

UNIVERSIDAD DE CORDOBA

Facultad de Veterinaria

Dpto. Medicina y Cirugía Animal

*El sevofluorano en la anestesia
general del perro*

Trabajo presentado por

Dña. Carmen M^a Villalobos Núñez

para optar al grado de Doctor

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

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada “ Sevoflurano en la anestesia general del perro”, de la que es autora la Licenciada en Veterinaria Dña. Carmen M^a Villalobos Núñez, ha sido realizada, bajo nuestra dirección y asesoramiento, en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba, y consideramos que reúne la calidad y las condiciones científicas necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Córdoba, a 6 de Mayo de 2002.

Fdo. Rafael Gómez Villamandos

Fdo. José M^a Santisteban Valenzuela

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
II.1. Sedantes α_2 agonistas	5
II.1.1. Medetomidina	10
II.1.1.1. Farmacocinética	10
II.1.1.2. Farmacodinamia	10
II.1.1.3. Acciones generales	11
II.1.1.4. Efectos cardiovasculares	11
II.1.1.5. Efectos respiratorios	12
II.1.1.6. Otros efectos	13
II.1.1.7. Dosificación	15
II.1.2. Romifidina	17
II.1.2.1. Características químicas	17
II.1.2.2. Farmacocinética	18
II.1.2.3. Farmacodinamia	19
II.1.2.4. Signos clínicos	19
II.1.2.5. Efectos cardiovasculares	20
II.1.2.6. Efectos respiratorios	22
II.1.2.7. Otros efectos	22
II.1.2.8. Dosificación	24
II.2. Propofol	26
II.2.1. Composición química	26
II.2.2. Estudio farmacológico	27
II.2.3. Efectos sobre el sistema nervioso	30
II.2.4. Efectos cardiovasculares	32

II.2.5. Efectos respiratorios	34
II.2.6. Indicaciones clínicas	35
II.2.7. Administración y dosificación	36
II.2.8. Toxicidad	38
II.2.9. Efectos secundarios	38
II.3. Sevoflurano	40
II.3.1. Historia y desarrollo	40
II.3.2. Descripción y características químicas	40
II.3.3. Farmacocinética	42
II.3.4. Farmacodinamia	43
II.3.5. Efectos cardiovasculares	45
II.3.6. Efectos respiratorios	47
II.3.7. Efectos hepáticos	48
II.3.8. Metabolismo	49
II.3.9. Compuesto A	50
II.3.10. Sevoflurano en veterinaria	51
II.3.10.1. Efectos cardiovasculares	52
II.3.10.2. Efectos respiratorios	54
II.3.10.3. Otros efectos	55
II.3.10.4. Toxicidad	56
II.3.10.5. Inducción y recuperación	56
II.4. Isoflurano	57
II.4.1. Propiedades físicas y químicas	57
II.4.2. Farmacodinamia	58
II.4.3. Efectos cardiovasculares	59
II.4.4. Efectos respiratorios	60
II.4.5. Efectos sobre el sistema nervioso central	61

II.4.6. Otros efectos	61
II.4.7. Precauciones con el uso del isofluorano	63
III. MATERIAL Y METODOS	65
III.1. Descripción de la muestra	66
III.2. Protocolo anestésico	69
III.2.1. Método	69
III.2.2. Material	71
III.3. Estudio estadístico	74
IV. RESULTADOS	75
IV.1. Resultados clínicos	76
IV.2. Resultados estadísticos	85
V. DISCUSIÓN	86
V.1. Parámetros cardiovasculares	88
V.2. Parámetros respiratorios	92
V.3. Porcentaje de sevofluorano	94
V.4. Tiempos de recuperación	95
V.5. Complicaciones anestésicas	97
VI. CONCLUSIONES	100
VII. RESUMEN	102
VIII. AGRADECIMIENTOS	105
IX. BIBLIOGRAFÍA	107

INTRODUCCIÓN

Una frase de Hipócrates se erige como lema en el campo de la medicina: “sedare dolore opium divinum est”, y por extensión aplicable al campo de la medicina y, sobre todo cirugía veterinaria.

