in HR and CI. Pypendop and Verstegen (1998) reported that medetomidine-induced bradycardia was related with a decrease in CI, as few changes in SI were observed. The results of the current study are comparable with the study mentioned earlier, since SI did not change during the experiment. Another reason for the drop in CI could be the direct depressant effect on the myocardium. However, parameters of contractility were not registered in the present study, so we cannot determine the influence of these drugs to myocardial contractility. The increase in CVP in HDA and LDA compared to C could be justified by a reduction in venous capacitance and CO caused by alpha-2-agonist (Haskins et al., 1986).

One limitation of the present study is that recalibrations of the PiCCOpus monitor were not performed. Although Gødje et al. (2002) reported that recalibrations are not necessary, even with large haemodynamic changes, more recent studies assert that recalibrations are necessary to obtain reliable results (Hamzaoui et al., 2008; Muller et al., 2011). All of the studies mentioned earlier are reported in humans, so more studies in dogs are necessary.

Ambros et al. (2008) concluded that dogs sedated with acepromazine and hydromorphone and anaesthetised with a CRI of alfaxalone at 0.07 mg/kg/min presented an anaesthetic level appropriate for non-invasive diagnostic procedures and minor surgery. Greater doses were described by Suarez et al. (2012) (0.11 ± 0.01 mg/kg/min) and Herbert et al. (2013) (0.09 ± 0.03 mg/kg/min) for ovariohysterectomy in dogs sedated with acepromazine–morphine and dexmedetomidine–buprenorphine, respectively. The infusion dose of alfaxalone in this study was similar to Ambros et al. (2008) which was not satisfactory for maintenance of anaesthesia in unpremedicated dogs. All dogs in group C appeared conscious through all study points with central eye rotation, palpebral reflex, jaw tone and positive response to tail clamp. Animals given dexmedetomidine were assigned a greater depth of anaesthesia and the requirement for the rescue of anaesthesia was significantly lower in HDA compared to LDA and C. In HDA, there was a trend to a negative response to stimuli, although two dogs had positive responses. Therefore, it is likely that for non-invasive diagnostic procedures or minor surgery the depth of anaesthesia could be carry out with the highest dose of dexmedetomidine used in this study. However, the depth of anaesthesia may need to be further improved by a greater infusion of alfaxalone. Further clinical studies are warranted.

The quality of the recovery in the present study was judged to be good to excellent in treatments HDA and LDA. An alpha-2-based anaesthetic protocol seems to have a positive influence on the quality of recovery as previously described by Uilenreef et al. (2008) in dogs, and Marcilla et al. (2010) in ponies. Intervals to extubation, sternal recumbency and standing were not significantly different between treatments.

In conclusion, the results of this study suggest that 2 µg/kg followed by 1 µg/kg/h of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs produced a more suitable anaesthetic plane than alfaxalone alone and the lower dose of dexmedetomidine without increasing the recovery times. Although, it is likely that a higher dose of alfaxalone could be necessary to perform a surgery procedure.

Besides, the combination of dexmedetomidine–alfaxalone produced pronounced cardiovascular changes and CI was halved compared to normal values in dogs. Although apnoea is not a major problem, the use of oxygen before and during the anaesthetic maintenance is advisable, especially if dexmedetomidine is used as premedication and maintenance agent.

Acknowledgements

One of the authors (S.Q.C) was the recipient of a grant from the Ministry of Education, Culture and Sport of Spanish Government (FPU Program AP2010-1822).

References

- Ambros, B., Duke-novakovski, T., Pasloske, K.S., 2008. Comparison of the anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 69, 1391–1398.
- Bell, A.M., Auckburally, A., Pawson, P., Scott, E.M., Flaherty, D., 2011. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 15–23.
- Bloor, B.C., Frankland, M., Alper, G., Raybould, D., Weitz, J., Shurtliff, M., 1992. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 263, 690–697.
- Bufalari, A., Short, C.E., Giannoni, G., Vainio, O., 1996. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2-adrenergic medications in a canine model. *Acta Veterinaria Scandinavica* 37 (2), 187–201.
- Congdon, J.M., Marqee, M., Niyom, S., Boscan, P., 2013. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 464–471.
- Doze, V.A., Chen, B.X., Maze, M., 1989. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology* 71 (1), 75–79.
- Dundee, J.W., McMurray, T.J., 1984. Clinical aspects of total intravenous anaesthesia: Discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine* 77, 669–672.
- Ferré, P.J., Pasloske, K., Whitem, T., Ranasinghe, M.G., Li, Q., Lefebvre, H.P., 2006. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 229–236.
- Flacke, W.E., Flacke, J.W., Bloor, B.C., McIntee, D.F., Sagan, M., 1993. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary haemodynamics in the anesthetized dog. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 7, 41–49.
- Gómez-Villamandos, R.J., Domínguez, J.M., Redondo, J.I., Martín, E.M., Granados, M.M., Ruiz, I., et al., 2006a. Comparison of romifidine and medetomidine pre-medication in propofol-isoflurane anaesthetized dogs. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 53, 471–475.
- Gómez-Villamandos, R.J., Palacio, S., Benítez, A., Granados, M.M., Domínguez, J.M., López, I., et al., 2006b. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 157–163.
- Gómez-Villamandos, R.J., Granados, M.M., Morgaz, J., Navarrete, R., Martínez, C., Fernández, A., et al., 2008. Dexmedetomidina: Avances en sedación perioperatoria. *Consulta Difusión Veterinaria* 148, 69–75.
- Gødje, O., Höke, K., Goetz, A.E., Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Reichart, B., et al., 2002. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine* 30, 52–58.
- Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., Teboul, J.L., 2008. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Critical Care Medicine* 36, 434–440.
- Haskins, S., Pascoe, P.J., Ilkiw, J.E., Fudge, J., Hopper, K., Aldrich, J., 2005. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine* 55, 156–161.
- Haskins, S.C., Patz, J.D., Farver, T.B., 1986. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 47, 636–641.
- Herbert, G.L., Bowlt, K.L., Ford-Fennah, V., Covey-Crump, G.L., Murrell, J.C., 2013. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: A comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 124–133.
- Jacobs, J.R., Reves, J.G., 1993. Effect site equilibration time is a determinant of induction dose requirement. *Anesthesia and Analgesia* 76, 1–6.
- Keates, H., Whitem, T., 2011. Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Research in Veterinary Science* 93, 904–906.
- Kojima, K., Nishimura, R., Mutoh, T., Hong, S.H., Mochizuki, M., Sasaki, N., 2002. Effects of medetomidine–midazolam, acepromazine–butorphanol, and midazolam–butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 63, 1671–1679.

- Kuusela, E., Raekallio, M., Anttila, M., Falck, I., Mölsä, S., Vainio, O., 2000. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 15–20.
- Kuusela, E., Raekallio, M., Väisänen, M., Mykkänen, K., Ropponen, H., Vainio, O., 2001a. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research* 62, 1073–1080.
- Kuusela, E., Vainio, O., Kaistinen, A., Kobylin, S., Raekallio, M., 2001b. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 62, 616–621.
- Lawrence, C., Prinzen, F., De Lange, S., 1996a. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesthesia and Analgesia* 82, 544–550.
- Lawrence, C., Prinzen, F., De Lange, S., 1996b. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesthesia and Analgesia* 83, 1160–1165.
- Lervik, A., Haga, H.A., Ranheim, B., Spadavecchia, C., 2012. The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 414–425.
- Lin, G.Y., Robben, J.H., Murrell, J.C., Aspegren, J., McKusick, B.C., Hellebrekers, L.J., 2008. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 141–153.
- Lundy, J., 1926. Balanced anesthesia. *Minnesota Medicine* 9, 399.
- Maddern, K., Adams, V.J., Hill, N.A., Leece, E.A., 2010. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 7–13.
- Marcilla, M.G., Schauvliege, S., Duchateau, L., Gasthuys, F., 2010. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 311–321.
- Moens, Y., Coppens, P., 2007. Patient monitoring and monitoring equipment. In: Seymour, C., Duke-Novakovski, T. (Eds.), *Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, 2nd ed. BSAVA, Gloucester, UK, pp. 62–78.
- Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K., Whittam, T., 2008. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 451–462.
- Muller, L., Candela, D., Nyonzima, L., Mattatia, L., Suehs, C., Fabbro-Peray, P., et al., 2011. Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *European Journal of Anaesthesiology* 28, 664–669.
- Pascoe, P.J., Raekallio, M., Kuusela, E., McKusick, B., Granholm, M., 2006. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 97–103.
- Pasloske, K., Gazzard, B., Perkins, N., et al., 2005. A multi-centre clinical trial evaluating the efficacy and safety of Alfaxan®-CD RTU administered to dogs for induction and maintenance of anaesthesia. *Proceedings of the 48th Annual British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham, UK*, pp. 556.
- Pasloske, K., Sauer, B., Perkins, N., Whittam, T., 2009. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 510–513.
- Pypendop, B.H., Versteegen, J.P., 1998. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: A dose titration study. *Veterinary Surgery* 27, 612–622.
- Rodríguez, J.M., Muñoz-rascón, P., Navarrete-Calvo, R., Gómez-Villamandos, R.J., Domínguez Pérez, J.M., Fernández Sarmiento, J.A., et al., 2012. Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alphaxalone or etomidate in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 357–365.
- Sams, L., Braun, C., Allman, D., Hofmeister, E., 2008. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anaesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 488–494.
- Shih, A., Maisenbacher, H.W., Bandt, C., Ricco, C., Bailey, J., Rivera, J., et al., 2011. Assessment of cardiac output measurement in dogs by transpulmonary pulse contour analysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 21, 321–327.
- Sieglwart, R., Jurd, R., Rudolph, U., 2002. Molecular determinants for the action of general anesthetics at recombinant $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ γ -aminobutyric acid_A receptors. *Journal of Neurochemistry* 80, 140–148.
- Stoelting, R.K., 1999. Opioid agonists and antagonists. In: Stoelting, R.K. (Ed.), *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA, pp. 77–112.
- Suarez, M.A., Dzikiti, B.T., Stegmann, F.G., Hartman, M., 2012. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 236–244.
- Uilenreef, J.J., Murrell, J.C., McKusick, B.C., Hellebrekers, L.J., 2008. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 1–12.
- Zaki, S., Ticehurst, K., Miyaki, Y., 2009. Clinical evaluation of Alfaxan-CD® as an intravenous anaesthetic in young cats. *Australian Veterinary Journal* 87 (3), 82–87.

ARTÍCULO CIENTÍFICO # 2

Navarrete R, Quirós-Carmona S, Granados MD, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (in press) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. doi: 10.1111/vaa.12323.

RESEARCH PAPER

Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs

Rocio Navarrete, Setefilla Quirós-Carmona, María del M Granados, Rafael J Gómez-Villamandos, Juan M Domínguez, José A Fernández-Sarmiento, Pilar Muñoz-Rascón, Francisco J Funes & Juan Morgaz
Department of Animal Medicine and Surgery, Anaesthesia Unit, Veterinary Faculty, University of Córdoba, Córdoba, Spain

Correspondence: Setefilla Quirós-Carmona, Anaesthesia Unit, Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, University of Córdoba, Córdoba 14014, Spain. E-mail: setequica@hotmail.com

Abstract

Objective To assess the effect of two rates of infusion of dexmedetomidine on the bispectral index (BIS) in dogs anaesthetized with alfaxalone constant rate infusion (CRI).

Study design Prospective, randomized, 'blinded' experimental study.

Animals Six healthy Beagles (three females and three males).

Methods Dogs received as premedication saline (group D0), $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ (group D1) or $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ (group D2) dexmedetomidine, intravenously (IV). Anaesthesia was induced with alfaxalone (6 mg kg^{-1} to effect IV) and maintained with alfaxalone at $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ and a CRI of saline (D0) or dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ (D1) or $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ (D2) for 90 minutes. BIS, electromyography (EMG), signal quality index (SQI) and suppression ratio (SR) were measured at 10 minute intervals and the median values were calculated. Nociceptive stimuli were applied every 30 minutes and BIS and cardiorespiratory values were compared before and after stimuli. Cardiorespiratory parameters were recorded throughout the study.

Results BIS and EMG values differed significantly among groups, being lower in D2 (71 ± 8) than in D0 (85 ± 10) and D1 (84 ± 9). SQI was always

over 90% and SR was zero throughout all the treatments. There were no significant differences between pre- and post-stimulus values of BIS, EMG and SQI for any treatment, although in D0 and D1, heart rate, respiratory rate and arterial pressures increased significantly after the nociceptive stimulus.

Conclusions and clinical relevance Administration of dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1} + \text{CRI } 1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) decreases the BIS values and avoids the autonomic responses of a nociceptive stimulus during alfaxalone anaesthesia at $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ in dogs. However, further studies are needed to verify whether this combination produces an adequate degree of hypnosis under surgical situations.

Keywords alfaxalone, anaesthesia, bispectral index, dexmedetomidine, dog.

Introduction

Anaesthesia is a hypnotic state or level of central nervous system (CNS) depression in which the patient neither perceives nor recalls a noxious stimulus (Prys-Roberts 1987). The term 'depth of anaesthesia' is an abstract one that has been described as referring to planes of anaesthesia characterized by different degrees of hypnosis and analgesia (Guedel 1937). Maintenance of an adequate depth of anaesthesia is vital to prevent intra-operative awareness, to maintain haemodynamic

stability and to reduce intraoperative stress response. Although the target of anaesthetic agents is the CNS, clinical assessment of depth of anaesthesia utilizes indirect parameters such as hemodynamic responses, automatic responses, motor responses (palpebral, corneal reflex, jaw tone) and reflexes (Henao-Guerrero et al. 2009; Morgaz et al. 2009). But the use of these clinical parameters could be inaccurate, because changes in them do not necessarily reflect altered consciousness (Bleijenberg et al. 2011).

Over the last few decades, an effort has been made to find objective measurements of anaesthetic depth. Electroencephalography (EEG) has been used to assess depth of anaesthesia, but its use is not practical in clinical situations because it requires specialized staff. Most recently, the bispectral index (BIS) algorithm has been derived from complex analysis of the EEG waveforms studies in anaesthetized humans (Sigl & Chamoun 1994; Johansen & Sebel 2000). Although the BIS was based on processed EEGs of humans, its validation and efficacy in diverse animal species have been evaluated in numerous studies (Antognini et al. 2000; Greene et al. 2002a,b; Haga & Dolvik 2002; March & Muir 2003).

The BIS estimates the degree of hypnosis in humans and animals and measures the overall response of the CNS to drugs, but not drug concentration (Rosow & Manberg 2001). The BIS is a dimensionless number, computed in real time and scaled between 0 and 100. It is inversely related to anaesthetic depth, with 100 indicative of a normal, conscious state and 0 indicative of an isoelectric EEG or absence of electrical brain activity (Johansen & Sebel 2000). In anaesthetized humans, BIS values of between 40 and 60 are an indication that an optimal level of hypnosis or a surgical plane of anaesthesia has been achieved (Sigl & Chamoun 1994; Johansen & Sebel 2000). BIS values of 55–65 were correlated with an adequate surgical plane of anaesthesia in dogs anaesthetized with sevoflurane (Guerrero 2003).

The cardiopulmonary, sedative, analgesic and isoflurane-sparing effects of dexmedetomidine infusions have been widely reported in dogs (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Gutierrez-Blanco et al. 2013; Pascoe 2015). Hall et al. (2000) showed that dexmedetomidine, administered as a continuous rate infusion (CRI), decreases BIS values during the intraoperative period when used as an adjuvant during general anaesthesia in

humans. However, Ebner et al. (2013) reported that the mean BIS values were not significantly different when dexmedetomidine CRI ($0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) was used in isoflurane-anaesthetized dogs as compared with isoflurane alone. To our knowledge, there are no data about the effect of dexmedetomidine on the BIS in alfaxalone-anaesthetized dogs.

The aim of this study was to evaluate the effect of two different dexmedetomidine doses, administered as a CRI, on the BIS in dogs anaesthetized with an alfaxalone CRI. We hypothesized that the higher dose of dexmedetomidine would decrease the BIS more profoundly.

Materials and methods

Animals

This study was approved by the University of Córdoba Institutional Animal Care and Use Committee. Six healthy adult Beagles (three females and three males) aged 2.3 ± 0.4 years with a mean body weight of 15.3 ± 2.3 kg were included in this study. A sample size of six was calculated based on detecting a variation in BIS values of 8, assuming a SD of 6, a power of 80% and an alpha error of 0.05 (G*Power 3.1.9.2, Germany). Their health status was assessed by physical examination, haematology and biochemistry. The animals were fasted for 12 hours without solid food and water prior to anaesthesia. These dogs were enrolled simultaneously in cardiorespiratory and anaesthetic study protocols (Quirós Carmona et al. 2014). Each dog received three different IV treatments separated by at least a 7 day washout period.

Study design

Before premedication, an area over the middle point of the frontal bone, 1 cm over the level of the eyes, extending between both zygomatic arches was clipped and shaved. Both cephalic veins were cannulated with a catheter of a suitable size (VasoVet 20 gauge 1.1×33 mm; B. Braun Melsungen AG, Germany) and the dogs received crystalloid fluid (NaCl 0.9%; B. Braun Medical SA, Spain) through the right catheter at $10 \text{ mL kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ throughout the procedure.

The dogs were selected randomly (by drawing from a box which contained three cards for each dog) before the first anaesthesia to establish the treatment order. Dexmedetomidine (Dexdomitor

0.5 mg mL⁻¹; Orion Pharma, Finland) at a dose of 2 µg kg⁻¹ (group D2), 1 µg kg⁻¹ (group D1) or an equal volume of saline (NaCl 0.9%) (group D0) was administered IV for premedication. Premedicant doses were diluted using up to 1 mL of saline. Two anaesthetists (JAFS and FJF) carried out the randomization of order and prepared the syringe with the premedication drug and the CRI of dexmedetomidine. After 10 minutes, the induction of anaesthesia was performed with alfaxalone (Alfaxan 10 mg mL⁻¹; Vetoquinol, Spain) (6 mg kg⁻¹ IV, to effect) for over 60 seconds. Once the dogs showed an absence of palpebral reflex and mandibular relaxation, the trachea was intubated with a suitably sized endotracheal tube and spontaneous breathing with 21% oxygen was maintained. If apnoea (lack of spontaneous respiratory movement for >30 seconds) occurred, the dogs were manually ventilated at a rate of 1 breath for every 30 seconds, until spontaneous ventilation returned (Bell et al. 2011). During the process, the dogs were positioned in lateral recumbency.