Nadie duda ni cuestiona la importancia del control del dolor en todo lo relacionado con la cirugía veterinaria, y como parte de ello las técnicas anestésicas han sido fundamentales. Hoy en día nos parece inconcebible la realización de cirugías en las circunstancias de hace 40 años, y, por eso tenemos cada vez más la inquietud de hacer, no sólo que nuestro trabajo sea más cómodo, sino que el animal al que vamos a operar sufra lo menos posible. Para lograr este objetivo la anestesiología veterinaria ha

recorrido un largo camino, eso sí, siempre unos metros más atrás que la anestesiología humana. Desde el uso del eter y el cloroformo hasta contar con un arsenal de medicamentos sedativos, disociativos, analgésicos, o anestésicos inhalatorios va un mundo; un mundo que se ha ido construyendo a base del interés de muchos veterinarios preocupados por el sufrimiento de nuestros animales domésticos y que está creando un campo tan innovador como interesante en el ámbito de la cirugía veterinaria.

Prácticamente todos los veterinarios conocen hoy en día lo que es la anestesia inhalatoria. Lo que no muchos conocen son los pros y los contras de la misma. Cierto es que es una técnica bastante segura, que nos proporciona un rápido y fácil control de la profundidad anestésica, así como un suministro constante de oxígeno al paciente; pero también hay que valorar en ocasiones que es una técnica de elevado coste y que necesita un equipo específico.

Desde hace algunos años, la variedad de los anestésicos inhalatorios se ha ido incrementando. De la utilización del halotano se ha pasado al isoflurano, agente que difiere del primero en gran cantidad de aspectos: metabolismo, rapidez de inducción y recuperación, grado de depresión orgánica que produce, etc; en su utilización por los veterinarios clínicos. En este campo quiere ahora introducirse el sevoflurano. Este agente se podría decir que reúne unas características similares a las del isoflurano, aventajándolo en algunas propiedades.

En la presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo un registro de anestias clínicas con sevoflurano con el objetivo de realizar un estudio clínico de este agente y su repercusión en los parámetros cardiorrespiratorios estudiados. También se han registrado las complicaciones que pudieran surgir en el transcurso de la anestesia y hasta 48 horas tras la misma, y valorado los tiempos de recuperación tras la anestesia. Así mismo hemos incluido unos puntos comparativos con otras anestias clínicas que hemos venido realizando con isoflurano, de manera que podamos discernir de un modo clínico, las diferencias que existen entre ambos agentes anestésicos. Para ello se han registrado las anestias realizadas con sevoflurano (un total de 157) e isoflurano (un total de 119) en perros premedicados previamente un anticolinérgico (atropina) y con un sedante alfa-2 agonista (medetomidina o romifidina), e inducidos con propofol.

***REVISION
BIBLIOGRÁFICA***

SEDANTES α_2 AGONISTAS

Los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos, entre los que se encuentran la xilacina, la detomidina, la medetomidina, y la romifidina, poseen propiedades y características particulares y distintas del resto de sedantes (Lumb y Jones, 1973; Turner, 1990). Su utilización en la práctica veterinaria incluye tanto la sedación, como la premedicación anestésica, debido a sus propiedades analgésicas y miorelajantes (Redondo, 1998).

Los sedantes de este grupo actúan estimulando específicamente los receptores α_2 adrenérgicos centrales (Berthelsen y Pettinger, 1977), aunque se ha comprobado que también interaccionan con otros receptores, entre ellos los responsables de su efecto analgésico (Wallner et al., 1988). La afinidad por los receptores α_1 y α_2 varía para cada

agente (Scheinin et al., 1989; Aantaa et al., 1993), al igual que también existe variación en la sensibilidad de los receptores a los fármacos (Scheinin et al., 1989).

Tabla n° 1: Selectividad medicamentosa por los receptores α_2 - α_1 (Muir et al., 2001).