After endotracheal intubation, anaesthesia was maintained with alfaxalone at a CRI of 0.07 mg kg⁻¹ minute⁻¹ in the three groups, while concurrently administering a CRI of saline, dexmedetomidine at 0.5 µg kg⁻¹ hour⁻¹ and dexmedetomidine at 1 µg kg⁻¹ hour⁻¹ for groups D0, D1 and D2, respectively. The CRIs were administered for 90 minutes and their volumes across the doses were kept constant at 1 mL kg⁻¹ hour⁻¹. The CRI of alfaxalone was administered through the catheter in the right cephalic vein and the CRI of dexmedetomidine was administered through the catheter in the left cephalic vein. Both infusions were administered separately using two infusion pumps (Perfusor fm; B.Braun S.A., Spain). The same anaesthetist (P.M.R), who was unaware of the treatment group, performed each anaesthetic protocol and recorded all data.

Once the animal was anaesthetized and positioned, the shaved area was cleaned with diethyl ether for 1 minute before application of BIS electrodes to remove sebaceous material and ensure maximum contact with them, thus reducing the impedance of the skin. After completely drying the shaved area, a paediatric BIS sensor (BIS Pediatric Sensor, Aspect Medical Systems International B.V., The Netherlands) was placed in a frontal-temporal configuration (Campagnol et al. 2007) and secured using an elastic bandage. Electrode 1 was placed on the midline at approximately the rostral third of an

imaginary line connecting the zygomatic process of the frontal bone with the most caudal portion of the frontal crest. Electrodes 2 and 4 were positioned at an angle of 15–30° to the transverse plane, so that they were dorsal to the eyelid and caudo-dorsal to the lateral corner of the eye, respectively. Electrode 3 was placed in the temporal region, just above the zygomatic process. The sensor was connected to the BIS monitor (Monitor BIS XP, A-2000 version 3.4; Aspect Medical Systems, MA, USA) which recorded and analysed the EEG signal with the low-frequency filter set at 2 Hz and the high-frequency filter set at 70 Hz. When the BIS monitor was turned on, a sensor check was carried out to verify that the impedance of each electrode was lower than 7.5 kΩ.

The BIS monitor records BIS value, electromyography (EMG), signal quality index (SQI) and suppression ratio (SR). The SQI is calculated based on impedance data, artefacts and other variables from the previous 60 second recording interval. It is a number on a scale of 0–100, with 100 representing the best value possible. If SQI was <90, the values of BIS and EMG were rejected. EMG records muscular activity as well as high-frequency artefacts, and so the signals influenced by EMG activity were suppressed from the analysis. The monitor also calculates the SR, which is the percentage of time over the last 60 seconds that the signal is considered to be in the suppressed state, and it is also an indication of when the EEG is isoelectric. Measurements for BIS, EMG, SQI and SR were continuously monitored and recorded at 10 minute intervals from 10 (T10) to 90 minutes (T90) after the induction of anaesthesia, and the median values of each parameter were calculated. The BIS monitor supplied an average BIS value for every 5 minute period. The BIS value at each 10 minute time point is the average of two consecutive BIS values recorded by the monitor. A nociceptive stimulus was applied every 30 minutes (T30, T60 and T90), which consisted of clamping the tail for 1 minute (Gómez-Villamandos et al. 2006a,b). The pre-stimulus period was the 15 minute period before the painful stimulus was applied, during which the parameters were recorded every 5 minutes (T20, T25, T30, T50, T55, T60, T80, T85 and T90). The post-stimulus period consisted of 5 minutes after application of the stimulus. During this period, values were recorded every minute.

Heart rate (HR, beats minute⁻¹), electrocardiogram (ECG), respiratory rate (f_R , breaths minute⁻¹), haemoglobin oxygen saturation (SpO₂, %), end-tidal carbon dioxide partial pressure (P_E'CO₂, mmHg),

body temperature (T^a , °C), and mean, systolic and diastolic invasive arterial pressures (MAP, SAP, DAP, mmHg) were continuously recorded with a multiparameter monitor (Anaesthesia monitor Datex Ohmeda; GE Healthcare, Finland). The right femoral artery was percutaneously catheterized to measure MAP, SAP and DAP. A convective warming system (Equator; Smiths Medical ASD, Inc., MA, USA) was used to maintain the dogs' body temperature between 37 and 39 °C. These physiological parameters were recorded at the same time as BIS monitor values throughout the anaesthesia.

After the study, the dogs received 0.2 mg kg⁻¹ meloxicam IV (Metacam 5 mg mL⁻¹; Boehringer Ingelheim Spain S.A., Spain) to relieve any malaise. This was repeated every 24 hours for 4 days.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 for Windows. ANOVA for repeated measurements was used to assess the effect of treatment on BIS, EMG and SQI. When the effect of treatment was significant, comparisons between groups were performed with Bonferroni adjustments. Within a treatment, each value (BIS, EMG, SQI, HR, f_R , MAP, SAP and DAP) was compared before and after stimuli with a paired-samples *t*-test. Results are reported as means \pm SD. Statistical significance was accepted at $p \leq 0.05$.

Results

The BIS measurements differed significantly among groups between the T20 and T90 values, and measurements in group D2 were lower than those in groups D0 and D1. At T30 and T50, D1 and D2 values were not significantly different (Table 1). The BIS group average, D2 (71 ± 8), was significantly lower than that for D0 (85 ± 10) and D1 (84 ± 9) (Table 1). EMG activity was <45 decibels in all groups and was significantly lower in D2 than in D0 and D1 at the same measurement points. There were no significant differences in SQI and SR at any measurement times between treatments. SQI was always over 90% and the signal and morphology of the EEG was clear, with an SR of zero throughout all the treatments.

In the pre- versus post-stimulus comparisons, the BIS, EMG and SQI values did not manifest statistically significant differences in any treatments (Table 2). Regarding cardiorespiratory parameters, there

Table 1 Mean (\pm SD) values of bispectral index (BIS), electromyography (EMG) and signal quality index (SQI) during anaesthetic periods (T10–T90) in six Beagles anaesthetized with alfaxalone (0.07 mg kg⁻¹ minute⁻¹) and a CRI of saline (D0) or dexmedetomidine 0.5 μ g kg⁻¹ hour⁻¹ (D1) or 1 μ g kg⁻¹ hour⁻¹ (D2)

Value	Group	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	Group average	
BIS	D0	83 \pm 13	86 \pm 11*	86 \pm 8*	86 \pm 12*	87 \pm 11*	83 \pm 10*	84 \pm 12*	86 \pm 10*	85 \pm 11*	85 \pm 10*	
	D1	83 \pm 11	85 \pm 11†	84 \pm 9	81 \pm 6†	80 \pm 12	81 \pm 9†	87 \pm 13†	86 \pm 10†	86 \pm 7†	84 \pm 9†	
	D2	68 \pm 11	68 \pm 10*†	73 \pm 13*	71 \pm 9†	70 \pm 8*	70 \pm 7†	70 \pm 8*†	72 \pm 9*†	72 \pm 9*†	73 \pm 9*†	71 \pm 8*†
EMG	D0	46 \pm 7	43 \pm 8*	46 \pm 9*	42 \pm 6*	43 \pm 6*	40 \pm 6*	45 \pm 10*	45 \pm 10*	45 \pm 10*	45 \pm 9*	43 \pm 8*
	D1	42 \pm 6	45 \pm 7†	46 \pm 6†	42 \pm 7†	43 \pm 9†	43 \pm 8†	44 \pm 9†	44 \pm 8†	44 \pm 8†	45 \pm 6†	44 \pm 7†
	D2	36 \pm 1	34 \pm 1*†	35 \pm 3*†	34 \pm 6†	33 \pm 5†	33 \pm 5†	31 \pm 4*†	31 \pm 4*†	32 \pm 5*†	33 \pm 5*†	33 \pm 5*†
SQI	D0	92 \pm 2	96 \pm 7	96 \pm 5	94 \pm 5	94 \pm 5	95 \pm 4	94 \pm 4	95 \pm 3	95 \pm 3	96 \pm 4	95 \pm 4
	D1	95 \pm 4	93 \pm 5	95 \pm 5	96 \pm 4	96 \pm 5	97 \pm 4	95 \pm 6	96 \pm 5	96 \pm 5	97 \pm 4	96 \pm 4
	D2	96 \pm 5	95 \pm 4	96 \pm 5	94 \pm 5	95 \pm 6	96 \pm 6	96 \pm 5	96 \pm 5	95 \pm 7	96 \pm 5	95 \pm 5

*Significant different between group D0 and D2 ($p < 0.05$). †Significant different between group D1 and D2 ($p < 0.05$).

were significant differences between pre- and post-stimulus values in the D0 and D1 groups. HR, f_R , MAP, SAP and DAP increased significantly with the nociceptive stimulus. No significant differences were observed in any of these parameters in the D2 treatment (Table 2).

Haemoglobin oxygen saturation remained >95% and $P_e\text{CO}_2 < 45$ mmHg throughout the anaesthesia.

Discussion

The results of this study demonstrated a significant decrease in BIS values and EMG using $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ followed by $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ of dexmedetomidine (D2) with alfaxalone at $0.07 \text{mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ compared with the other two treatments, but deep anaesthesia was not obtained in any of the groups. In addition, the antinociceptive effects were greater in D2 because this protocol was the only one that avoided an increase in cardiorespiratory parameters after the noxious stimulus. The low dose of dexmedetomidine (D1) failed to increase the level of anaesthesia with respect to the control group, because there was no significant difference in BIS values between groups D1 and D0. Moreover, the antinociceptive effects were insufficient in both groups, with significant differences appearing in cardiorespiratory parameters before and after the nociceptive stimulus.

Guerrero (2003) concluded that BIS values of between 55 and 65 were associated with an optimal surgical plane of anaesthesia in sevoflurane-anaesthetized dogs. In our study, the BIS values

observed in the three groups (D0, 85 ± 10 ; D1, 84 ± 9 ; D2, 71 ± 8) were higher than those reported to cause a satisfactory level of anaesthesia in dogs and humans. Our BIS results are similar to those recorded by Lopes et al. (2008), who used three different CRIs of propofol (0.2 , 0.4 and $0.8 \text{mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$; P2, P4 and P8 respectively) in dogs that were not subject to nociception and reported that deep anaesthesia was not achieved in any treatments. BIS values 50 minutes after anaesthesia induction were 84 ± 6 for P2, 82 ± 10 for P4 and 69 ± 14 for P8. Similar BIS values were also presented by Ebner et al. (2013) using a dexmedetomidine CRI at $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ in isoflurane-anaesthetized dogs. BIS values at the time of minimum alveolar concentration equilibration were 71 ± 8 , but these dogs did not respond to nociceptive stimuli.

In our study, only the BIS and EMG recordings in group D2 were significantly lower than in the saline group from T20 to T90. Ebner et al. (2013) also reported that BIS values were not significantly different when a CRI of dexmedetomidine ($0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) or lactated Ringer's solution was administered in isoflurane anaesthetized dogs. However, our CRI doses (0.5 and $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ for groups D1 and D2, respectively) were lower than those reported by Silva Fdo et al. (2010) ($20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$), who reported a considerable and continuous decrease of the BIS and EMG in dogs subjected to ovariohysterectomy and anaesthetized with midazolam and ketamine. van Oostrom et al. (2011) reported that the sedative effect of a CRI of

Table 2 Mean (\pm SD) values of bispectral index (BIS), electromyography (EMG), signal quality index (SQI), heart rate (HR), respiratory rate (f_R), mean, systolic and diastolic arterial pressures (MAP, SAP, DAP) measured pre- (PrNS) and post- (PNS) nociceptive stimulation in six Beagles anaesthetized with alfaxalone ($0.07 \text{mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$) and a CRI of saline (D0) or dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ (D1) or $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ (D2)

	D0		D1		D2	
	PrNS	PNS	PrNS	PNS	PrNS	PNS
BIS	84 ± 10	85 ± 11	84 ± 10	86 ± 9	71 ± 9	71 ± 8
EMG	44 ± 8	42 ± 8	44 ± 7	42 ± 7	34 ± 5	33 ± 5
SQI	95 ± 5	96 ± 5	96 ± 5	96 ± 5	96 ± 6	94 ± 6
HR (beats minute^{-1})	$126 \pm 20^*$	$134 \pm 23^*$	$90 \pm 13^*$	$100 \pm 17^*$	76 ± 9	78 ± 9
f_R (breaths minute^{-1})	24 ± 9	26 ± 11	$17 \pm 7^*$	$21 \pm 7^*$	11 ± 4	11 ± 4
MAP (mmHg)	$98 \pm 10^*$	$106 \pm 8^*$	$105 \pm 11^*$	$110 \pm 11^*$	113 ± 13	115 ± 10
SAP (mmHg)	$127 \pm 13^*$	$135 \pm 12^*$	135 ± 20	141 ± 22	142 ± 18	145 ± 17
DAP (mmHg)	$82 \pm 11^*$	$88 \pm 9^*$	$89 \pm 11^*$	$93 \pm 10^*$	99 ± 12	100 ± 9

*Within a treatment, significantly different between the pre- and post- nociceptive stimulus period ($p < 0.05$).

dexmedetomidine was achieved at doses lower ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) than those required for the analgesic effect (3 and $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) in dogs. Therefore, this could explain the lack of significant differences between groups D1 and D0.

Bispectral index values recorded for group D2 (71 ± 8), were similar to those reported to produce a deep or moderate sedation in humans (Bard 2001). Consequently, the BIS values recorded in our study may indicate an insufficient degree of hypnosis or CNS depression. However, de Mattos-Junior et al. (2011), in a study with dogs, observed that BIS values between 60 and 70 were sufficient for performing surgery. In our study, BIS values were assessed during an experimental trial; therefore, these results must be interpreted carefully and further clinical studies are needed to clarify if surgery can be performed with the doses used in this study. A higher infusion dose of alfaxalone has been reported to anaesthetize dogs for ovariohysterectomy (Suárez et al. 2012: $0.11 \pm 0.01 \text{ mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$; Herbert et al. 2013: $0.09 \pm 0.03 \text{ mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$), but we decided on a lower infusion rate of alfaxalone, $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ (Ambros et al. 2008) owing to the use of dexmedetomidine as an adjunct agent.

Silva Fdo et al. (2010) reported a considerable decrease in EMG activity in dogs after the administration of medetomidine or dexmedetomidine. There were similar findings in our study in the D2 group, where the values were significantly lower than in groups D0 and D1. An increase in skeletal muscle activity can adulterate the BIS signal and produce excessive BIS values (Bruhn et al. 2000). It is possible that some part of the difference in BIS values between groups in our study could have been the result of the changes in skeletal muscular activity. Neuromuscular blockers (NMBs) could have been used to minimize their effect on BIS values, as a BIS decrease has been recorded after NMB administration in fully awake or sedated people (Messner et al. 2003; Vivien et al. 2003). However, BIS values were not altered after NMB administration in anaesthetized people (Greif et al. 2002) or pigs (Greene et al. 2004). Studies in dogs showed that administration of atracurium abolished the EMG signal and caused a clinically insignificant decrease in BIS values (Belda et al. 2012). Moreover, these dogs were enrolled in simultaneous studies, one of the purposes of which was to evaluate ventilatory function, therefore NMB administration was contraindicated.

There were no significant differences in BIS and EMG between treatments at T10. This could be an effect of the induction dose of alfaxalone. According to Pasloske et al. (2009), a single bolus of 2 mg kg^{-1} of alfaxalone has a mean elimination half-life of 37.3 minutes, which was longer for premedicated compared to unpremedicated dogs (43.3 and 34.5 minutes, respectively). We speculate that after T10 (10 minutes after alfaxalone administration) the effect of alfaxalone on the BIS value was reduced.

The results of our study demonstrate that BIS monitor values (BIS, EMG and SQI) did not change after stimulus in any treatments, whereas HR, f_R and blood pressures increased significantly in the D0 and D1 groups. Kussman et al. (2001), Greene et al. (2004) and Martín-Cancho et al. (2004) also reported this lack of correlation between hemodynamic responses and changes in BIS values. This lack of significant post-stimulus BIS changes in D0 and D1 could be due to higher pre-stimulus BIS values, which are indicative of insufficient hypnosis. March & Muir (2005) reported that lower anaesthetic concentrations are required to prevent movement or haemodynamic response than to produce analgesia. A nociceptive stimulus causes an autonomic response, which results in the liberation of endogenous catecholamines and increases HR, f_R and blood pressure (Muir 2007). Therefore, the increase in HR, f_R and blood pressure in the post-stimulus period in our study could be due to an activation of the sympathetic nervous system by the nociceptive stimulus.

In conclusion, dexmedetomidine (loading dose $2 \mu\text{g kg}^{-1}$, CRI $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) in combination with alfaxalone at $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ is related to a significant decrease in BIS values and avoids the autonomic responses from a tail clamp stimulus in dogs. However, according to reference BIS values reported in dogs, an adequate degree of hypnosis for surgical procedures was not provided by any of the studied treatments. Further clinical studies are needed to verify whether this combination produces an adequate degree of hypnosis for a surgical situation and to determine the ideal infusion dose of alfaxalone.

Acknowledgements

One of the authors (SQC) was the recipient of a scholarship from the Ministry of Education, Culture

and Sport of the Spanish government (FPU Program AP2010-1822). The authors do not have any financial or personal relationship with any people or companies related to this study.

Authors' contributions

RNC: conceived and designed the study. SQC: study design, data management and preparation of manuscript. MMG: statistical analysis and manuscript revision. RJGV: critically revised the manuscript and approved the final version. JMD: statistical analysis and manuscript revision. JAFS: anaesthesia management and acquisition of data. PMR: anaesthesia management and acquisition of data. FJF: anaesthesia management and acquisition of data. JMR: critically revised the manuscript and approved the final version.