<i>FARMACO</i>	<i>SELECTIVIDAD α_2-α_1</i>
Clonidina	220:1
Xilacina	160:1
Detomidina	260:1
Medetomidina	1620:1
Romifidina	200:1

La activación de los receptores α provoca una gran variedad de respuestas en muchos sistemas orgánicos (Redondo, 1998); así la acción de los α_2 agonistas sobre los adrenoceptores de los vasos sanguíneos produce vasoconstricción, con el consecuente aumento de la presión arterial (Savola, 1989). A nivel del sistema nervioso central, los receptores α_2 regulan la liberación de noradrenalina, y están implicados en la modulación de la actividad simpática, funciones cardiovascular, endocrina, vigilancia, conocimiento y nocicepción (Scheinin y MacDonald, 1989). A este nivel los α_2 agonistas inhiben la transmisión de impulsos y producen sedación (Stenberg, 1986), así como disminuyen la liberación de noradrenalina (MacDonald et al, 1988). También producen analgesia por estimulación a nivel espinal y supraespinal (Ossipov et al., 1989; Virtanen, 1989; Ossipov et al., 1990; Omote et al., 1991; Pertovara et al., 1991, Pertovaara et al., 1993) con acciones inhibitorias pre y post sinápticas (Pertovaara, 1993).

Tabla n° 2: Funciones fisiológicas de los receptores α_2 (modificado de MacDonald et al., 1988; Scheinin y MacDonald, 1989 y Hollingworth, 1992).

LUGAR DE ACCIÓN	EFECTOS
Sistema Nervioso Central	Inhibición de la activación neuronal y de la liberación de muchos neurotransmisores. Sedación y analgesia.
Sistema Cardiocirculatorio	Depresión. Vasoconstricción e hipertensión inicial; después, hipotensión y bradicardia. El flujo renal y cerebral se mantienen. El flujo coronario desciende ligeramente.
Sistema digestivo	Bloqueo de la salivación. Descenso de la motilidad. Contracción de esfínteres. Disminución de la secreción gástrica.
Ojo	Midriasis. Contracción del tercer párpado. Exoftalmos. Descenso de la presión intraocular.
Útero	Contracción
Bronquios	Constricción
Hígado y tejido adiposo	Lipólisis
Páncreas	Descenso de la liberación de insulina
Riñón	Descenso de los niveles de ADH y descenso de la liberación de renina
Pituitaria	Aumento de STH y ACTH
Plaquetas	Agregación

Se han observado cambios en el electroencefalograma (EEG) en caballos y perros tras la administración respectiva de detomidina y medetomidina, reduciéndose la actividad cerebral hasta en un 85% respecto al paciente despierto, y el flujo sanguíneo cerebral se ve reducido (Short, 1992).

A nivel cardiovascular estos sedantes provocan bradicardia, disminución del gasto cardiaco, variaciones de la presión arterial y aumento de la resistencia vascular periférica (Vainio, 1997). La bradicardia es de tipo sinusal, pudiendo aparecer bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado (Short, 1992; England et al., 1992). Al principio producen una hipertensión transitoria, y después, una hipotensión más duradera. Esta elevación de la presión arterial contribuye de forma refleja a la caída de la frecuencia cardiaca (Short, 1992; England et al., 1992; Vainio, 1997). Los cambios en la presión arterial son dosis-dependientes (Vainio, 1985).

Los sedantes α_2 agonistas deprimen los centros respiratorios del sistema nervioso, reduciéndose el volumen inspiratorio y la frecuencia respiratoria, con la consecuente disminución del volumen minuto (Soma, 1971). Sin embargo Short (1992b) indica que la capacidad respiratoria se mantiene, el CO_2 arterial no sufre variaciones respecto a los valores basales y el pH se mantiene en un rango aceptable.

Los sedantes de este grupo inhiben la liberación de insulina produciendo hiperglucemia (Short, 1992; England et al., 1992), aumentan los niveles de hormona del crecimiento (Hayashi y Mazze, 1993) mientras que se inhibe la liberación de hormona antidiurética (Thurmon y Benson, 1987; Short, 1992).

Es importante la acción emética que tienen los agonistas α_2 adrenérgicos (Brander et al., 1991), provocando también una reducción en la motilidad intestinal (Short, 1992; Goossens, 1991).