References

- Ambros B, Duke-novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391–1398.
- Antognini JF, Wang XW, Carstens E (2000) Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun* 24, 361–370.
- Bard JW (2001) The BIS monitor: a review and technology assessment. *AANA J* 69, 477–483.
- Belda E, Laredo FG, Lucas X et al. (2012) The effects of atracurium on bispectral index (BIS) values in dogs anaesthetized with isoflurane. *Vet J* 192, 189–192.
- Bell AM, Auckburally A, Pawson P et al. (2011) Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 38, 15–23.
- Bleijenberg EH, van Oostrom H, Akkerdaas LC et al. (2011) Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Vet Anaesth Analg* 38, 536–543.
- Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL (2000) Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 92, 1485–1487.
- Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER et al. (2007) Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 68, 1300–1307.
- Ebner LS, Lerche P, Bednarski RM et al. (2013) Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am J Vet Res* 74, 963–970.
- Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Redondo JI et al. (2006a) Comparison of romifidine and medetomidine pre-medication in propofol-isoflurane anaesthetised dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 53, 471–475.
- Gómez-Villamandos RJ, Palacios C, Benítez A et al. (2006b) Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 157–163.
- Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ et al. (2002a) Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp Med* 52, 424–428.
- Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ et al. (2002b) Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: Comparison with sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 29, 97–112.
- Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ et al. (2004) Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs. *Comp Med* 54, 397–403.
- Greif R, Greenwald S, Schweitzer E et al. (2002) Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 94, 604–608.
- Guedel AE (1937) *Inhalational Anesthesia: A Fundamental Guide*. MacMillan, USA.
- Guerrero PNH (2003) Influence of bispectral index monitoring on the anesthesia management in dogs anesthetized by sevoflurane, MSc thesis. São Paulo State University (UNESP), São Paulo, Brazil.
- Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibanovichi-Camarillo JA et al. (2013) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 599–609.
- Haga HA, Dolvik NI (2002) Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 63, 438–442.
- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al. (2000) Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 90, 699–705.
- Henao-Guerrero PN, McMurphy R, Kukanich B et al. (2009) Effect of morphine on the bispectral index during isoflurane anesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 133–143.
- Herbert GL, Bowlit KL, Ford-Fennah V et al. (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg* 40, 124–133.
- Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93, 1336–1344.

- Kussman BD, Gruber EM, Zurakowski D et al. (2001) Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth* 11, 663–669.
- Lin GY, Robben JH, Murrell JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141–153.
- Lopes PC, Nunes N, Paula DP et al. (2008) Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. *Vet Anaesth Analg* 35, 228–231.
- March PA, Muir WW 3rd (2003) The bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1534–1541.
- March PA, Muir WW (2005) Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 32, 241–255.
- Martín-Cancho MF, Carrasco-Jiménez MS, Lima JR et al. (2004) Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. *Am J Vet Res* 65, 409–416.
- de Mattos-Junior E, Ito KC, Conti-Patara A et al. (2011) Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 38, 475–483.
- Messner M, Beese U, Romstöck MD et al. (2003) The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 97, 488–491.
- Morgaz J, Granados MM, Domínguez JM et al. (2009) Relationship of bispectral index to hemodynamic variables and alveolar concentration multiples of sevoflurane in puppies. *Res Vet Sci* 86, 508–513.
- Muir WW (2007) Cardiovascular system. In: Lumb & Jones's *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm K (eds). Blackwell Publishing, USA. pp. 61–116.
- van Oostrom H, Doornenbal A, Schot A et al. (2011) Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *Vet J* 190, 338–344.
- Pascoe PJ (2015) The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 42, 360–368.
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97–103.
- Pasloske K, Sauer B, Perkins N, et al. (2009) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 510–513.
- Prys-Roberts C (1987) Anesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 59, 1341–1345.
- Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM et al. (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res Vet Sci* 97, 132–139.
- Rosow C, Manberg PJ (2001) Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 19, 947–966.
- Sigl JC, Chamoun NG (1994) An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 10, 392–404.
- Silva Fdo C, Hatschbach E, Carvalho YK et al. (2010) Hemodynamics and bispectral index (BIS) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovariohysterectomy. *Acta Cir Bras* 25, 181–189.
- Suárez MA, Dziki BT, Stegmann FG et al. (2012) Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 236–244.
- Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1–12.
- Vivien B, Maria SD, Ouattara A et al. (2003) Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 99, 9–17.

Received 24 December 2014; accepted 25 May 2015.

ARTÍCULO CIENTÍFICO # 3

Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (in press) A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. ID: VAA-15-0145. (aceptado 04 de Marzo de 2016)

Abstract

Objective To determine the effects of two dexmedetomidine continuous rate infusions on the minimum infusion rate of alfaxalone for TIVA, and subsequent haemodynamic and recovery effects in Greyhounds undergoing laparoscopic ovariohysterectomy.

Study design Prospective, randomised and blinded clinical study.

Animals Twenty-four female Greyhounds.

Methods Dogs were premedicated with dexmedetomidine $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ and methadone 0.3 mg kg^{-1} intramuscularly. Anaesthesia was induced with intravenous alfaxalone to effect and maintained with TIVA of alfaxalone in combination with different CRI of dexmedetomidine (0.5 or $1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{hour}^{-1}$; groups DEX0.5 or DEX1, respectively). Oxygen was administered and controlled ventilation was instituted in all animals. The alfaxalone starting dose rate was $0.07 \text{ mg kg}^{-1}\text{minute}^{-1}$ and was adjusted ($\pm 0.02 \text{ mg kg}^{-1}\text{minute}^{-1}$) every 5 minutes to maintain a suitable depth of anaesthesia based on clinical assessment. A rescue alfaxalone bolus (0.5 mg kg^{-1} IV) was administered if dogs moved/swallowed. The number of rescue boluses was recorded.

Monitoring included heart rate, arterial blood pressure and arterial blood gas. Qualities of sedation, induction and recovery were scored. Differences between groups were tested for statistical significance using a Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test as appropriate.

Results There were no differences between groups in sedation, induction and recovery quality; induction dose [DEX0.5: $2.2 (1.9-2.5)$ and DEX1: $1.8 (1.2-2.9) \text{ mg kg}^{-1}$]; total dose of alfaxalone rescue boluses [DEX0.5: $21 (12.5-38.8)$ and DEX1: $22.5 (15.5-30.6) \text{ mg kg}^{-1}$] or TIVA of alfaxalone (DEX0.5: 0.12 ± 0.04 and DEX1: $0.12 \pm 0.03 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$).

Conclusions and clinical relevance

Co-administration of dexmedetomidine $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ failed to reduce the CRI of alfaxalone compared to dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ in Greyhounds undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. The authors recommend an alfaxalone starting dose rate of $0.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Recovery quality was judged as good in the majority of dogs.

Keywords: anaesthesia, dexmedetomidine, alfaxalone, TIVA, laparoscopic ovariohysterectomy.

Introduction

Total intravenous anaesthesia (TIVA) can be defined as a technique of general anaesthesia that uses agents given solely by the intravenous (IV) route. TIVA has become an alternative to inhalant anaesthesia due to the development of drugs whose pharmacokinetic and pharmacodynamic properties make them suitable for administration by continuous rate infusion (CRI). These properties include a short duration of action and rapid clearance to avoid cumulative effects (Dundee and McMurray 1984).

Alfaxalone has been licensed as an IV anaesthetic agent for the induction and maintenance of anaesthesia in cats and dogs. Additionally, earlier studies have reported its use in horses (Goodwin et al. 2013), ponies (Klöppel & Leece 2011) and sheep (Granados et al. 2014) as a suitable drug for the induction or maintenance of general anaesthesia. Intravenous administration of alfaxalone is characterised by a rapid onset of action, fast redistribution, a wide margin of safety, a short terminal half-life, good muscle relaxation and minimal cardiovascular effects.

Moreover, after multiples doses, alfaxalone does not appear to accumulate (Ferre et al. 2006; Muir et al. 2008). These properties make it suitable for administration by CRI.

Alpha-2 adrenergic receptor agonists, such as dexmedetomidine, are used in small animal anaesthesia as part of a balanced anaesthetic protocol to provide sedation, perioperative analgesia and minimise the minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane when used as a bolus and also when administered as a CRI in dogs (Pascoe et al. 2006; Uilenreef et al. 2008). However, the use of these agents is associated with significant dose-dependent effects on cardiovascular function (Pascoe 2015). To the authors' knowledge, no clinical study has evaluated the effect of the infusion rate of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of an injectable anaesthetic agent such as propofol or alfaxalone for the maintenance of anaesthesia in dogs. The objectives of this study were to 1) determine the effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine (0.5 and 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) on the minimum infusion rate of alfaxalone required to prevent a response to surgical stimulation and subsequent, 2) assess

the haemodynamic and recovery effects (duration and quality) in Greyhounds undergoing laparoscopic ovariohysterectomy following premedication with dexmedetomidine and methadone. We hypothesised that dexmedetomidine would decrease the alfaxalone continuous rate infusion in a dose-dependent manner, while increase haemodynamic effects dose-dependently.

Material and methods

All procedures were performed with approval from the University of Córdoba Institutional Animal Care and Use Committee and informed owner consent was obtained prior to incorporation of the dogs into the study. Twenty-four adult female greyhounds admitted for laparoscopic ovariohysterectomy were included in the study. Sample size was calculated based on detecting a variation in CRI of alfaxalone of 35%, assuming a SD of $0,03 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$, a power of 80% and an alpha error of 0.05 (G*Power 3.1.9.2, Germany). Inclusion criteria for the study were aged > 1 year, body weight > 15 kg and Greyhounds classified as ASA I or II. When mammary gland secretions or uterine

content were observed, dogs were removed from the study. Food and water were withheld for 12 hours before anaesthesia.

The study was a prospective, randomised and blinded design such that dogs were allocated to one of two maintenance protocols (twelve dogs per group) using computer generated random numbers (Microsoft Excel). All anaesthetic assessments were made and data collected by one experienced anaesthetist (SQC) who was unaware of treatment that the dog received.

Each dog was sedated with dexmedetomidine ($3 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$; Dexdomitor 0.5 mg ml^{-1} Orion Pharma, Finland) and methadone (0.3 mg kg^{-1} ; Metasedin 10 mg ml^{-1} , Lab.Esteve SA, Spain) mixed in the same syringe and administered intramuscularly (IM). Fifteen minutes later, the quality of sedation was scored (Appendix S1). Subsequently, two IV catheters (VasoVet 20 gauge $1.1 \times 33 \text{ mm}$, B.Braun Melsungen AG, Germany) were placed aseptically in each dog.

Prior to induction, all dogs were preoxygenated (oxygen at 3 L minute^{-1}) for 5 minutes using a face mask. Approximately thirty minutes after preanaesthetic medication

administration, anaesthesia was induced in both groups with alfaxalone (Alfaxan 10 mg ml⁻¹ Jurox Limited, UK) at a rate of 1 mg kg⁻¹minute⁻¹ (Pinelas et al. 2014) administered by a syringe pump (Perfusor fm Braun S.A., Spain) until endotracheal intubation was possible. The alfaxalone dose required for induction and the time from preanaesthetic medication to induction were recorded. The quality of induction was scored (Appendix 1). The endotracheal tube was connected to a circle anaesthesia system with 100% oxygen gas flow at 50 ml kg⁻¹ minute⁻¹. The occurrence of apnoea (lack of respiratory movement for >30 seconds) was recorded and manual ventilation was initiated at a rate of one breath every 30 seconds, until spontaneous ventilation returned. After dogs started to breathe spontaneously, they were mechanically ventilated with a volume cycled ventilator (7900 SmartVent Ventilator, GE Healthcare, Finland) using an inspiration:expiration ratio of 1:2 and a peak inspiratory pressure of 10-15 cm H₂O. End-tidal carbon dioxide partial pressure (P_E'CO₂) was maintained at 45 ± 5 mmHg (6 ± 0.7 kPa) by varying minute volume (MV). Tidal volume was initially changed up

to a maximum volume of 15 ml kg⁻¹, and further alterations in MV were made by changing respiratory rate. Once anaesthetised, the dogs were positioned in dorsal recumbency, the ventral abdomen was clipped and aseptically prepared. Laparoscopic ovariohysterectomy was performed using carbon dioxide (CO₂) as the insufflation gas at an intra-abdominal pressure (IAP) of 10 mmHg. Before abdominal insufflation, the posture was changed to the Trendelenburg position with 15 degrees tilting. Surgery was always performed by the same surgeon (JMD). The time from preanaesthetic medication until the beginning of surgery and the duration of surgery (from puncture with a Veress cannula to last skin suture) were recorded.

The dorsal pedal artery was catheterised for invasive measurement of blood pressure measurement. The pressure monitoring system was calibrated against a mercury manometer and zeroed to atmospheric pressure at the level of the right atrium. Values for heart rate (HR), invasive mean, systolic and diastolic arterial blood pressures (MAP, SAP, DAP), respiratory rate (*f_R*), arterial haemoglobin oxygen saturation (SpO₂), P_E'CO₂ and oesophagus

temperature (T^a) were recorded throughout anaesthesia with a multiparameter monitor (Datex Ohmeda, GE Healthcare, Finland). Body temperature was maintained between 37 and 38°C with a convective warming system (Equator, Smiths Medical ASD, Inc., MA, USA) which was stopped when the temperature reached 38 °C.

General anaesthesia was maintained with an alfaxalone CRI in both groups combined with a dexmedetomidine CRI at 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{ hour}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{ hour}^{-1}$ (DEX1) using calibrated syringe pumps (Perfusor fm). The alfaxalone CRI was administered through a catheter in the left cephalic vein and the dexmedetomidine and IV fluids (5 ml $\text{kg}^{-1}\text{ hour}^{-1}$) (Lactato-RingerVet. B.Braun VetCare SA, Spain) were administered separately through the right cephalic catheter.

The alfaxalone starting dose rate was 0.07 $\text{mg kg}^{-1}\text{minute}^{-1}$ and was adjusted ($\pm 0.02\text{ mg kg}^{-1}\text{minute}^{-1}$) to maintain a suitable depth of anaesthesia using clinical signs assessed every 5 minutes (presence or absence of a palpebral reflex, ocular position, jaw tone, absence of movement in response

to surgical stimulation and change in HR, f_R and MAP by 25% compared to the pre-pneumoperitoneum value). If dogs moved or swallowed, a rescue anaesthesia bolus of 0.5 mg kg^{-1} alfaxalone IV was provided and the alfaxalone dose rate was increased by 0.02 $\text{mg kg}^{-1}\text{ minute}^{-1}$. A 10-minute equilibration period, in which the alfaxalone dose rate was not modified, was maintained after each variation in the alfaxalone infusion rate (Mannarino et al. 2012). The time points of rescue bolus administration and changes in the alfaxalone infusion rate were recorded.

Data were collected after the induction of anaesthesia and before puncture with a pneumoperitoneum needle (Veress cannula) when the HR and arterial blood pressure reached steady state (pre-pneumoperitoneum, T_0). Data for pre-pneumoperitoneum were measured every 5 minutes for 15 minutes and the average of each parameter was calculated. During pneumoperitoneum, data were recorded every 5 minutes and the surgical procedures were split into the following five time points to facilitate comparison between groups: 1) when abdominal insufflation with CO_2 reached 10 mmHg of stable IAP through the Veress

cannula (T1); 2) when portals were placed along the abdominal midline (T2); 3) time between the manipulation of the left ovary and cutting of the left mesometrium (T3); 4) time between the manipulation of the right ovary and cutting of right mesometrium (T4); 5) time between cutting of the caudal uterine body and removal of the ovaries through the caudal portal and abdominal desufflation (T5). After desufflation, the procedure ended with portal abdominal closure where data were recorded every 5 minutes for 10 minutes and the median values of each parameter were calculated (post-pneumoperitoneum, T6).

Arterial blood samples were collected anaerobically before puncture with a Veress cannula (pre-pneumoperitoneum), after IAP at 10 mmHg was performed (G0), after pneumoperitoneum was carried out for 30 minutes (G30) and after abdominal desufflation (post-pneumoperitoneum) and immediately stored on ice. Analysis was performed within 5 minutes of sampling and corrected to body temperature (Gasometer RAPIDLab860. Siemens Healthcare Diagnostics Inc., MA, USA)

Immediately after the end of surgery, dogs were placed in the right lateral recumbent position and both CRIs were discontinued. Oxygen was administered (flow rate of 3 L minute⁻¹) through the endotracheal tube and by mask after extubation. The endotracheal tube was removed when the swallowing reflex returned. The quality of recovery was scored (Appendix 1). Adverse effects such as dysphoria, myoclonus or opisthotonus were noted. After extubation, if dogs became dysphoric, an additional dose of dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹ IV) was administered. The time from alfaxalone discontinuation to extubation was calculated. After recovery, dogs were transferred to the ICU where they remained for 48 hours to monitor for any adverse effects.

Dogs received meloxicam (Metacam 5 mg mL⁻¹, Boehringer Ingelheim Spain S.A) at 0.2 mg kg⁻¹ IV and amoxicillin (Penimox L.A 150 mg mL⁻¹, Bayer) at 15 mg kg⁻¹ IM after the induction of anaesthesia.

Statistical analyses

All statistical analyses were carried out using statistical software (SPSS Ltd., London, UK). Data were tested for normality of distribution by the

Kolmogorov-Smirnov test. For parametric data, a generalised linear mixed model was used to compare within and between treatments where the independent variables were the group and time and the dependent variables were the selected parameters (haemodynamic parameters, arterial blood values and alfaxalone TIVA rate). When significant differences appeared between groups, an unpaired Student's *t*-test was used. When significant differences appeared within treatments, one-way ANOVA repeated measures was performed with the same data, with Dunnett's test to compare the pre-pneumoperitoneum value with those at each time point.

Data on the quality of sedation, induction and recovery, the time from preanaesthetic medication to induction, from preanaesthetic medication to beginning of surgery, the duration of surgery, the time to extubation, the alfaxalone induction dose and the total dose of rescue alfaxalone boluses were considered non-parametric and were tested between groups using the Mann-Whitney *U*-test.

For all analyses, the significance level set at 5%. Results are presented as

the mean (\pm SD) or median (range) as relevant.

Results

All animals completed the study. Greyhounds weighing 22 ± 3 kg were healthy based on physical, haematological and biochemical examinations. There were no significant differences between groups with respect to time from preanaesthetic medication to induction, time from preanaesthetic medication to beginning of surgery and duration of surgery (Table 1).

The sedation score was judged as moderate in a majority of the dogs. No differences were observed between groups in the quality of sedation, quality of induction (Table 1) and the mean dose of alfaxalone used for induction (Table 2). Nine dogs in DEX0.5 and eight dogs in DEX1 had variable periods of apnoea lasting 2-5 minutes.

At pre-pneumoperitoneum, MAP and DAP were significantly higher in DEX1 than in DEX0.5 ($p=0.003$ and $p=0.002$, respectively). During pneumoperitoneum, MAP and DAP were statistically significantly higher at T3 in DEX1 compared to DEX0.5 ($p=0.036$ and $p=0.042$, respectively) (Table 3). Relative to pre-

pneumoperitoneum values, HR and arterial blood pressures (SAP, MAP and DAP) increased in both DEX0.5 and DEX1 treatments. In both groups, HR increased significantly from T3 to T6, while arterial blood pressures were significantly higher than T0 at all time points (from T1 to T6). (Table 3). One-time point of hypertension (MAP > 140 mmHg; Haskins 2007) was recorded in two dogs (one dog in DEX0.5 and one dog in DEX1) in the first suspensory ligament manipulation, which decreased after rescue anaesthesia bolus or increase CRI of alfaxalone.

All dogs, regardless of the group, maintained an SpO₂ > 97% and an P_E'CO₂ between 45 and 50 mmHg throughout anaesthesia. The maximum temperature recorded was 38.3 °C.

The infusion dose rates of alfaxalone and the total dose of the rescue alfaxalone boluses required for maintenance of anaesthesia was not statistically significant difference between groups (Table 2).. Thirteen of 24 dogs (55%) (six dogs in DEX0.5 and seven dogs in DEX1) required an increase in alfaxalone CRI during the pre-pneumoperitoneum period when towel clamps were placed. There were no significant differences between

groups either in the number of rescue boluses of alfaxalone and number of dogs requiring rescue boluses of alfaxalone (DEX0.5: seven boluses in five dogs; DEX1: five boluses in four dogs). In both groups, additional alfaxalone boluses were administered during abdominal insufflation (33.3%), stretching and ligation of the ovarian pedicles (T3 and T4) (44.4%) and abdominal closure (22.2%).

At pre-pneumoperitoneum, PaCO₂ values were significantly higher than those for the G0, G30 and post-pneumoperitoneum. Blood gas measurements are presented in Table 4. Nevertheless significant differences were not clinically relevant.

Time to extubation was not significantly different between groups. The quality of recovery was considered good in both groups (Table 1). Myoclonus, especially in the forelimbs, was observed in both groups (DEX0.5: three dogs and DEX1: four dogs) ($p = 0.755$). After extubation, an additional dose of dexmedetomidine was administered in three dogs in each group because they became dysphoric. Once in the ICU, hyperthermia (T^a > 39°C) was recorded in 16 of 24 dogs

(DEX0.5: seven dogs and DEX1: nine dogs).

Discussion

The results of the present study demonstrate that the addition of two different doses of dexmedetomidine to an alfaxalone CRI were both effective for maintenance of anaesthesia for laparoscopic ovariohysterectomy in healthy dogs, after preanaesthetic medication with dexmedetomidine and methadone. This study demonstrates that dexmedetomidine at $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ failed to reduce the dose of alfaxalone required for maintenance of anaesthesia compared to dexmedetomidine at $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$. Cardiorespiratory changes were observed and high arterial blood pressures were recorded in both groups. In the majority of dogs in both groups, recovery from anaesthesia was smooth and rapid.

The infusion dose of alfaxalone required to maintain a suitable surgical plane of anaesthesia and the total dose of the rescue boluses of alfaxalone were not significantly different between groups, although a reduction in isoflurane requirement has been reported using dexmedetomidine at 0.5, 1, 2 and $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ in dogs

(Pascoe et al. 2006; Uilenreef et al. 2008). Pascoe et al. (2006) suggested that when different infusion dose rates of dexmedetomidine are used these CRI doses should be more distant from each other in order to detect significant differences in the dexmedetomidine plasma concentration and a change in drug sparing effect. In fact, similar mean dexmedetomidine plasma concentration ($< 0.5 \text{ ng mL}^{-1}$) has been recorded using a 0.5 or $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ dexmedetomidine CRI in isoflurane anaesthetised dogs (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008). The present study had a few limitations, one of which was that dexmedetomidine plasma concentrations were not measured. Lin et al. (2008) observed that when dogs were anaesthetised with propofol and concurrently administered dexmedetomidine at $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$, the dexmedetomidine plasma concentrations were lower than for isoflurane anaesthesia. These differences could be explained because anaesthetic drugs produced alterations in blood flow, which could affect volume of distribution of dexmedetomidine. Similar effects could have occurred with alfaxalone in our study. Also, time from preanaesthetic

medication to induction took between 40-44 minutes in four dogs, between 30-35 minutes in five dogs and <30 minutes in fifteen dogs. It is possible that the dexmedetomidine plasma concentrations had slightly decreased when CRI started, due to dexmedetomidine pharmacokinetic profile. Thus, a small IV loading bolus of dexmedetomidine could have administered before the dexmedetomidine CRI to reach a similar steady state. Nevertheless, a moderate quality of sedation was kept until induction of anaesthesia. These findings suggested that dexmedetomidine plasma concentrations were enough to provide these sedative effects. Additionally, the alfaxalone induction dose was similar to those reported in dogs receiving pre-anaesthetic premedication (Pinelas et al. 2014; Suarez et al. 2012), so drug sparing effect of alpha-2 agonists was elicited during the present study.

In our previous experimental studies (Navarrete et al. *in press*; Quirós-Carmona et al. 2014) with infusion rates of dexmedetomidine at 0.5 and 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ in alfaxalone anaesthetised (0.07 $\text{mg kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$) dogs, the highest dose of

dexmedetomidine produced a more satisfactory anaesthetic plane and a significant decrease in BIS values, but a degree of hypnosis suitable to perform a surgery procedure was not achieved. In the present clinical study, factors such as breed, surgical stimulation, anaesthesia duration, different premedicants and the time from preanaesthetic medication to the start of dexmedetomidine CRI may have also contributed to the lack of differences in alfaxalone requirements between treatments.

In clinical studies using CRI of alfaxalone in premedicated dogs undergoing open ovariohysterectomy (Herbert et al. 2013; Suarez et al. 2012), the infusion dose of alfaxalone was slightly lower than those presented here. However, the surgical technique performed in this study was different to those described in these studies. Although less surgical trauma is induced during laparoscopic ovariohysterectomy (LAP) compared to open ovariohysterectomy (OPEN) (Höglund et al. 2011), the neuroendocrine response in LAP does not differ from OPEN, with an increase in catecholamine release (Aono et al. 1998) which raises arterial blood

pressure and HR in the majority of cases (Safran & Orlando 1994). Since changes in cardiovascular parameters (HR and MAP), as well as clinical signs, were used to assess the depth of anaesthesia in our study, and these parameters were increased during pneumoperitoneum, it could be that a higher dose of alfaxalone CRI was provided to maintain a surgical plane of anaesthesia.

The majority of the additional boluses of alfaxalone were administered during stretching and ligation of the ovarian pedicles in both groups, time points of more intense noxious stimuli, which is similar to the results obtained by Herbert et al. (2013). During abdominal insufflation, 33.3% of 24 dogs required additional alfaxalone boluses since the plane of anaesthesia was not satisfactory. These results, along with the finding that 55% of 24 dogs required increased alfaxalone CRI when towel clamps were placed, are indicative that the initial infusion rate of alfaxalone in our study at $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ was insufficient to provide an adequate anaesthetic plane.

Studies in dogs showed that administration of dexmedetomidine induced dose-dependent cardiovascular

depression, resulting in a reduction of cardiac output by at least 50 % compared to non-sedated dogs (Quirós-Carmona et al. 2014) due to an increase in arterial blood pressure and systemic vascular resistance as a result of the alpha-2 agonist inducing peripheral vasoconstriction, which causes a decrease in HR (Pascoe et al. 2015; Uilenreef et al. 2008). In the current study, dose-dependent and significant differences with regard to MAP and DAP were observed in the pre-pneumoperitoneum period, where DEX1 recorded higher values than DEX0.5. The heart rate tended to be lower in DEX1, but significant differences were not registered between groups.

Significant elevations in HR and arterial blood pressure were observed during pneumoperitoneum period in both groups, being slightly higher than those reported by Suarez et al. (2012) in alfaxalone anaesthetised dogs. Studies in dogs have shown that CO₂ pneumoperitoneum produces an increase in HR, MAP and systemic vascular resistance (SVR) after the abdomen is inflated to an IAP of 15 mmHg (Duke et al. 1996; Park and Okano 2015). Similar results have been

reported by Ho et al. (1995) in pigs and by Safran & Orlando (1994) in humans. The creation of a CO₂ pneumoperitoneum produces mechanical stimulation of peritoneal receptors, inducing an increase vasopressin release (Melville et al. 1985) which causes an increase in SVR and arterial blood pressure (Longhurst et al. 1981).

Another possible explanation for the higher values of HR and arterial blood pressure could have been an inadequate anaesthetic plane, since jaw tone and palpebral reflex were present during anaesthesia in both groups (DEX0.5: nine dogs; DEX1: five dogs). Also, five dogs in DEX0.5 and four dogs in DEX1 required rescue boluses of alfaxalone.

During surgery, a decrease in arterial pH and HCO₃⁻ values and slight elevation of PaCO₂ compared to normal non-anaesthetised values in dogs was recorded. From these results, it might be suggested that respiratory and metabolic acidosis were present in the current study, whose effects are additive on pH (DiBartola 2012). The quality of recovery was scored better when dexmedetomidine CRI was concurrently administered with

alfaxalone without increasing the recovery time in dogs (Quirós-Carmona et al. 2014). In this study, quality of recovery and time to extubation were similar in both treatments. Myoclonus was other adverse effect observed in both groups, which have been reported previously in dogs (Quirós-Carmona et al. 2014) and cats (Schwarz et al. 2014) during CRI of alfaxalone. Mild hyperthermia (39 to 40°C) was recorded in 16 dogs within 48 hours post-anaesthesia. To our knowledge, no study has reported this effect in dogs.

In conclusion, this study did not document a significant dose reduction of CRI of alfaxalone when dexmedetomidine at 1 µg kg⁻¹ hour⁻¹ was co-administered with alfaxalone for TIVA compared to an infusion rate of dexmedetomidine at 0.5 µg kg⁻¹ hour⁻¹ in healthy Greyhounds following pre-anaesthetic medication with dexmedetomidine and methadone undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. The quality of recovery was judged as good in the majority of dogs, although dysphoria and myoclonus were recorded in some dogs during recovery. Since the alfaxalone CRI was increased at the beginning of surgery in all dogs and an

unsuitable anaesthetic plane was noted in the majority of the dogs, the authors recommend an alfaxalone starting dose rate of 0.1 mg kg⁻¹ minute⁻¹ and adjusting the CRI according to clinical signs of the depth of anaesthesia when co-administering with a CRI of dexmedetomidine.

References

- Ambros B, Duke-novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391–1398.
- Aono H, Takeda A, Tarver SD et al. (1998) Stress responses in three different anesthetic techniques for carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 10, 546-50.
- DiBartola SP (2012) Mixed Acid-Base Disorders. In: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (4th edn). Elsevier Saunders, Missouri, United States, pp 302-315.
- Duke T, Steinacher SL, Remedios AM (1996) Cardiopulmonary effects of using carbon dioxide for laparoscopic surgery in dogs. *Vet Surg* 25, 77-82.
- Dundee JW, McMurray TJ (1984) Clinical aspects of total intravenous anaesthesia: discussion paper. *J R Soc Med* 77, 669-672.
- Ferré PJ, Pasloske K, Whittam T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 33, 229-236.
- Gómez-Villamandos RJ, Palacios C, Benítez A et al. (2006) Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 157-163.
- Goodwin WA, Keates HL, Pearson M et al. (2013) Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration. *Equine Vet J* 45, 315-9.
- Granados MM, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento A et al. (2012) Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *Vet Rec* 171, 125.
- Herbert GL, Bowlt KL, Ford-Fennah V et al. (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs

undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg* 40, 124-133.

Ho HS, Saunders CJ, Gunther RA et al. (1995) Effector of hemodynamics during laparoscopy: CO₂ absorption or intra-abdominal pressure? *J Surg Res* 59, 497-503.

Höglund OV, Olsson K, Hagman R et al. (2011) Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. *Res Vet Sci* 91, 159-63.

Klöppel H, Leece EA (2011) Comparison of ketamine and alfaxalone for induction and maintenance of anaesthesia in ponies undergoing castration. *Vet Anaesth Analg* 38, 37-43.

Lin GY, Robben JH, Murrell JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141-153.

Longhurst JC, Spilker HL, Ordway GA (1981) Cardiovascular reflexes elicited by passive gastric distension in anesthetized cats. *Am J Physiol* 240, H539-45.

Maddern K, Adams VJ, Hill NA et al. (2010) Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg* 37, 7-13.

Mannarino R, Luna SP, Monteiro ER et al. (2012) Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 160-73.

Melville RJ, Forsling ML, Frizis HI et al. (1985) Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations. *Br J Surg* 72, 979-82.

Muir W, Lerche P, Wies E A et al. (2008) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451-462.

Navarrete R, Quirós-Carmona S, Granados MM et al. (*in press*) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg in press*.

Park YT, Okano S (2015) Influence of pneumoperitoneum and postural change on the cardiovascular and respiratory systems in dogs. *J Vet Med Sci* 31.

Pascoe PJ (2015) The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 42, 360-8.

Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97-103.

Pinelas R, Alibhai HI, Mathis A et al. (2014) Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone--a clinical trial. *Vet Anaesth Analg*. 41, 378-85.

Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados MM et al. (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res Vet Sci* 97, 132-9.

Rodríguez JM, Muñoz-rascón P, Navarrete-Calvo R et al. (2012) Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 357–365.

Safran DB, Orlando R 3rd (1994) Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am J Surg* 167, 281-6.

Schwarz A, Kalchhofner K, Palm J et al. (2014) Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 41, 480-90.

Suarez MA, Dzikiti BT, Stegmann FG et al. (2012) Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 236-244.

Uilenreef JJ, Murrell JC, Mckusick BC et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1-12.

Table 1 Median (range) of times from preanaesthetic medication to induction, from pre-anaesthetic medication to beginning of surgery, duration of surgery, time to extubation and scores awarded for peri-operative quality assessments in 24 Greyhounds anaesthetised with alfaxalone continuous rate infusion of and combined with a dexmedetomidine CRI at 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX1). For description of scoring system used see Appendix S1.

	DEX0.5 <i>n=12</i>	DEX1 <i>n=12</i>	<i>p</i> -value
Time from pre-anaesthetic medication to induction (minutes)	29 (13-42)	33.5 (17-44)	<i>p</i> = 0.266
Time from pre-anaesthetic medication to beginning of surgery (minutes)	78 (53-105)	84.5 (62-103)	<i>p</i> = 0.443
Duration of surgery (minutes)	65.5 (43-90)	70 (42-94)	<i>p</i> = 0.101
Time to extubation (minutes)	9.5 (4-28)	9.5 (2-29)	<i>p</i> = 0.443
Sedation quality score	2 (1-3)	2 (1-3)	<i>p</i> = 0.266
Induction quality score	1 (1-1)	1 (1-1)	<i>p</i> = 1
Recovery quality score	3 (1-4)	3 (1-4)	<i>p</i> = 0.671

The quality of sedation was scored from 0 (normal) to 3 (deep). The quality of induction was scored from 1 (excellent) to 3 (poor). The quality of recovery was scored from 1 (poor) to 4 (excellent).

Table 2 Alfaxalone dose requirements in 24 Greyhounds anaesthetised with CRI of alfaxalone and concurrently administered dexmedetomidine at 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX1). Results are given as mean \pm SD or median (range). Cardiovascular variables (mean \pm SD) in 24 Greyhounds anaesthetised with alfaxalone CRI combined with a dexmedetomidine CRI at 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX1).