También pueden ocasionar contracciones uterinas en las hembras gestantes (England et al., 1992). En caballos provoca prolapso de pene y sudoración profusa (Goossens, 1991)

El uso clínico de estos fármacos viene determinado por las cualidades que presentan de analgesia y sedación principalmente.

Los α_2 agonistas se consideran unos excelentes sedantes. El tiempo de sedación es dosis-dependiente. En perros y gatos sus efectos se reflejan inicialmente en una ataxia y bajan la cabeza, tendiendo a permanecer en decúbito posteriormente. Los caballos bajan la cabeza y son remisos a moverse (Short, 1992; Benítez et al., 1996; Gomez-Villamandos, 1995b).

Como premedicación anestésica, pueden asociarse con anestésicos inyectables o inhalatorios reduciendo la dosis anestésica de modo considerable (Short, 1992).

Su uso en cirugía menor está ampliamente estudiado en casos de heridas, reparaciones de laceraciones, etc., así como su utilización junto a la de un anestésico local nos amplía aún más este campo (Short, 1992).

La utilización de estos agentes también se amplía hacia el campo del manejo de

los animales, permitiéndonos su utilización, una sujeción del paciente de cara a una exploración segura o la aplicación de un tratamiento. La administración de un antagonista α_2 permite la reversión del efecto en el momento que se desee (Short, 1992).

Se ha demostrado la ausencia de respuesta dolorosa tras la administración de un α_2 agonista, lo que, junto a los estudios neurológicos, confirman las propiedades analgésicas de estos sedantes. Su utilización es particularmente interesante en el control del dolor postoperatorio debido a la larga analgesia y sedación que proporcionan.

Una de las características que hacen más atractiva la utilización de los sedantes α_2 agonistas es la existencia de un fármaco capaz de revertir su efecto. Cuando éste no se utiliza, la recuperación se caracteriza por una vuelta de los reflejos, estabilización de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea. El empleo de un antagonista específico, como el atipamezol, revierte la sedación y analgesia (Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Vähä-Vahe, 1990) y disminuye drásticamente el tiempo de recuperación (Short, 1992).

La toxicidad de los sedantes α_2 agonistas es mínima. Los problemas observados se relacionan principalmente con la alteración de la función fisiológica. No obstante, la existencia de antagonistas como el atipamezol evitan las complicaciones que se pudieran producir por la sobredosificación de estos sedantes (Short, 1992).

MEDETOMIDINA

La medetomidina se engloba dentro del grupo de los sedantes α_2 agonistas. Es un derivado del imidazol cuya fórmula química es el 4-(1-(2,2-dimetil fenil)etil-1 H imidazol. Posee una acción muy específica sobre los receptores α_2 , siendo mayor su afinidad hacia estos que hacia los α_1 en una proporción 1/620 (Virtanen, 1989). Se presenta en solución acuosa para inyección a una concentración de 1mg/ml de clorhidrato de medetomidina (Domtor[®]. Pfizer Animal Health)

Farmacocinética

Tras su administración intravenosa su acción es visible tras el primer minuto (Vainio, 1989). También es aplicable vía intramuscular y subcutánea. Tras la administración por esta primera vía en el perro, la absorción es completa, y la medetomidina se distribuye rápidamente, consiguiendo su máxima concentración plasmática en los primeros treinta minutos. Su vida media de distribución es menor de 10 minutos. La medetomidina se elimina principalmente por la orina, y en menor medida, por las heces (Salonen, 1989).

Tabla n° 3: Parámetros farmacocinéticos de la medetomidina (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en el perro (Salonen, 1989)

Vía	C _{max} ng/ml	t _{max} h	Cl _b ml/kg/min	t _{1/2α} min	t _{1/2λ1} min	t _{1/2β} h	V _{ad} l/kg	f _u %
IV	--	--	33,4	--	3,2	0,97	2,8	14,8
IM	22	0,5	27,5	7	--	1,28	3,0	14,1

IV: vía intravenosa. IM: vía intramuscular. C_{max}: concentración plasmática máxima. t_{max}: tiempo en que se produce la concentración máxima. Cl_b: aclaramiento orgánico. t_{1/2 α} : vida media de absorción. t_{1/2 λ 1}: vida media de distribución. t_{1/2 β} : vida media de eliminación. V_{ad}: volumen aparente de distribución. f_u: fracción no ligada a proteínas.