	DEX0.5 <i>n=12</i>	DEX1 <i>n=12</i>	<i>p</i> -value
Alfaxalone induction dose (mg kg^{-1})	2.2 (1.9-2.5)	1.8 (1.2-2.9)	<i>p</i> = 0.068
Alfaxalone infusion dose rate ($\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)	0.12 \pm 0.04	0.12 \pm 0.03	<i>p</i> = 0.08
Additional alfaxalone bolus (total dose, mg)	21.0 (12.5-38.8)	22.5 (15.5-30.6)	<i>p</i> = 0.556

32 **Table 3** Cardiovascular variables (mean \pm SD) in 24 Greyhounds anaesthetised with alfaxalone CRI combined with a dexmedetomidine CRI at 0.5 μg
 33 $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX1).
 34

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
HR	<i>DEX0.5</i>	70 \pm 34	76 \pm 30	86 \pm 26	89 \pm 27*	95 \pm 26*	95 \pm 25*	105 \pm 24*
	<i>DEX1</i>	66 \pm 23	74 \pm 27	87 \pm 30*	84 \pm 25*	83 \pm 23*	93 \pm 26*	101 \pm 29*
SAP	<i>DEX0.5</i>	128 \pm 21	146 \pm 27*	147 \pm 25*	152 \pm 21*	148 \pm 20*	148 \pm 20*	149 \pm 17*
	<i>DEX1</i>	132 \pm 19	152 \pm 21*	146 \pm 21	161 \pm 21*	150 \pm 21*	144 \pm 23	144 \pm 28
MAP	<i>DEX0.5</i>	84 \pm 10 ^a	104 \pm 18*	111 \pm 15*	116 \pm 15* ^a	113 \pm 13*	111 \pm 12*	111 \pm 12*
	<i>DEX1</i>	91 \pm 14 ^a	112 \pm 13*	114 \pm 15*	125 \pm 16* ^a	116 \pm 13*	111 \pm 15*	113 \pm 20*
DAP	<i>DEX0.5</i>	70 \pm 9 ^a	90 \pm 16*	97 \pm 13*	101 \pm 16* ^a	99 \pm 12*	97 \pm 11*	95 \pm 12*
	<i>DEX1</i>	77 \pm 13 ^a	97 \pm 12*	100 \pm 13*	109 \pm 14* ^a	101 \pm 12*	97 \pm 13*	98 \pm 18*

43
 44 HR, heart rate; SAP, systolic arterial blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; DAP, diastolic arterial blood pressure. T0, before
 45 pneumoperitoneum; T1, when IAP reached 10 mmHg; T2, when portals were placed; T3, time between the manipulation of the left ovary and cutting of the
 46 left mesometrium; T4, time between the manipulation of the right ovary and cutting of right mesometrium; T5, time between cutting of the caudal uterine
 47 body and removal of the ovaries and abdominal desufflation; T6, after pneumoperitoneum. ^a Significant difference ($p \leq 0.05$) between groups. * Within a
 48 row, mean differs from pre-pneumoperitoneum ($p \leq 0.05$).
 49

50 **Table 4** Arterial blood samples (mean \pm SD) in 24 Greyhounds anaesthetised with CRI of alfaxalone combined with a CRI of dexmedetomidine at 0.5
 51 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX0.5) or 1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (DEX1).
 52

		Pre-pneumoperitoneum	G0	G30	Post-pneumoperitoneum
pH	<i>DEX0.5</i>	7.22 \pm 0.06	7.25 \pm 0.04	7.25 \pm 0.03	7.24 \pm 0.03
	<i>DEX1</i>	7.25 \pm 0.03	7.26 \pm 0.03	7.24 \pm 0.04	7.23 \pm 0.04
PaCO ₂	<i>DEX0.5</i>	54 \pm 9	47 \pm 5*(0.025)	47 \pm 4*(0.044)	47 \pm 4*(0.022)
	<i>DEX1</i>	50 \pm 9	43 \pm 3*(0.031)	45 \pm 4	45 \pm 4
PaO ₂	<i>DEX0.5</i>	412 \pm 52	427 \pm 62	432 \pm 37	437 \pm 72
	<i>DEX1</i>	392 \pm 30	407 \pm 46	411 \pm 44	405 \pm 61
HCO ₃	<i>DEX0.5</i>	22.2 \pm 1.5	20.7 \pm 1.3*(0.043)	20.7 \pm 1.6	20.4 \pm 1.6*(0.016)
	<i>DEX1</i>	21.9 \pm 2.6	20.2 \pm 1.9	19.7 \pm 2.4	19.1 \pm 2.3*(0.031)
SO ₂	<i>DEX0.5</i>	99.8 \pm 0.1	99.8 \pm 0.1	99.8 \pm 0.1	99.8 \pm 0.1
	<i>DEX1</i>	99.6 \pm 0.5	99.6 \pm 0.4	99.7 \pm 0.3	99.6 \pm 0.4

53 PaCO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; HCO₃, bicarbonate. Pre-pneumoperitoneum, before
 54 pneumoperitoneum; G0, when IAP reached 10 mmHg; G30, after pneumoperitoneum was carried out for 30 minutes; Post- pneumoperitoneum, after
 55 abdominal desufflation. ^a Significant difference ($p \leq 0.05$) between groups. * Within a row, mean differs from pre-pneumoperitoneum ($p \leq 0.05$).
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68

69 **Appendix S1** Scoring system used to categorize degree of sedation (Gómez-Villamandos et al. 2006), quality of induction (Muir et al. 2008) and quality
70 of recovery (Ambros et al. 2008).

Sedation Score

0 (Normal)

No visible signs of sedation

1 (Mild)

Decreased alertness, some response to acoustic stimuli (hand clap)

2 (Moderate)

Lateral or sternal recumbency, minimal response to acoustic stimuli.

Head down, moderate palpebral reflex, partial ventromedial eye position.

3 (Deep)

Lateral or sternal recumbency, no response to acoustic stimuli.

Head down, weak palpebral reflex, complete ventromedial eye position.

Induction Score

1

No outward sign of excitement, rapidly assumes lateral recumbency, good muscular relaxation, easily intubated within 60 seconds of finishing dosing.

2

Mild signs of excitement, some struggling, may or may not be intubated within 60 seconds of finishing dosing.

3

Hyperkinesis, obvious signs of excitement, vocalization, defecation or urination, cannot be intubated.

Recovery Score

1 (Poor)

Marked excitement or struggling and need for restraint.

2 (Fair)

Minor excitement, restlessness but no need for restraint, or both.

3 (Good)

Relatively smooth recovery and minimal vocalization.

4 (Excellent)

Smooth recovery.

71

72

73

74

CONCLUSIONES

Del artículo: **Quirós Carmona S**, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res Vet Sci* 97(1):132-9.

1. La premedicación con dexmedetomidina a 2 µg/kg/IV permite reducir la dosis de inducción de alfaxalona respecto al grupo control.

2. La administración de dexmedetomidina en infusión continua (0.5 y 1 µg/kg/h) en perros mantenidos con una anestesia total intravenosa de alfaxalona, produce marcados cambios cardiovasculares dosis-dependiente, con una disminución del índice cardíaco a la mitad de su valor con respecto a los valores normales en perros.

3. Aunque la apnea post-inducción no se registró en ninguno de los tres grupos de estudio, se recomienda la suplementación con oxígeno antes de la inducción y durante un mantenimiento anestésico con alfaxalona, especialmente si la dexmedetomidina se usa como agente en premedicación y durante el mantenimiento, debido a la disminución dosis-dependiente en los valores de saturación arterial de oxígeno y presión parcial arterial de oxígeno.

4. La administración de dexmedetomidina mejora la calidad de recuperación en comparación con el grupo control, pero sin alargar los tiempos de recuperación.

Del artículo: Navarrete R, **Quirós-Carmona S**, Granados MD, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (in press) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. doi: 10.1111/vaa.12323.

5. Un mejor plano anestésico se obtuvo cuando la dexmedetomidina a 1 µg/kg/h se combinó con alfaxalona a 0.07 mg/kg/min, con una disminución significativa del índice BIS y de la EMG comparado con el grupo control, aunque

un adecuado grado de hipnosis no se alcanzó en ninguno de los tres grupos de estudio. Se sugiere realizar más estudios para verificar si esta combinación produce un adecuado grado de hipnosis para desarrollar procedimientos quirúrgicos y para determinar la dosis de infusión de alfaxalona que se necesitaría.

6. El efecto antinociceptivo es mayor cuando se administran 2 µg/kg seguidos de una infusión de 1 µg/kg/h de dexmedetomidina, ya que fue el único protocolo que evitó un incremento de los parámetros cardiorrespiratorios (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial) después de la aplicación del estímulo doloroso.

Del artículo: *Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (in press) A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. ID: VAA-15-0145.*

7. La dosis inicial de infusión continua de alfaxalona recomendada para realizar una ovariohisterectomía por laparoscopia en perras es de 0.1 mg/kg/min cuando se emplea como agente coadyuvante una infusión de dexmedetomidina.

8. La dosis más alta de dexmedetomidina en infusión (1 µg/kg/h) no reduce los requerimientos de alfaxalona durante el mantenimiento anestésico en perras sometidas a una ovariohisterectomía por laparoscopia.

9. Los efectos cardiovasculares dosis-dependientes producidos por la dexmedetomidina solo fueron observados en el periodo pre-neumoperitoneo, más intensamente en el grupo 1 µg/kg/h. Durante el periodo de neumoperitoneo, un incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial se produjo en ambos grupos de estudio sin diferencias entre ellos.

10. La calidad de recuperación fue buena en los dos grupos de estudio, sin presentar diferencias en el tiempo de extubación entre ellos. Las mioclonias fueron un efecto no deseado observado en ambos grupos.

CONCLUSIONS

From the article: **Quirós Carmona S**, Navarrete-Calvo R, Granados MM, Domínguez JM, Morgaz J, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Gómez-Villamandos RJ (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res Vet Sci* 97(1):132-9.

1. When dexmedetomidine at 2 µg/kg/IV was used in pre-medication, the induction dose of alfaxalone was significantly lower than control group.

2. Two continuous rate infusions of dexmedetomidine (0.5 and 1 µg/kg/h) in alfaxalone anaesthetized dogs induced dose-dependent cardiovascular changes including a decrease in cardiac index value, which was halved compared to normal values in dogs.

3. No group presented apnoea post-induction, but oxygen supplementation is compulsory before induction and during the maintenance of anaesthesia with alfaxalone, especially if dexmedetomidine is used as pre-medication and adjunct agent, due to dose-dependent decrease in arterial oxygen partial pressure and arterial oxygen saturation.

4. The quality of recovery was better in groups receiving dexmedetomidine, without causing an increase in recovery time.

From the article: Navarrete R, **Quirós-Carmona S**, Granados MD, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J (in press) Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. doi: 10.1111/vaa.12323.

5. The combination dexmedetomidine at 1 µg/kg/h and alfaxalone at 0.07 mg/kg/min produced a more suitable anaesthetic plane, including a significant decrease in BIS and EMG compared to control group. Although, an adequate degree of hypnosis was not provided by any of the studied groups. Further studies are needed to verify whether this combination produces an adequate degree of hypnosis for a surgical procedure and to determine the ideal infusion dose of alfaxalone.

6. The antinociceptive effect was greater in 2 µg/kg followed by 1 µg/kg/h of dexmedetomidine, because this group was the only one that avoided an increase in cardiorespiratory parameters (heart rate, respiratory rate and arterial blood pressure) after the noxious stimulus.

From the article: *Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez JM, Granados MM, Gómez-Villamandos RJ, Muñoz-Rascón P, Aguilar D, Funes FJ, Morgaz J (in press) A comparison of cardiorespiratory effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone anaesthetised Greyhounds dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. ID: VAA-15-0145.*

7. An alfaxalone starting dose rate at 0.1 mg/kg/min is recommended when dexmedetomidine is used as adjunct agent undergoing laparoscopic ovariohysterectomy.

8. The higher dose of dexmedetomidine (1 µg/kg/h) did not reduce the alfaxalone requirements for TIVA in dogs undergoing laparoscopic ovariohysterectomy.

9. Dexmedetomidine induced dose –dependent cardiovascular changes in the pre-pneumoperitoneum period, which was higher in dexmedetomidine group at 1 µg/kg/h. During pneumoperitoneum period, significant elevations in heart rate and arterial blood pressure were observed in both groups and without differences between groups.

10. The quality of recovery was good in both groups and extubation time was not significantly different between groups. Myoclonus were observed in both groups.

RESUMEN

La presente Tesis Doctoral se ha centrado en el estudio de la influencia de dos infusiones continuas de dexmedetomidina en perros anestesiados con una anestesia total intravenosa de alfaxalona, así como en la evaluación de los efectos cardiovasculares, respiratorios, anestésicos y analgésicos derivados del uso de estas combinaciones. A través de dos ensayos se ha desarrollado en detalle esta inquietud investigadora. El primer estudio se llevó a cabo de manera experimental, y en base a los resultados obtenidos y a la falta de bibliografía al respecto, se realizó un segundo trabajo de manera clínica, contando ambos ensayos con objetivos diferentes y complementarios no abordados hasta la fecha.

El primer trabajo se desarrolló con el objeto de evaluar el efecto de una infusión continuas de dexmedetomidina, a dos dosis diferentes, [(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) y (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)] en las variables cardiovasculares, respiratorias y anestésicas en perros anestesiados de manera totalmente intravenosa con alfaxalona a 0.07 mg/kg/min. Para este estudio se emplearon 6 Beagles adultos sanos los cuales se anestesiaron aleatoriamente en tres ocasiones, una con cada protocolo de estudio y una tercera anestesia para un grupo control sin dexmedetomidina. Los resultados obtenidos mostraron que los requerimientos de alfaxalona para la inducción anestésica disminuyeron con la administración de dexmedetomidina, recogándose una disminución significativa en esta dosis en el grupo de dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (2.08 \pm 0.34 mg/kg) en comparación con el grupo control (4.74 \pm 1.61 mg/kg). Durante el mantenimiento anestésico, los valores de FC y GC se mostraron significativamente menores, y la RVS y la PVC significativamente mayores en los animales anestesiados con dexmedetomidina comparado con el grupo control. Estos cambios cardiovasculares fueron más marcados en el grupo de dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Una disminución significativa de la FR y un aumento significativo de la fracción espirada de dióxido de carbono (EtCO₂) se observó en el grupo de dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en comparación con el grupo control, sin consecuencias importantes, pues tanto la PaCO₂ como la EtCO₂ se mantuvieron dentro de rangos normales. La apnea no se evidenció en ninguno de los tres grupos de estudio. La administración de oxígeno antes y durante una anestesia con alfaxalona se

recomendó, ya que la presión arterial de oxígeno y la saturación arterial de oxígeno disminuyeron significativamente postinducción y durante el mantenimiento anestésico, en mayor medida en los animales tratados con dexmedetomidina. Con respecto a los efectos anestésicos, a pesar de que el grupo de dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ presentó un mayor grado de hipnosis, con una disminución significativa del valor BIS y de la EMG, así como del número de bolos adicionales de alfaxalona en comparación con los otros dos grupos de estudio, además de ausencia de tono mandibular y reflejo palpebral, dos animales de este grupo reaccionaron positivamente al estímulo nociceptivo. Por tanto, una profundidad anestésica adecuada no se alcanzó en ninguno de los tres grupos estudiados. El efecto antinociceptivo estuvo también más acentuado en este grupo de dexmedetomidina a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, ya que fue el único grupo que evitó un incremento en la frecuencia cardíaca, en la frecuencia respiratoria y en la presión arterial después del estímulo doloroso. No se observaron diferencias significativas en los tiempos de recuperación anestésica entre grupos, aunque la calidad de recuperación se evaluó con mayor puntuación en los animales anestesiados con dexmedetomidina. En todos los grupos se vieron mioclonias durante la recuperación anestésica (dos perros en el grupo control y un perro en cada grupo de dexmedetomidina).

El segundo trabajo se centró en estudiar la influencia de dos infusiones continuas de dexmedetomidina (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en la dosis de infusión continua de alfaxalona necesaria para llevar a cabo una ovariectomía por laparoscopia en veinticuatro perras raza Galgo sanas que fueron premedicadas intramuscularmente con la combinación dexmedetomidina (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) – metadona (0.3 mg/kg). Además, se evaluaron los cambios hemodinámicos y la calidad de recuperación en los dos grupos de estudio. Los requerimientos de alfaxalona durante el mantenimiento anestésico, tanto la dosis de infusión continua (0.12 \pm 0.04 mg/kg/min para el grupo 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y 0.12 \pm 0.03 mg/kg/min para el grupo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) como la dosis total de bolos adicionales administrados, no difirió significativamente entre grupos. Además, la dosis de infusión continua de alfaxalona tuvo que aumentarse progresivamente a lo largo de todo el procedimiento quirúrgico, incluso en el periodo

pre-neumoperitoneo al colocar las pinzas de campo. Por esta razón, los autores recomiendan una dosis inicial de infusión de alfaxalona de 0.1 mg/kg/min cuando una infusión continua de dexmedetomidina se emplee como agente coadyuvante. Durante el mantenimiento anestésico, los típicos cambios cardiovasculares de los agonistas α -2 adrenérgicos no se evidenciaron. Tan sólo durante el periodo de pre-neumoperitoneo, la PA fue significativamente más elevada en el grupo de dexmedetomidina a 1 μ g/kg/h, y la FC ligeramente más baja, en comparación con el grupo de 0.5 μ g/kg/h. Una vez instaurado el neumoperitoneo, los valores de frecuencia cardíaca y presión arterial se elevaron significativamente en ambos grupos respecto a los valores pre-neumoperitoneo, sin presentar diferencias entre grupos. No se observaron diferencias entre grupos en la calidad de recuperación ni en el tiempo de extubación. La calidad fue juzgada como buena en la mayoría de los animales, aunque fenómenos de disforia y mioclonias se observaron en algunos animales.

SUMMARY

The present Doctoral Thesis was focused on the study of influence of two dexmedetomidine continuous rate infusions in dogs anaesthetised with a total intravenous anaesthesia of alfaxalone, and subsequent cardiovascular, respiratory, anaesthetic and analgesic effects resulting of these drugs combinations. Through two trials, we have developed this curiosity research. The first study was an experimental trial, due to the results and the lack of references on this point, a second clinical trial was developed. Both studies have different and supplementary objectives, which no study has evaluated up to now.

The first part of the work was aimed to evaluate the effects of two dexmedetomidine continuous rate infusions [(1 µg/kg + 0.5 µg/kg/h) and (2 µg/kg + 1 µg/kg/h)] on cardiovascular, respiratory and anaesthetic effects of alfaxalone total intravenous anaesthesia at 0.07 mg/kg/min in dogs. Six adult healthy Beagles were randomized subjected to experimental anaesthesia. Each dog received three different intravenous treatments: one anaesthesia for each treatment and the third anaesthesia was a control group without dexmedetomidine. The results obtained in this study showed that the induction requirement of alfaxalone decreased when dexmedetomidine was used, although it was significantly reduced only in dexmedetomidine group at 1 µg/kg/h (2.08 ± 0.34 mg/kg) compared to control group (4.74 ± 1.61 mg/kg). During maintenance of anaesthesia, heart rate and cardiac output were significantly lower, and systemic vascular resistance and central venous pressure were significantly higher in dexmedetomidine groups compared to control group. Cardiovascular changes were greater when dexmedetomidine was administered at 1 µg/kg/h. A significant decrease in respiratory and increase in end-tidal carbon dioxide partial pressure were observed in dexmedetomidine group at 1 µg/kg/h compared to control group, which did not have significant relevance, due to values of end-tidal carbon dioxide partial pressure and arterial carbon dioxide partial pressure were within the normal range throughout the anaesthesia. No group presented apnoea after induction of anaesthesia. Oxygen supplementation before induction and during the maintenance of anaesthesia with alfaxalone was recommended, because arterial oxygen partial pressure and arterial oxygen saturation decreased significantly post-

induction and during de maintenance of anaesthesia, especially in dexmedetomidine groups. Animals given dexmedetomidine at 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ were assigned a greater degree of hypnosis, since BIS values and EMG, as well as the requirement for the rescue of anaesthesia, were significantly lower compared to other groups. Furthermore, palpebral reflex and jaw tone were absent in this group, although two dogs had positive response to nociceptive stimulus. Therefore, an adequate anaesthetic plane was not provided by any of the studied treatments. In addition, the antinociceptive effects were greater in group of dexmedetomidine at 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ because this protocol was the only one that avoided an increase in heart rate, respiratory rate and arterial blood pressure after the noxious stimulus. The quality of recovery was judged to be better in dexmedetomidine treatments, although recovery times were not significantly different between groups. Myoclonus was observed in all groups (two dogs in control group and one dog in each dexmedetomidine groups).