Farmacodinamia

Como el resto de sedantes de su grupo, la medetomidina induce sedación mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos (Doze et al., 1989), ejerciendo un control inhibitorio sobre las neuronas del *locus coeruleus* del cerebro,

evitando la activación de las mismas. Por este mecanismo también consigue efectos analgésicos por la excitación de estos receptores, en este caso periféricos (Hollingworth y England, 1993). La vasoconstricción, causante del aumento de la presión arterial, se produce por la acción del sedante sobre los receptores α_2 adrenérgicos postsinápticos del músculo liso de arterias y venas (Ruffolo, 1985; Savola, 1989).

Acciones generales

Al igual que otros fármacos α_2 adrenérgicos, la medetomidina produce relajación muscular, por lo que es un fármaco apropiado para contrarrestar la hipertensión muscular que se produce con la ketamina (Verstegen et al., 1990; Rodriguez Pereira, 1997). También ejerce una acción analgésica, dependiendo el grado de ésta, de la dosificación que se emplee, si bien la administración intramuscular modifica este efecto pero no lo prolonga. Otro aspecto a tener en cuenta es que el dolor es una sensación subjetiva del animal y que podría notarlo, pero la reacción quedar disimulada por la acción sedante del agente (Hollingworth y England, 1993). Sobre este particular, midiendo la concentración de catecolaminas circulantes, se ha visto que posee las mismas o mejores propiedades analgésicas que la buprenorfina (Vainio y Ojala, 1993).

Efectos cardiovasculares

Del mismo modo que el resto de los α_2 agonistas la medetomidina produce una profunda bradicardia y una hipertensión transitoria, seguida de hipotensión (Hollingworth, 1992; Hollingworth y England, 1993). El enlentecimiento de la frecuencia cardiaca es manifiesto en todos los trabajos realizados, evaluándose en un descenso que va del 20% al 64% (Vainio y Palmu, 1989; Clarke y England, 1989, Young et al., 1990; Vähä-Vahe, 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994). La duración de la bradicardia es de 1 a 3 horas y es dosis-dependiente (Vainio, 1989; Cullen y Reynoldson, 1993; Venugopalan et al., 1994). Los cambios que provoca la medetomidina en la frecuencia cardiaca se deben principalmente a una acción central y a la estimulación de los receptores presinápticos periféricos (Day y Muir, 1993).

La medetomidina estimula los receptores postsinápticos α_2 que están situados en las paredes vasculares, provocando un aumento inicial de la presión arterial (Savola et

al., 1986; Savola, 1989; Venugopalan et al., 1994) por vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular periférica. Posteriormente la activación de los receptores α_2 centrales reduce el tono simpático resultando en un descenso de la presión arterial (Cullen y Reynoldson, 1993). La administración de atropina o glicopirrolato previene la bradicardia provocada por la medetomidina, pero puede producir taquicardia e hipertensión (Bergström, 1998; Vainio y Palmu, 1989). Sin embargo, se ha citado la existencia de bloqueos cardiacos, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia con la administración de estos agentes de forma simultánea o antes de la inyección de medetomidina, por lo que Short (1991) aconseja tratar la bradicardia severa o las arritmias con atipamezol. También se producen arritmias similares a las de otros agentes α_2 agonistas, incluidos bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado (Clarke y England, 1989), cuya duración no suele ser suficiente para considerarse preocupante; no obstante los fármacos anticolinérgicos pueden aplicarse para contrarrestar estos efectos (Vainio y Palmu, 1989). Otras alteraciones en el electrocardiograma que se han citado son el ensanchamiento del intervalo P-Q (enlentecimiento en la conducción del estímulo cardiaco) y modificaciones en la onda T (alteraciones en la repolarización de los ventrículos) (Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994).

Los α_2 agonistas provocan también vasoconstricción en la circulación coronaria (Hayashi y Maze, 1993), disminuyendo el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que su uso debe cuidarse en pacientes con enfermedades miocárdicas (Flacke et al., 1993).

En cuanto a la circulación cerebral, la presión arterial media y la presión de perfusión aumentan en perros sedados con medetomidina y anestesiados con isoflurano, sin que existan cambios en la presión intracraneal (Keegan et al., 1995).

Efectos respiratorios

La medetomidina produce una suave depresión respiratoria central, menor que la producida por los agentes anestésicos inhalatorios (Bloor et al., 1989). Después de la inyección la respiración se hace más lenta y más profunda durante un tiempo variable (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan et al., 1994). Pueden aparecer periodos de apnea, seguidos de respiraciones rápidas (patrón respiratorio de Cheyne-Stokes). Las variaciones en las presiones de oxígeno

arterial son mínimas o nulas, observándose también un ligero aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (England y Clarke, 1989; Vainio, 1989; Vainio, 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994).

Se ha observado cianosis hasta en un 33% de los perros sedados con medetomidina (Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vähä-Vahe, 1989a; Sap y Hellebrekers, 1993); no obstante los pacientes cianóticos no presentaron cambios significativos en la presión parcial de O₂ en sangre arterial, y la saturación de O₂ fue mayor del 95%. La presión parcial de O₂ en sangre venosa fue baja y el flujo venoso era lento. Con una frecuencia cardíaca baja, existe un enlentecimiento del flujo sanguíneo, lo que permite a los tejidos aumentar la extracción de O₂. Por esto la cianosis puede deberse a un aumento de la desaturación de la sangre venosa (England y Clarke, 1989; Sap y Hellebrekers, 1993).

Otros efectos

Temperatura

Existe una hipotermia dosis-dependiente con el uso de los agonistas α_2 adrenérgicos, ya que estos fármacos deprimen los receptores noradrenérgicos del hipotálamo (MacDonald et al., 1988). Con el uso de la medetomidina la temperatura corporal desciende de modo similar al que se produce con otros agentes (Pettifer y Dyson, 1993). Sin embargo a este respecto, Tomizawa et al. (1992) observaron la pérdida de temperatura sólo a dosis más bajas de 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cifrándola en 0, 4 y 0,01°C respectivamente, en los primeros 30 minutos de sedación. Sin embargo a dosis de 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, registraron un aumento de la temperatura corporal de 0,01 y 0,1°C. Otros autores como Cullen y Reynoldson (1993) y Pettifer y Dyson (1993) también observaron un ligero descenso de la temperatura rectal durante la sedación.

Efectos gastrointestinales

La medetomidina inhibe las secreciones gástricas actuando sobre los adrenoreceptores α_2 centrales y periféricos (Savola et al., 1989). Inhibe (a dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa) el patrón mioeléctrico migratorio complejo del intestino delgado durante unas dos horas en perros sometidos a ayuno. El tono de la musculatura del colon aumentó inicialmente, aunque después su motilidad fue inhibida. En perros

que habían comido, se produjo un aumento del tono del colon proximal, mientras que la actividad del colon medio y distal quedó suprimida. La duración de la inhibición de la motilidad sobrepasó la de la sedación, por lo que se supone que se debe más bien a la acción sobre los receptores periféricos. Además todos los efectos intestinales de la medetomidina fueron revertidos con atipamezol y yohimbina (Maugeri et al., 1994).

La náusea y el vómito se produjeron en un 8-30% de los perros sedados con medetomidina (Vainio et al., 1989; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Nilsfors et al., 1989; Vähä-Vahe, 1989a; Young et al., 1990; Pettifer y Dyson, 1993) y hasta en un 90% de los gatos (Vähä-Vahe, 1989a; Vainio, 1989). En otros trabajos se describen mioclonias y los vómitos apenas fueron significativos (Pettifer y Dyson, 1993).

Efectos urinarios

Harada et al. (1992) y Harada y Constantinou (1993) describen un efecto diurético y un aumento dosis-dependiente en la frecuencia de vaciado en ratas; así como una disminución en la capacidad de la vejiga urinaria, mientras que la producción de orina aumentó significativamente. No hubo aumento de la presión ni de la amplitud de las contracciones de la pelvis renal, si bien sí existió un descenso en la frecuencia de las mismas. También disminuyeron la frecuencia del peristaltismo y la presión uretral.