The second part was focused on the study of influence of two dexmedetomidine continuous rate infusions (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) on the minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia in twenty-four healthy Greyhounds (twelve dogs per group) undergoing laparoscopic ovariohysterectomy and premedicated with dexmedetomidine (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and methadone (0.3 mg/kg) intramuscularly. Haemodynamic and recovery effects were recorded. The infusion dose rates of alfaxalone (0.12 \pm 0.04 mg/kg/min and 0.12 \pm 0.03 mg/kg/min for 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ of dexmedetomidine, respectively) and the total dose of the additional alfaxalone boluses required for maintenance of anaesthesia was not significantly different between groups. Furthermore, the infusion dose rates of alfaxalone was increased throughout the surgical procedure, even during the pre-pneumoperitoneum period when towel clamps were placed. Therefore, an alfaxalone starting dose rate of 0.1 mg/kg/min is recommended. During maintenance of anesthesia, the typical α -2 adrenergic agonist cardiovascular response was not recorded. Only in the pre-pneumoperitoneum period, dose-dependent increase in arterial blood pressure and a slightly decrease in heart rate were observed in dexmedetomidine group at 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ compared to 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. During

pneumoperitoneum period, significant elevations in heart rate and arterial blood pressure were observed in both groups compared to pre-pneumoperitoneum values, and significant differences were not registered between groups. The quality of recovery and time to extubation were similar in both groups. The quality of recovery was judged as good in a majority of the dogs, although myoclonus and dysphoria were recorded in some animals.

BIBLIOGRAFÍA

- **Aida H**, Mizuno Y, Hobo S et al. (1996) Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Surg.* 25, 164-170.
- **Albert NM**, Hail MD, Li J, Young JB (2004) Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care.* 13(6):469-79.
- **Ambrisko TD, Hikashi Y** (2002a) Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Can J Vet Res.* 66: 42–49.
- **Ambrisko TD, Hikashi Y** (2002b) The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Can J Vet Res.* 67: 64–67.
- **Ambrisko TD**, Johnson CB, Chambers P (2011) Effect of alfaxalone infusion on the electroencephalogram of dogs anaesthetized with halothane. *Vet Anaesth Analg.* 38(6): 529–535.
- **Ambros B**, Duke-Novakovski T, Pasloske KS (2008) Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res.* 69(11):1391-8.
- **Amengual M**, Flaherty D, Auckburally A, Bell AM, Scott EM, Pawson P (2013) An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg.* 40(2):115-23.
- **Anash OB**, Raekallio M, Vainio O (2000) Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Therap.* 23: 1–8.
- **Angel I, Langer SZ** (1988) Adrenergic induced hyperglycaemia in anesthetized rats: involvements of peripheral (alpha) 2-adrenoceptors. *Euro J Pharmacol.* 154: 191-196.
- **Antognini JF**, Barter L, Carstens E (2005) Overview movement as an index of anesthetic depth in humans and experimental animals. *Comp Med.* 55, 413–418.

- **Antognini JF, Carstens E** (1999) Isoflurane blunts electroencephalographic and thalamic-reticular responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*. 91, 1770–1779.
- **Antognini JF, Carstens E** (2002) In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth*. 89, 156–166.
- **Antognini JF, Carstens E, Buzin V** (1999) Isoflurane depresses motoneuron excitability by a direct spinal action: an F-wave study. *Anesth Analg*. 88, 681–685.
- **Antognini JF, Wang XW, Carstens E** (2000) Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun*. 24, 361–370.
- **Balik M, Pachtl J, Hendl J** (2002) Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med*. 28(8):1117-21.
- **Band DM, Linton RA, O'Brien TK et al.** (1997) The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man. *J Physiol*. 498: 225-229.
- **Bartram D, Diamond M, Tute A et al.** (1994) Use of medetomidine and butorphanol for sedation in dogs. *J Small Anim Pract*. 35, 495–498.
- **Beaulieu KE, Kerr CL, McDonnell WN** (2005) Evaluation of a lithium dilution cardiac output technique as a method for measurement of cardiac output in anesthetized cats. *Am J Vet Res*. 66:1639-1645.
- **Beaulieu KE, Kerr CL, McDonnell WN** (2009) Evaluation of transpulmonary thermodilution as a method to measure cardiac output in anesthetized cats. *Can J Vet Res*. 73, 1-6.
- **Becker K, Schmidt-Oechtering G** (1993) Medetomidine, levo-methadone and diazepam as premedication for lumbosacral epidural anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 20, 95–99.
- **Becker KE Jr, Tonnesen AS** (1978) Cardiovascular effects of plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. *Anesthesiology*. 49(3): 197-200.
- **Belda E, Laredo FG, Lucas X et al.** (2012) The effects of atracurium on bispectral index (BIS) values in dogs anaesthetized with isoflurane. *Vet J*. 192, 189–192.

- **Bell AM**, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D (2011) Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg.* 38(1):15-23.
- **Benson GJ**, Grubb TL, Neff-Davis C, et al. (2000) Perioperative stress response in the dog: Effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surg.* 29: 85–91.
- **Berger** (1931) Electroencephalogram of the man. *Archiv fuer Psychiatriae.* 34, 16-60.
- **Blancquaert JP**, Lefebvre RA, Willems JL. (1986) Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *Eur J Pharmacol.* 28: 143–150.
- **Blanck JJT, Lee LD** (1998) Fisiología cardiaca. En: *Anestesia*, 4ª edición. Sección II: Principios científicos. Fisiología y anestesia. pp: 603.
- **Bleijenberg EH**, van Oostrom H, Akkerdaas LC et al. (2011) Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 38, 536–543.
- **Bloom M**, Kearse L, Rosow C et al. (1995) Bispectral index measures EEG changes during response to stimulus. *Anesthesiology.* 83, A516 (Abstract).
- **Bloom M**, Greenwald S, Day R (1996) Analgesics decrease arousal response to stimulation as measured by changes in bispectral index (BIS). *Anesthesiology.* 85, 481 (Abstract).
- **Bloor BC**, Abdul-Rasool I, Temp J et al. (1989) The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilator drive in the dog. *Acta Vet Scand Suppl.* 85, 65–70.
- **Bloor BC**, Frankland M, Alper G et al. (1992) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 263, 690–697.
- **Borrallo JM, Martínez JL** (2004) Catéteres de gasto cardiaco. Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias. De la Quintana Gordon. Elsevier. pp: 199-207.
- **Bossert T**, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, Mohr FW (2006) Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery. *J Card Surg.* 21(3):292-5.

- **Boyle M**, Lawrence J, Belessis A, Murgu M, Shehabi Y (2007) Comparison of dynamic measurements of pulse contour with pulsed heat continuous cardiac output in postoperative cardiac surgical patients. *Aust Crit Care*. 20(1):27-32.
- **Brewster M**, Estes K, Bodor N (1989) Development of a non-surfactant formulation for alfaxalone through the use of chemically-modified cyclodextrins. *J Parenter Sci Technol*. 43, 262–265.
- **Brodbelt DC**, Pfeiffer DU, Young LE et al. (2008) Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 233, 1096–1104.
- **Bruhn J**, Bouillon TW, Shafer SL (2000) Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 92, 1485–1487.
- **Bufalari A**, Short CE, Giannoni C et al. (1996) Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha 2-adrenergic medications in a canine model. *Acta Vet Scand*. 37, 187-201.
- **Campagna JA**, Miller KW, Forman SA (2003) Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348, 2110–2124.
- **Campagnol D**, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER et al. (2007) Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 68, 1300–1307.
- **Campbell L**, Engbers FH, Kenny GNC (2001) Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia*. 3, 109–119.
- **Cardoso CG**, Marques DR, da Silva TH, de Mattos-Junior E (2014) Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 41(6):636-43.
- **Canfrán S**, Bustamante R, González P, Cediél R, Re M, de Segura IA (in press). Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. *Vet J*. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.01.015.

- **Chaaben K**, Marret E, Lamonerie L, Lembert N, Bonnet F (2004) Increase in bispectral index induced by antihyperalgesic dose of ketamine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 23(5):513-6.
- **Chatrian GE**, Bergamini L, Dondey L et al. (1974) A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 37:538-548.
- **Chernik DA**, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL (1990) Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam." *J Clin Psychopharmacol.* 10(4):244-51.
- **Chen HC**, Sinclair MD, Dyson DH et al. (2005) Comparison of arterial pressure waveform analysis with the lithium dilution technique to monitor cardiac output in anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 66, 1430-1436.
- **Child KJ**, Currie JP, Davis B et al. (1971) The pharmacological properties in animals of CT1341 – a new steroid anaesthetic agent. *Br J Anaesth.* 43, 2–13.
- **Chiu TH**, Chen MJ, Yang YR, Yang JJ, Tang FI (1995) "Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro". *Eur J Pharmacol.* 285: 261±268.
- **Clarke RS**, Dundee J, Garrett FT et al. (1975) Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth.* 47, 575-585.
- **Clarke KW, England GCW** (1989) Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract.* 30: 343–348.
- **Clarke KW**, Trim CM, Hall LW (2014) Principles of sedation, anticholinergic agents and principles of premedication. In: *Veterinary Anaesthesia (11th edn)*. Clarke KW, Trim CM, Hall LW (eds). Saunders Elsevier, Edinburgh, UK. pp. 79–100.
- **Codina J**, Yatani A, Grenet D, Brown AM, Bimnaumer L (1987) The alpha subunit of the GTP binding protein G_k opens atrial potassium channels. *Science.* 236: 442-445.
- **Combes A**, Trouillet JL, Mokhtari M, Baudot J (2002) Estimation of left ventricular systolic function by the cardiac function index. *Am J Respir Crit Care Med.* 165; A712.

- **Conde Ruiz C**, Del Carro AP, Rosset E, Guyot E, Maroiller L, Buff S & Portier K (in press) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg*.
- **Congdon JM**, Marquez M, Niyom S, Boscan P (2013) Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 40(5):464-71.
- **Cooper ES, Muir WW** (2007) Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs. *Crit Care Med*. 35, 1724-1729.
- **Corley KT**, Donaldson LL, Furr MO (2002) Comparison of lithium dilution and thermodilution cardiac output measurements in anaesthetised neonatal foals. *Equine Vet J*. 34, 598-601.
- **Cornick JL, Hartsfield SM** (1992) Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 200, 1952–1956.
- **Costa MG**, Della Rocca G, Chiarandini P et al. (2008) Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med*. 34, 257-263.
- **Cottrell GA**, Lambert JJ, Peters JA (1987) Modulation of GABAA receptor activity by alphaxalone. *Br J Pharmacol*. 90(3): 491–500.
- **Coughlan M**, Lee JG, Bosnjak ZJ et al. (1992) Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. *Anaesthesiology*. 77, 998–1006.
- **Dart CM** (1999) Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. *Aust Vet J*. 77, 720–721.
- **Della Rocca G**, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P (2002) Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*. 88(3):350-6.
- **Detsch O**, Schneider G, Kochs E, et al. (2000) Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth*. 84: 33–37.

- **Doebeli A**, Michel E, Bettschart R et al. (2013) Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology*. 80: 850–854.
- **Dodman NH** (1980) Complications of Saffan anaesthesia in cats. *Vet Rec*. 107, 481–483.
- **Doze V**, Chen BX, Maze M (1989) Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet Scand*. 85: 61–64.
- **Drenger B, Magora F** (1989) Urodynamic studies after intrathecal fentanyl and buprenorphine in the dog. *Anesth Analg*. 69: 348–353.
- **Drummond JC** (2000) Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall." *Anesthesiology*. 93(3): 876-82.
- **Dugdale A** (2010) Small animal sedation and premedication. In: *Veterinary Anaesthesia Principles to Practice*. Blackwell Publishing Ltd. United Kingdom. pp, 30-44.
- **Dundee JW, McMurray TJ** (1984) Clinical aspects of total intravenous anaesthesia: discussion paper. *J R Soc Med*. 77, 669–672.
- **Dyck JB, Shafer SL** (1993) Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharmacol Rev*. 1: 238-245.
- **Ebert B**, Andersen S, Krosgaard-Larsen P (1995) Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neuroscience Letters*. 187, 165–168.
- **Eger EI II** (1983) Monitoring the depth of anesthesia. In: *Monitoring in anesthesia 2nd* Ed. Saidman LJ, Smith NT (eds). John Wiley & Sons, New York.
- **Eger EI II** (1995) New drugs in anaesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 33, 61-80.
- **Eger EI II**, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 26, 756–763.
- **Ekman A**, Stålberg E, Sundman E, Eriksson LI, Brudin L, Sandin R (2007) The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 3, 688–695.

- **Escobar A**, Pypendop BH, Siao KT et al. (2012) Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 35, 163-168.
- **Ewing KK**, Mohammed HO, Scarlett J et al. (1993) Reduction of isoflurane anaesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am J Vet Res.* 54, 294–299.
- **Fakler U**, Pauli C, Balling G et al. (2007) Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133, 224-228.
- **Ferre PJ**, Pasloske K, Whittam T, Ranasinghe MG, Li Q, Lefebvre HP (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg.* 33(4):229-36.
- **Flacke W**, Flacke J, Bloor B et al. (1993) Effects of Dexmedetomidine on systemic and coronary haemodynamics in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 7, 41–49.
- **Flaishon R**, Windsor A, Sigl J, Sebel PS (1997) Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology.* 86: 613-9.
- **Flórez J** (1992) Fármacos analgésicos opioidáceos. In: *Farmacología Humana.* J. Flórez (Ed.). Masson-Salvat, Barcelona, España.
- **Forrester JS**, Ganz W, Diamond G et al. (1972) Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am Heart J.* 83: 306-311.
- **Friedman Z**, Berkenstadt H, Margalit N, et al. (2002) Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *Eur J Anaesthesiol.* 19(5):337–340.
- **Fujita Y**, Yamasaki T, Takaori M et al. (1993) Sevoflurane anaesthesia for onelung ventilation with PEEP to the dependent lung in sheep: effects on right ventricular function and oxygenation. *Can J Anaesth.* 40, 1195-1200.
- **Galloway DS**, Ko JC, Reaugh HF et al. (2004) Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 225, 700-704.

- **Gan TJ**, Glass PS, Windsor A et al. (1997) Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 87, 808–815.
- **Ganidagli S**, Cengiz M, Yanik M, Becerik C, Unal B (2005) The effect of music on preoperative sedation and the bispectral index. *Anesth Analg*. 101(1): 103-6.
- **Giguere S**, Bucki E, Adin DB, et al. (2005) Cardiac output measurement by partial carbon dioxide rebreathing, 2-dimensional echocardiography, and lithium-dilution method in anesthetized neonatal foals. *J Vet Intern Med*. 19(5):737–743.
- **Gilsanz F** (1989) Regulación del gato cardiaco y retorno venoso. Adaptación fisiológica. Efectos de la anestesia general. En: Actualizaciones en anestesia y reanimación II. Eds. Aguilera L, Alonso J, Arizaga A. Barcelona. Pp. 91-110.
- **Girard NM**, Leece EA, Cardwell J et al. (2010) The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 37, 1-6.
- **Glass PS**, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P (1997a) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 86(4): 836-47.
- **Glass PS**, Gan TJ, Howell S, et al. (1997b) Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth*. 9(6 Suppl): 18S–22S.
- **Gödje O**, Friedl R, Hannekum A (2001) Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients.” *Med Sci Monit*. 7(6):1344-50.
- **Gödje O**, Hoke K, Goetz AE et al. (2002) Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med*. 30, 52-58.
- **Gödje O**, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B (1998) Reproducibility of double-indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water and liver function. *Chest*. 113(4):1070-7.
- **Gómez-Villamandos RJ**, Palacios C, Benítez A, Granados MM, Domínguez JM, López I, Ruiz I, Aguilera E, Santisteban JM (2006) Dexmedetomidine or medetomidine

premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 29(3):157-63.

- **Goodwin WA**, Keates HL, Pearson M, Pasloske K (2013) Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration. *Equine Vet J.* 45(3): 315-9.
- **Gozalo-Marcilla M**, Hopster K, Gasthuys F et al. (2013b) Effects of a constant-rate infusion of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Equine Vet J.* 45, 204-208.
- **Gozalo-Marcilla M**, Steblaj B, Schauvliege S, Duchateau L, Gasthuys F (2013a) Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res Vet Sci.* 2013 95(3): 1186-94
- **Granados MM**, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento A, Funes FJ, Morgaz J, Navarrete R, Carrillo JM, Rubio M, Muñoz-Rascón P, Gómez de Segura IA, Gómez-Villamandos R (2012) Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *Vet Rec.* 4; 171(5): 125
- **Greene SA**, Benson GJ, Tranquilli WJ et al. (2002a) Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp Med.* 52, 424–428.
- **Greene SA**, Benson GJ, Tranquilli WJ et al. (2002b) Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: Comparison with sevoflurane. *Vet Anaesth Analg.* 29, 97–112.
- **Greene SA**, Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA (2004) Effects of isoflurane, atracurium, fentanyl and noxious stimulation on bispectral index in pigs. *Comp Med.* 54, 397–403.
- **Greene SA**, Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA (2003) Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane." *Am J Vet Res.* 64(3): 316-20.

- **Greif R**, Greenwald S, Schweitzer E et al. (2002) Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 94, 604–608.
- **Grignola JC**, Bia D, Ginés F, Armentano RL (2003) Hipertensión pulmonar aguda: función protectora de la activación del músculo liso vascular. *Revista Española de Cardiología* 56: 1077 -1084.
- **Grimm KA**, Tranquilli WJ, Gross DR, et al. (2005) Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res.* 66: 1222–1226.
- **Grimm KA**, Tranquilli WJ, Thurmon JC et al. (2000) Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. *Am J Vet Res.* 61, 42–47.
- **Guedel AE** (1937) *Inhalational Anesthesia: A Fundamental Guide.* MacMillan, USA.
- **Guedes AG**, Papich MG, Rude EP, et al. (2007) Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 30: 516–522.
- **Guerrero PNH** (2003) Influence of bispectral index monitoring on the anesthesia management in dogs anesthetized by sevoflurane, MSc thesis. Sao Paulo.
- **Guignard B**, Menigaux C, Dupont X et al. (2000) The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 90, 161–167.
- **Guo TZ**, Tinklenberg J, Olikier R, Maze M (1991) Central alpha-1 adrenoreceptor stimulation functionally antagonizes the hypnotic response to dexmedetomidine, and alpha-2 adrenoreceptor agonist. *Anesthesiology.* 71: 75–79.
- **Guyton AC, Hall JE** (2001) *Tratado de fisiología médica.* 10ª edición. McGraw-Hill/ Interamericana de España. Aravaca. Madrid.
- **Haga HA**, Tevik A, Moerch H (1999) Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane in the pig. *J Vet Anaesth.* 26, 3–7.
- **Haga HA, Dolvik NI** (2002) Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses. *Am J Vet Res.* 63, 438–442.

- **Hall LW**, Clarke KW, Trim CM (2001) Principles of sedation, analgesia and premedication. In: *Veterinary Anaesthesia* (10th edn). WB Saunders, London, UK. pp. 75–112.
- **Hall JE**, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ (2000) Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 90, 699–705.
- **Hallowell GD, Corley KT** (2005) Use of lithium dilution and pulse contour analysis cardiac output determination in anaesthetized horses: a clinical evaluation. *Vet Anaesth Analg.* 32, 201-211.
- **Halvorsen PS**, Espinoza A, Lundblad R, Cvancarova M, Hol PK, Fosse E, Tønnessen TI (2006) Agreement between PiCCO pulse-contour analysis, pulmonary artery thermodilution and transthoracic thermodilution during off-pump coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 50(9):1050-7.
- **Hamilton TT**, Huber LM, Jessen ME (2002) PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 74(4):S1408-12.
- **Hans P**, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V (2005) Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia". *Br J Anaesth.* 94(3): 336-40.
- **Harvey RC**, Sims MH, Greene SA (1996) Neurologic disease. In: *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia* (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 775–785.
- **Haskins SC** (1996) Monitoring the anesthetized patient. In: *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia* (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 409–424.
- **Haskins S**, Pascoe PJ, Ilkiw JE, Fudge J, Hopper K, Aldrich J. (2005) Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine* 55, 156–161.
- **Haskins SC**, Patz JD, Farver TB (1986) Xylazine and xylazine ketamine in dogs. *Am J Vet Res.* 47: 636–641.
- **Heavner JE** (1983) Veterinary anesthesia update. *J Am Vet Med Assoc.* 182: 30.

- **Heier T, Steen PA** (1996) Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand.* 40(9): 1087–100.
- **Hellebrekers LJ**, van den Brom WE, Mol JA (1989) Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 248, 329–333.
- **Hena-Guerrero PN**, McMurphy R, Kukanich B et al. (2009) Effect of morphine on the bispectral index during isoflurane anesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 36, 133–143.
- **Herbert GL**, Bowlt KL, Ford-Fennah V, Covey-Crump GL, Murrell JC (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg.* 40(2): 124-33.
- **Hescheler J**, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G (1987) The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature.* 325:445-447.
- **Hieble J, Ruffolo R** (1995) Possible structural and functional relationships between imidazoline receptors and alpha 2-adrenoreceptors. *Ann N Y Acad Sci.* 763, 8–21.
- **Hofer CK**, Zollinger A, Büchi S et al. (2003) Patient wellbeing after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth.* 91, 631–637.
- **Hogskilde S**, Wagner J, Carl P et al. (1987) Anaesthetic properties of pregnanolone emulsion. A comparison with alphaxolone/alphadolone, propofol, thiopentone and midazolam in a rat model. *Anaesthesia.* 42, 1045-1050
- **Hokfelt B**, Hedeland H, Hansson BG (1975) The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodynamics.* 213: 307-321.
- **Holcomb HH**, Lahti AC, Medoff DR et al. (2001) Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂ 15O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology* 25: 165–172.
- **Honkavaara JM**, Restitutti F, Raekallio MR et al. (2011) The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha(2) -adrenergic receptor antagonist, on the

cardiopulmonary effects of intravenous Dexmedetomidine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 34, 332–337.

- **Horiuchi T**, Kawaguchi M, Kurita N, Inoue S, Furuya H (2007) The validity of bispectral index values from a dislocated sensor: a comparison with values from a sensor located in the commercially recommended position.” *Anesth Analg.* 104(4):857-859.
- **Housmans P** (1990) Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anaesthesiology.* 73, 919–922.
- **Ibrahim AE**, Taraday JK, Kharasch ED (2001) Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology.* 95, 1151–1159.
- **Ilkiw JE**, Pascoe PJ, Haskins SC, et al. (1994) The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res.* 58: 248–253.
- **Iselin-Chaves IA**, Flaishon R, Sebel PS et al. (1998) The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral Index. *Anesth Analg.* 87, 949–955.
- **Ishiyama T**, Dohi I, Iida H, et al. (1995) Mechanisms of dexmedetomidine induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg.* 81: 1208–1215.
- **Jaakola ML**, Ali-Melkkila J, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M (1992) Dexmedetomidine reduces intraocular pressure intubation responses and anesthetic requirements in patients undergoing ophtalmic surgery. *Br J Anesth.* 68: 570-575.
- **Jaakola ML**, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H (1991) The analgesic action of dexmedetomidine – a novel alpha 2-adrenoceptor agonist-in healthy volunteers. *Pain.* 46, 281–285
- **Jansen JR, Versprille A** (1986) Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 12(2):71-9.

- **Jedruch J**, Gajewski Z, Ratajska-Michalczak K (1989) Uterine motor responses to an α 2-adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in the bitches during the end of gestation and the post-partum period. *Acta Vet Scand.* 85: 129–134.
- **Jessop J, Jones JG** (1992) Evaluation of the actions of general anaesthetics in the human brain. *Gen Pharmacol.* 23(6): 927-35.
- **Jiménez CP**, Mathis A, Mora SS, Brodbelt D, Alibhai H (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg.* 39(2): 151-9.
- **Johansen JW** (2006) Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 20(1): 81-99.
- **Johansen JW**, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 93, 1336–1344.
- **Johansson A, Chew M** (2007) Reliability of continuous pulse contour cardiac output measurement during hemodynamic instability. *J Clin Monit Comput.* 21, 237-242.
- **Jonas MM, Hett DA** (2004) Monitorización mínimamente invasiva del gasto cardíaco. Monitorización en Anestesia, Cuidados Críticos y Medicina de Urgencias. De la Quintana Gordon, Elsevier, Madrid, Spain. pp. 208-216.
- **Jopling M**, Cork R, Greenwald S (1996) Changes in the bispectral index (BIS) in the presence of surgical stimulation reflect the level of analgesia. *Anesthesiology* 85, A478 (Abstract).
- **Jover JL**, Soro M, Belda FJ, Aguilar G, Caro P, Ferrandis R (2005) Measurement of cardiac output after cardiac surgery: validation of a partial carbon dioxide rebreathing (NICO) system in comparison with continuous thermodilution with a pulmonary artery catheter. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 52(5):256-62.
- **Kadota LT** (1985) Theory and application of thermodilution cardiac output measurement: a review. *Heart Lung.* 14(6):605-16.
- **Kästner S** (2007) Intravenous anaesthetics . In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia.* pg 133-149. Second Edition. Edited by: Chris

Seymour and Tanya Duke-Novakovski. British Small Animal Veterinary Association.

- **Katoh T**, Suzuki A, Ikeda K (1998) Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 88, 642–650.
- **Katzenelson R**, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E (2004) Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*. 32(7):1550-4.
- **Katzung BG** (2004) *Basic and Clinical Pharmacology*, 9th edn. New York: McGraw Hill.
- **Kearse LA Jr**, Manberg P, DeBros F (1994) Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 90, 194–200.
- **Keates H, Whittem T** (2012) Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Res Vet Sci*. 93(2): 904-6.
- **Keegan RD**, Greene SA, Bagley RS, et al. (1995) Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 56: 193–198.
- **Kelley S** (2003) *A clinician's guide to the bispectral index*. Aspect Medical Systems, USA.
- **Kelley S** (2012) (2nd Edn) *Monitoring Consciousness. Using the Bispectral Index™ (BIS™) During Anesthesia*. Covidien, USA.
- **Kennedy MJ**, Smith LJ (2015) A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg*. 42(4):350-9.
- **Kerr C** (2007) Pain Management I: systemic analgesics. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (2nd edn). Seymour C, Duke-Novakovski (Eds). BSAVA, Gloucester, UK. pp. 89-103.
- **Khan Z**, Ferguson C, Jones R (1999) Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia*. 54, 146–165.

- **Kissin I** (1993) General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 76, 215–218.
- **Koitaishi T**, Johansen JW, Sebel PS (2002) Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Analg.* 94, 1530–1533.
- **Kojima K**, Nishimura R, Mutoh T et al. (2002) Effects of medetomidine, acepromazine-butorphanol, and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. *Am J Vet Res.* 63, 1671-1679.
- **Kubitzi JC**, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA (2007) Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *Br J Anaesth.* 98(5):591-7.
- **KuKanich B**, Wiese AJ (2015) Opioids. In: Lumb and Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (15th Edn) Wiley Blackwell, Iowa, USA. pp. 207–226.
- **Kumar A**, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE (2004) Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 32(3):691-9.
- **Kurita T**, Doi M, Katoh T et al. (2001) Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 95, 364–370.
- **Kuusela E**, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mo"lisa" S & Vainio O (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 23, 15–20.
- **Kuusela E**, Raekallio M, Vaisanen M et al. (2001a) Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res.* 62, 1073–1080.
- **Kuusela E**, Vainio O, Kaistinen A et al. (2001b) Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res.* 62, 616–621.

- **Kuusela E**, Vainio O, Short CE et al. (2003) A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 26, 199–204.
- **Lammintausta R** (1991) The alpha-2 adrenergic drugs in veterinary anaesthesia. 4th Proc Int Cong Vet Anaes. 3–8.
- **Lamont LA**, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ (2004) Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats". *Am J Vet Res.* 65(1): 93-8.
- **Lamont LA**, **Mathews KA** (2007) Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Vol. Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp. 241-271.
- **Lange HW**, Galliani CA, Edwards JE (1983) Local complications associated with indwelling Swan-Ganz catheters: autopsy study of 36 cases. *Am J Cardiol.* 52(8):1108-11.
- **Langer S** (1981) Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev.* 32, 337–362.
- **Lascelles BDX** (2000) Clinical pharmacology of analgesic agents. In *Animal Pain: A Practice-Oriented Approach to an Effective Pain Control in Animals*. 1st edn. ed. Hellebrekers, L.J., pp. 85–116. Blackwell Publishing, Oxford.
- **Lawrence CJ**, Prinzen FW, de Lange S (1996) The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesth Analg.* 83, 1160–1165.
- **LeBlanc MM**, Hubbell JAE, Smith HC (1984) The effect of xylazine hydrochloride on intrauterine pressure in the cow. *Theriogenology.* 21: 681–690.
- **Lee J**, Suh S, Choi R, Hyun C (2016) Cardiorespiratory and anesthetic effects produced by the combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone administered intramuscularly in Beagle dogs. *J Vet Med Sci.* 77(12): 1677-80.
- **Lee HK**, **Wang SC** (1975) Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 192: 415–431.

- **Lefrant JY**, Benbabaali M, Ripart J, Aya AG, Sassi G, Dauzat M, de La Coussaye JE, Eledjam JJ (2000) CO assessment by suprasternal Doppler in critically ill patients: comparison with thermodilution. *Intensive Care Med.* 26(6):693-7.
- **Lemke K**, Tranquilli W, Thurmon J et al. (1992) Haemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in xylazine-isoflurane-anaesthetized dogs. *Vet Surg.* 22, 163–169.
- **Lemson J**, de Boode WP, Hopman JC et al. (2008) Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatr Crit Care Med.* 9, 313-319.
- **Leppänen MK**, McKusick BC, Granholm MM et al. (2006) Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. *J Small Anim Pract.* 47, 663–669.
- **Lerche P, Muir WW** (2004) Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. *Am J Vet Res.* 65, 720–724.
- **Lin GY**, Robben JH, Murrell JC, Aspegrén J, McKusick BC, Hellebrekers LJ (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 35(2): 141-53.
- **Linton RA**, Band DM, Haire KM (1993) A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth.* 71, 262-266.
- **Linton RA**, Jonas MM, Tibby SM et al. (2000a) Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 26, 1507-1511.
- **Linton RA**, Young LE, Marlin DJ, et al. (2000b) Cardiac output measured by lithium dilution, thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses. *Am J Vet Res.* 61(7):731–737.
- **Lundy J** (1926) Balanced anesthesia. *Minn Med* 9, 399.
- **Lysakowski C**, Dumont L, Pellegrini F et al. (2001) Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 86, 523– 527.

- **Maddern K**, Adams VJ, Hill NA, Leece EA (2010) Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 37(1): 7-13.
- **Maiante AA**, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE (2009) Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 32(4):317-28.
- **Malinovsky JM**, Le Normand L, Lepage JY, et al. (1998) The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anesth Analg.* 87: 456–461.
- **Maney JK**, Shepard MK, Braun C, Cremer J, Hofmeister EH (2013) A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 40(3): 237-44.
- **Mantz J**. Dexmedetomidine. *Drugs today* 1999; 35: 151-157.
- **Manyam SC**, Gupta DK, Johnson KB et al. (2007) When is a bispectral index of 60 too low? *Anesthesiology.* 106, 472–483.
- **March PA, Muir WW 3rd** (2003) The bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res.* 64, 1534–1541.
- **March PA, Muir WW** (2005) Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 32, 241–255.
- **Marino PL**. *Medicina crítica y terapia intensiva*. Madrid, Editorial Medica Panamericana SA, 1993.
- **Martín-Cancho MF**, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Ezquerra LJ, Carrasco MS, Usón-Gargallo J (2003) Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs." *Am J Vet Res.* 64(7): 866-73.
- **Martín Vivas A**, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M et al. (2008) Monitorización hemodinámica: sistema PiCCO®. *Enferm Intensiva.* 19 (3): 132-40.
- **Mashour GA** (2006) Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth. *Semin Anesth.* 25, 205–210.

- **Mason DT**, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J (1971) Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure isovolumic systole. *Circulation*. 44:47-58.
- **Mateu Campos ML**, Ferrándiz Sellés A, Gruartmoner de Vera G et al. (2012) Técnicas disponibles de monitorización hemodinámica. Ventajas y limitaciones. *Med Intensiva*. 36 (6): 434-444.
- **Mathews L, Singh RK** (2008) Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth*. 11, 56-68.
- **de Mattos-Junior E**, Ito KC, Conti-Patara A et al. (2011) Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Vet Anaesth Analg*. 38, 475–483.
- **Maugeri S**, Ferre JP, Intorre L, Soldani G (1994) Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 17: 148–154.
- **Mayer J, Suttner S** (2009) Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 22:804-8.
- **Maze M**, Birch B, Vickery RG (1987) Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology* 1987; 67: 868-869.
- **Maze M, Regan JW** (1991) Role of signal transduction in anesthetic action of alfa2adrenergic agonist. *Ann NY Acad Sci*. 625: 409-422.
- **McNeel SV, Hsu WH** (1984) Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs: reversal by yohimbine and potentiation by doxapram. *J Am Vet Med Assoc*. 185: 878–881.
- **Mermel LA, Maki DG** (1994) Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 149(4 Pt 1):1020-36.
- **Messner M**, Beese U, Romstöck MD, Tschaiakowsky MD (2003) The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg*. 97, 488–491.
- **Metcalfe S**, Hulands-Nave A, Bell M, Kidd C, Pasloske K, O'Hagan B, Perkins N, Whittem T (2014) Multicentre, randomised clinical trial evaluating the efficacy

and safety of alfaxalone administered to bitches for induction of anaesthesia prior to caesarean section. *Aust Vet J.* 92(9): 333-8.

- **Moll X**, Santos L, García F, Andaluz A (2013) The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of a constant rate infusion of alfaxalone-HPCD in sheep. *Vet J.* 196(2): 209-12
- **Monnet X**, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL (2007) Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 33:448-53.
- **Monteiro ER**, Figueroa CD, Choma JC, Campagnol D, Bettini CM (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 35(6):519-27.
- **Monteiro ER**, Junior AR, Assis HM, Campagnol D, Quitzan JG (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 36(1):25-33.
- **Monteiro ER**, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D, et al. (2010) Effects of remifentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res.* 71: 150–156.
- **Morgaz J**, Granados MM, Domínguez JM et al. (2009) Relationship of bispectral index to hemodynamic variables and alveolar concentration multiples of sevoflurane in puppies. *Res Vet Sci.* 86, 508–513.
- **Morgaz J**, Granados MD, Munoz-Rascon P et al. (2014) Comparison of thermodilution, lithium dilution, and pulse contour analysis for the measurement of cardiac output in 3 different hemodynamic states in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 24 (5): 562-70.
- **Morioka N**, Ozaki M, Matsukawa T et al. (1997) Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology.* 87, A502 (Abstract).
- **Morris D**, Mulvihill D, Lew WY (1987) Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block. *Arch Intern Med.* 147(11):2005-10.