Efectos en aparato genital

La medetomidina reduce, a dosis de 20 $\mu\text{g}/7\text{kg}$, la actividad eléctrica de la pared uterina de la perra gestante. Dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ provocan un aumento transitorio de la actividad eléctrica de unos 7-8 minutos, seguido de un descenso que se mantuvo durante unos 55 minutos. Además no se registraron abortos (Jedruch et al., 1989)

Efectos en la función endocrina

Los efectos de la medetomidina en cuanto a esta función son similares a los referidos para los α_2 agonistas en general: hiperglucemia (por su actividad antiinsulínica), aumento de somatotropina, inhibición de la liberación de renina y de hormona antidiurética (Hollingworth, 1992).

Efectos neuromusculares

Se ha citado la existencia de temblores musculares tras la sedación con medetomidina en el perro (Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vähä-Vahe, 1989a y b; Vainio, 1989; Young et al., 1990) y en el gato (Vähä-Vahe, 1989a). Este efecto se ha descrito más frecuentemente en pacientes que se encontraban en un medio muy ruidoso, explicándose posiblemente esto por la hipersensibilidad al ruido (England y Clarke, 1989).

Dosificación

Sedación

El grado de sedación que se consigue con este fármaco es dependiente de la dosis (Stenberg et al., 1987). Sin embargo, Vainio et al. (1989) citan que parece que dosis superiores a 80µg/kg se consiguen una prolongación de los efectos, pero no una mayor profundidad de sedación. Las vías de administración empleadas son intravenosa e intramuscular, la subcutánea proporciona una sedación poco predecible, y la vía oral no es práctica, ya que este fármaco es rápidamente metabolizado en el hígado tras absorberse por la mucosa intestinal (Vainio, 1989); sin embargo, la vía sublingual produce una sedación similar a la que se consigue vía intramuscular, aunque no tan profunda (Hall et al., 1994). La mayoría de los autores han estudiado los efectos de las dosis comprendidas entre 10 y 80 µg/kg vía intramuscular o intravenosa. Los signos de sedación aparecen 3,5 minutos después de la inyección intramuscular (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; Vähä-Vahe, 1989a, Vainio et al., 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Young et al., 1990; Cullen y Reynoldson, 1993). El decúbito lateral se adopta a los 6,7±0,5 min. después de la dosis de 40µg/kg (Clarke y England, 1989). Raramente se emplean dosis superiores, ya que la sedación es muy profunda y el decúbito a menudo dura más de una hora.

Premedicación anestésica

La medetomidina reduce la dosis de anestésico necesaria para inducir o mantener un plano quirúrgico, como en el caso del halotano (Segal et al., 1989; Short, 1992), isoflurano (Ewing et al., 1993), propofol (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994) y ketamina (Räihä et al., 1989;

Short et al., 1992b; Rodriguez Pereira, 1997). Las dosis recomendadas han sido de 10-20µg/kg IM, y la inducción de la anestesia debería retrasarse unos 20 minutos para que los efectos de la medetomidina sean completos (Cullen, 1996).

Tabla n° 4: Tiempo de inicio de acción de la medetomidina según diversos autores.

Autor	Dosis (µg/kg)	Vía	Tiempo (min)
Tomizawa et al., 1992	10	i.m.	5,8
Tomizawa et al., 1992	20	i.m.	7,3
Tomizawa et al., 1992	40	i.m.	3,1
Tomizawa et al., 1992	80	i.m.	2,3
Vainio et al., 1989	10	i.m.	3,5
Vainio et al., 1989	30	i.m.	1,9
Vainio et al., 1989	90	i.m.	1,1
Vainio et al., 1989	180	i.m.	1,1
Tomizawa et al., 1993	40	i.m.	2,1-4,5
Tomizawa et al., 1993	80	i.m.	2-3,2
Hollingworth, 1992	10	i.v.	0,49