- **Muir WW** (2002) Drugs used to treat pain. In: Handbook of Veterinary Pain Management (2nd edn). Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St Louis, USA. pp. 142–163.
- **Muir WW**, Lerche P, Wiese AJ et al. (2004) Anesthetic and Cardiorespiratory Effects of the Steroid Anesthetic Alfaxan-CD RTU in Dogs. Am Coll Vet Intern Med, 22nd Annual Forum, Minneapolis, MN, pp. 832.
- **Muir W**, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. Vet Anaesth Analg. 35(6): 451-62
- **Muir W**, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T (2009) The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. Vet Anaesth Analg. 36(1): 42-54.
- **Muir WW III**, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. Am J Vet Res. 64, 1155–1160.
- **Muldoon SM**, Freas W, Mahla ME, et al. (1987) Plasma histamine and catecholamine levels during hypotension induced by morphine and compound 48/80. J Cardiovasc Pharmacol. 9: 578–583.
- **Murrell JC, Hellebrekers LJ** (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. Vet Anaesth Analg. 32(3): 117-27.
- **Navarrete-Calvo R**, Gómez-Villamandos RJ, Morgaz J, Manuel Domínguez J, Fernández-Sarmiento A, Muñoz-Rascón P, López Villalba I, Del Mar Granados M (2014) Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits. Vet Rec. 25; 174(4):95.
- **Nelson LD, Anderson HB** (1985) Patient selection for iced versus room temperature injectate for thermodilution cardiac output determinations. Crit Care Med. 13(3):182-4.
- **Ndawana PS**, Dziki BT, Zeiler G, Dziki LN (2015) Determination of the minimum infusion rate (MIR) of alfaxalone required to prevent purposeful movement of

the extremities in response to a standardised noxious stimulus in goats. *Vet Anaesth Analg.* 42(1): 65-71

- **O'Hagan B**, Pasloske K, McKinnon C, Perkins N, Whitem T (2012) Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in dogs less than 12 weeks of age. *Aust Vet J.* 90(9):346-50
- **Olofsen E**, Sleight JW, Dahan A (2002) The influence of remifentanyl on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology.* 96, 555–564.
- **Orme RM**, Pigott DW, Mihm FG (2004) Measurement of cardiac output by transpulmonary arterial thermodilution using a long radial artery catheter. A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution. *Anaesthesia.* 59(6):590–594.
- **Osmote K**, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I (1991) Interactions between opiate subtype and alpha2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology.* 74: 737–743.
- **Ossipov M**, Harris S, Lloyd P et al. (1990) Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology.* 73, 1227–1235.
- **Ossipov MH**, Lai J, King T, Vanderah TW, Malan TP, Hruby VJ, Porreca F (2004) Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *J Neurobiol.* 61(1): 126-48.
- **Ossipov MH**, Suarez LJ, Spalding TC (1989) Antinociceptive interactions between alpha2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rats. *Anesth Analg.* 68: 194–200.
- **Pandin P**, Van Cutsem N, Tuna T, D'hollander A (2006) Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 97(5): 676-80.
- **Pascoe PJ** (2000) Opioid analgesics. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 30, 757–772.
- **Pascoe PJ** (2015) The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 42(4):360-8

- **Pascoe PJ**, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 33(2): 97-103.
- **Pasloske K**, Gazzard B, Perkins N et al. (2005) A Multicentre Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Alfaxan₂-CD RTU Administered to Dogs for Induction and Maintenance of Anaesthesia. 48th Annual British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham, UK, pp. 556.
- **Pasloske K**, Sauer B, Perkins N, Whittem T (2009) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J Vet Pharmacol Ther.* 32(5): 510-3.
- **Pearl RG**, Rosenthal MH, Nielson L, Ashton JP, Brown BW Jr (1986) Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. *Anesthesiology.* 64(6):798-801.
- **Pernia A**, Calderón E, Torres LM (2001) Fisiología cardiovascular. En: Tratado de anestesia y reanimación. Eds. Torres LM. Madrid, España. Pp: 355-382.
- **Perrino AC Jr**, Harris SN, Luther MA (1998) Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology.* 89(2):350-7.
- **Piehl MD**, Manning JE, McCurdy SL, et al. (2008) Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 36(4):1189–1195.
- **Pinelas R**, Alibhai HI, Mathis A, Jimenez Lozano A, Brodbelt DC (2014) Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone--a clinical trial. *Vet Anaesth Analg.* 41(4): 378-85.
- **Pocock G, Richards C** (2005) Fisiología humana. La base de la medicina. Editorial Masson, Elsevier España Sa. Madrid, España.
- **Pomfrett CJD** (1999) Heart rate validation, BIS and “depth of anesthesia”. *Br J Anaesth.* 82, 559–662.

- **Potter EK**, Parker P, Caine AC, Lumbers ER (1985) Potentiation of cardiac vagal action by cold. *Clin Sci (Lond)*. 68(2):165-9.
- **Preisman S**, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A (1997) New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*. 23(6):651-7.
- **Prys-Roberts C** (1987) Anaesthesia: a practical or impossible construct? *Br J Anaesth*. 59, 1341-5
- **Puighibet Z**, Costa-Farre C, Santos L, Canfran S, Gomez de Segura IA (2015) The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 42, 590–596.
- **Puumala T**, Riekkinen P, Sirvo J (1997) Modulation of vigilance and behavioural activation by alpha-1 adrenoreceptors in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 56: 705–712.
- **Pypendop B, Verstegen JP** (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg*. 27: 612–622.
- **Quasha AL**, Eger EI II, Tinker JH (1980) Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*. 53, 315–334.
- **Rampil IJ** (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*. 80, 606–610.
- **Rampil IJ** (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 89, 980–1002.
- **Rampil IJ** (2001) Monitoring depth of anesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 14, 649–653.
- **Rampil IJ, King BS** (1996) Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology*. 85, 129–134.
- **Rasmussen NJ**, Rosendal T, Overgaard J (1978) Althesin in neurosurgical patients: effects on cerebral hemodynamics and metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand*. 22(3): 257–269.
- **Raszplewicz J**, Macfarlane P, West E (2013) Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with

butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Vet Anaesth Analg* 40, 584–589.

- **Reid LA**, Nolan PL, Wolf JA, Keil LC (1979) Suppression of vasopressin secretion by clonidine: effect of α -adrenoceptor antagonists. *Endocrinology*. 104: 1403–1406.
- **Reves JG**, Mark J, Slaughter T (2000) Cardiovascular Monitoring. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*, Vol. Churchill Livingstone, Philadelphia ; Edinburgh. pp. 1131-1202.
- **Rhodes A, Sunderland R** (2005) Arterial pulse power analysis. The LiDCo™ plus system. Michael R. Pinsky, Didier Payen. *Functional hemodynamic monitoring*. Ed. Springer. pp: 183-192.
- **Robertson SA**, Wegner K, Lascelles BD (2009) Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *J Feline Med Surg*. 11: 76–81.
- **Roewer N, Thiel H** (2003) *Atlas de anestesiología*. Editorial Elsevier. Madrid, España.
- **Rödig G**, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbahn J (1999) Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia*. 82: 525–30.
- **Rodríguez JM**, Muñoz-Rascón P, Navarrete-Calvo R, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez Pérez JM, Fernández Sarmiento JA, Quirós Carmona S, Granados Machuca MM (2012) Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alphaxalone or etomidate in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 39(4): 357-65.
- **Roger T, Ruckebusch Y** (1987) Colonic α 2-adrenoceptor-mediated responses in the body. *J Vet Pharmacol Ther*. 10: 310–318.
- **Roizen MF**, Horrigan RW, Frazer BM (1981) Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC BAR. *Anesthesiology*. 54, 390–398.
- **Roman RJ**, Cowley AW, Lechene C (1979) Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 211: 385–393.
- **Rosow C, Manberg PJ** (2001) Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America*. 19, 947–966.

- **Runciman WB**, Ilsley AH, Roberts JG (1981) An evaluation of thermodilution cardiac output measurement using the Swan-Ganz catheter. *Anaesth Intensive Care*. 9(3):208-20.
- **Ruwart MJ**, Klepper MS, Rush BD (1980) Clonidine delays small intestinal transit in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 212: 487–490.
- **Saboya-Sánchez S**, Martín Vivas A, Silva Obregón JA, Romera Ortega MA, Chamorro Jambrina C, La Torre Marco I, Camarero Jorge E (2009) Monitorización de la sedación profunda. *El monitor BIS®. Enferm Intensiva*. 20(4):159-166.
- **Sakai T**, Singh WD, Kudo T et al. (1999) The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesth Scand*. 43, 212–216.
- **Sakka SG**, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*. 14: 78-83.
- **Sakka SG, Meier-Hellmann** (2000) Evaluation of cardiac output and cardiac preload. In: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Eds. JL Vincent, Springer Verlag. Pp. 671-679.
- **Sakka SG**, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A (2000) Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 26(2):180-7.
- **Salmenperä MT**, Szlam F, Hug CCJ (1994) Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. *Anesthesiology*. 80, 837–846.
- **Salonen JS**, Vuorilehto L, Vainio O, Anttila M (1995) Atipamezole increases medetomidine clearance in the dog: an agonist-antagonist interaction. *J Vet Pharmacol Ther*. 18, 328-332.
- **Sandham JD**, Hull RD, Brant RF, et al. (2003) A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 348(1):5–14.
- **Savalo JM** (1989) Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl*. 85: 39–47.

- **Sawn HJC**, Ganz W, Forrester JS et al. (1970) Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 283: 447-51.
- **Scheinin H**, Virtanen A, MacDonald E, Lammintausta A, Schenin M (1989) Medetomidine — a novel α_2 -adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13: 635–651.
- **Schmeling WT**, Ganjoo P, Staunton M et al. (1999) Pretreatment with dexmedetomidine: altered indices of anesthetic depth for halothane in the neuraxis of cats. *Anesth Analg.* 88, 625–632.
- **Schnell M**, Weiss C, Heit M et al. (2004) Margin of Safety of the Anesthetic Alfaxan_{CD} RTU Dogs at 0, 1, 3 and 5X the Intravenous Dose of 2 mg/kg. *Am Coll Vet Intern Med, 22nd Annual Forum, Minneapolis, MN*, pp. 849.
- **Schurig JE**, Florczyk AP, Rose WC, et al. (1982) Antiemetic activity of butorphanol against cisplatin-induced emesis in ferrets and dogs. *Cancer Treat Rep.* 66: 1831–1835.
- **Schuster DP** (2007) The search for «objective» criteria of ARDS. *Intensive Care Med.* 33:400-2.
- **Schwarz A**, Kalchofner K, Palm J, Picek S, Hartnack S, Bettschart-Wolfensberger R (2014) Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 41(5): 480-90.
- **Sebel PS**, Lang E, Rampil IJ, et al. (1997) A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg.* 84, 891–899.
- **Shih AC**, Giguere S, Sanchez LC, et al. (2009) Determination of cardiac output in anesthetized neonatal foals by use of two pulse wave analysis methods. *Am J Vet Res.* 70(3):334–339.
- **Shih A**, Maisenbacher HW, Bandt C, Ricco C, Bailey J, Rivera J, Estrada A (2011) Assessment of cardiac output measurement in dogs by transpulmonary pulse contour analysis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21(4):321-7.

- **Siegrwart R**, Jurd R, Rudolph U (2002) Molecular determinants for the action of general anesthetics at recombinant alpha(2)beta(3)gamma(2)gamma-aminobutyric acid(A) receptors. *J Neurochem.* 80, 140–148.
- **Sigl JC, Chamoun NG** (1994) An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit.* 10, 393–404.
- **Silva Fdo C**, Hatschbach E, Carvalho YK et al. (2010) Hemodynamics and bispectral index (BIS) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovariohysterectomy. *Acta Cir Bras.* 25, 181–189.
- **Sinclair MD** (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J.* 44, 885-897.
- **Singh H**, Sakai T, Matsuki A (1999) Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol.* 16(9): 610-4.
- **Smart FW, Husserl FE** (1990) Complications of flow-directed balloon-tipped catheters. *Chest.* 97(1):227-8.
- **Smith LJ**, Yu JKA, Bjorling DE et al. (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 218, 1101–1105.
- **Soldani G**, Del Tacca M, Bernardini C, Martinottie E, Impicciatore M (1984) Evidence for two opposite effects of clonidine on gastric acid secretion in the dog. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 327: 139–142.
- **Sprung CL**, Jacobs LJ, Caralis PV, Karpf M (1981) Ventricular arrhythmias during Swan-Ganz catheterization of the critically ill. *Chest.* 79(4):413-5.
- **Stanley TH**, Liu WS, Webster LR, Johansen RK (1980) Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal.* 27, 53–57.
- **Stanski DR** (1998) Monitorización de la profundidad de la anestesia. 1 ed. Harcourt Brace de España.

- **Stanski DR** (2000) Monitoring depth of anesthesia. In: Anesthesia (5th edn, Vol. 1). Miller RD (ed.). Churchill Livingstone, New York, NY, pp. 1087–1116.
- **Starling EH** (1978) The linacre lecture on the law of the heart. London: Longmans Grenn & Co.
- **Steffey EP**, Eisele JH, Baggot JD et al. (1993) Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. *Anesth Analg.* 77, 346–351.
- **Stenberg D** (1989) Physiological role of alpha2-adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet Scand.* 85: 21–28.
- **Stokes DN, Hutton P** (1991) Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg.* 72, 578–583.
- **Strachan FA**, Mansel JC, Clutton RE (2008) A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. *J Small Anim Pract.* 49: 186–190.
- **Struys MM**, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP (2002) Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: A comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology.* 96:803-816.
- **Suarez MA**, Dzikiti BT, Stegmann FG, Hartman M (2012) Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 39(3): 236-44.
- **Suzuki M**, Edmonds HL, Tsueda K et al. (1998) Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit.* 14, 373.
- **Tajiri J**, Katsuya H, Okamoto K, Urata K, Sato T (1984) The effects of the respiratory cycle by mechanical ventilation on cardiac output measured using the thermodilution method. *Jpn Circ J.* 48(4):328-30.
- **Takamatsu I**, Ozaki M, Kazama T (2006) Entropy indices vs. the bispectral index™ for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 96, 620–626.

- **Tamura J**, Ishizuka T, Fukui S, Oyama N, Kawase K, Miyoshi K, Sano T, Pasloske K, Yamashita K (2015) The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J Vet Med Sci.* 77(3): 289-96.
- **Thurmon JC**, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds) (1996) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia.* (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- **Thurmon JC**, Tranquilli WJ, John-Benson G (2003) *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales.* Masson, Editorial Elsevier España, Barcelona.
- **Tibirica E**, Feldman J, Mermet C et al. (1991) An imidazoline specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine. A study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther.* 256, 606–613.
- **Todd MM**, Weeks JB, Warner DS (1993) A focal cryogenic brain lesion does not reduce the minimum alveolar concentration for halothane in rats. *Anesthesiology.* 79(1): 139-43.
- **Torrijos J** (2006) Medición invasiva del gasto cardiaco en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Enferm Cardiol.* 38:30-35.
- **Tranquilli WJ**, Thurmon JC, Grim KA et al. (2007) *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia.* Blackwell, Oxford.
- **Tsutsui M**, Mori T, Aramaki Y, Fukuda I, Kazama T (2004) A comparison of two methods for continuous cardiac output measurement: PulseCO VS CCO. *Masui.* 53(8):929-33.
- **Uilenreef JJ**, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg.* 35(1): 1-12.
- **Unnerstall JR**, Kopajtic TA, Kuhar MJ (1984) Distribution of α_2 -agonist binding sites in the rat and human CNS: Analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agonists. *Brain Res Rev.* 7: 69–101.
- **Vainio O, Palmu L** (1989) Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand.* 30:401–408.

- **Vaisanen M**, Raekallio M, Kuusela E, et al. (2002) Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *Am J Vet Res.* 63: 969–975.
- **Valverde A**, Cantwell S, Hernández J et al. (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 31, 40–45.
- **Valverde A**, Dyson DH, McDonell WN (1989) Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth.* 36: 629–632.
- **Valverde A**, Giguère S, Morey TE, et al. (2007) Comparison of noninvasive cardiac output measured by use of partial carbon dioxide rebreathing or the lithium dilution method in anesthetized foals. *Am J Vet Res.* 68(2):141–147.
- **van Oostrom H**, Doornenbal A, Schot A, Stienen PJ, Hellebrekers LJ (2011) Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *Vet J.* 190(3): 338-44
- **Vernon JM**, Lang E, Sebel PS, Manberg P (1995) Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg.* 80(4): 780-5.
- **Vickery & Maze** (1989) Action of the stereoisomers of medetomidine in halothane anaesthetized dogs. *Acta Vet Scand.* 85, 71–76.
- **Villela NR, Nascimento Junior P** (2003) [Dexmedetomidine in anesthesiology.]. *Rev Bras Anesthesiol.* 53, 97-113.
- **Virtanen R** (1986) Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoreceptor agonists in the brain. *Acta Vet Scand.* 82: 35–46.
- **Vivien B**, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B (2003) Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology.* 99(1):9-17.
- **Vuyk J, Mertens M** (2003) Bispectral index scale (BIS) monitoring and intravenous anaesthesia. In: Vuyk J, Schraag S, eds. *Advances in Modelling and Clinical Applications of Intravenous Anaesthesia.* New York: Kluwer Academic/Plenum. pp: 95-104.

- **Wagner AE** (2002) Opioids. In: *Veterinary Pain Management* (1st edn). Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St. Louis, MO, USA. pp. 164–183.
- **Wagner AE** (2009) Opioids. In: *Handbook of Veterinary Pain Management* (2nd edn). Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St. Louis, MO, USA. pp. 163-182.
- **Wesseling KH**, Jansen JRC, Settels JJ, Schreuder JJ (1993) Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology* 74: 2566–73.
- **de Wilde RB**, Breukers RB, van den Berg PC, et al. (2006) Monitoring cardiac output using the femoral and radial arterial pressure waveform. *Anaesthesia*. 61(8):743–746.
- **White PF** (1989) Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusion. *Anesth Analg*. 68, 161–171.
- **Whittem T**, Pasloske KS, Heit MC, Ranasinghe MG (2008) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther*. 31(6):571-9.
- **Wunsch LA**, Schmidt BK, Krugner-Higby LA, et al. (2010) A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs. *Res Vet Sci*. 88: 154–158.
- **Xu H**, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K (1998) Effects of dexmedetomidine, and alpha 2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton New Syst*. 30: 48-54.
- **Zaki S**, Ticehurst K, Miyaki Y (2009) Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. *Aust Vet J*. 87(3): 82-7.
- **Zbinden AM**, Petersen-Felix S, Thomson DA (1994) Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology*. 80, 261–267.

- **Zhou HH**, Tsen-Tsen J, Binsheng Q et al. (1998) Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 88, 955–961.
- **Zornow MH**, Fleischer JE, Scheller MS, et al. (1990) Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg*. 70: 624–630.