ROMIFIDINA

La romifidina es un sedante perteneciente al grupo de los agonistas α_2 adrenérgicos desarrollado a partir de la clonidina. Fue sintetizada por primera vez en 1985 y se llamó STH 2130 Cl. Después de diversas investigaciones farmacológicas en animales de laboratorio, comenzaron a realizarse ensayos clínicos en caballos (Voegtli, 1988), única especie para la que está autorizado su uso (Boehringer Ingelheim, 1991), por lo que la mayor parte de la bibliografía se refiere a estudios clínicos y experimentales realizados en los équidos. No obstante, también está empezando a ser estudiada en el perro (Hollingworth, 1992; England et al., 1994; Benítez et al., 1996; Rodríguez Pereira, 1997; Gómez Villamandos et al., 1997) y en el gato (Gómez Villamandos et al., 1994), especies para las que se espera la próxima comercialización de romifidina, ya que actualmente sólo se encuentra disponible sólo para fines de investigación.

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

Características químicas

La romifidina es un fármaco que pertenece a la clase química de las iminoimidazolidinas. Se presenta como un polvo blanco, libre de isómeros y soluble al 17% en agua; su solución acuosa es estable durante 5 años (Boehringer Ingelheim, 1991). Químicamente, es el 2-[(2-bromo-6-fluorofenil) imino] imidazol monoclóhidrato (Voegtli, 1988). Actualmente solo está disponible en el mercado la presentación para equinos (Sedivet®) al 1%, que está contraindicada en pequeños animales debido a que su excipiente, el cresol, produce efectos adversos en el perro y el gato, provocando en el primero aletargamiento e incluso la muerte en el segundo. Existe una presentación para pequeños animales, aún no disponible en el mercado, a una concentración del 0,1% y libre de cresol.

Tabla n° 5: Posología por vía intravenosa de los tranquilizantes y sedantes utilizados (en mg/kg) (Muir et al., 2001)

Fármaco	Perro	Gato	Caballo	Vaca	Cabra	Cerdo
Tranquilizantes mayores						
Acepromacina	0.10-0.4	0.10-0.6	0.02-0.08	0.04-0.08	0.04-0.08	0.2-0.6
Promacina	0.6-1	1-3	0.2-1	0.2-1	0.2-1	1-3
Tranquilizantes menores						
Diazepam	0.2-0.4	0.2-0.4	0.02-0.008	0.02-0.08	0.02-0.08	0.2-0.4
Midazolam	0.2-0.4	0.2-0.4	0.02-0.04			
Sedantes						
Xilacina	0.4-1	0.4-1	0.4-1	0.02-0.10	0.02-0.06	
Detomidina			10-20µg/kg	2-10µg/kg		
Medetomidina	0.01-0.02	0.02-0.04	0.01-0.02			
Romifidina	0.04-0.08	0.08-0.16	0.08-0.16			

Farmacocinética

La romifidina es un fármaco sobre el que aún no existen muchos estudios referentes a su farmacocinética. Así, no se ha determinado aún su vida media plasmática. Por otra parte, se han identificado más de 8 metabolitos diferentes como resultado de su metabolización; los principales, que no son farmacológicamente activos, se han denominado STH 2337 y ERS 1235 (Molinari et al., 1995). La ruta principal de excreción es vía urinaria, ya que aproximadamente un 80% se elimina con la orina (Boehringer Ingelheim, 1991).

Farmacodinamia

Farmacológicamente, la romifidina se considera un sedante central con propiedades analgésicas. Actúa de una forma similar a la del resto de los fármacos de su grupo, es decir, estimula directamente los receptores α_2 adrenérgicos del sistema nervioso, produciéndose la sedación al inhibir la liberación de norepinefrina (Colahan et al., 1991; Goossen, 1991). A la vez, la activación de estos receptores α_2 adrenérgicos en el resto de los sistemas orgánicos produce diversas acciones (Voegtli, 1988), tal como se ha descrito para este tipo de agentes en la tabla nº 2.

Signos clínicos

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

Redondo (1998) observó que la administración de romifidina en dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ proporciona una sedación satisfactoria, permitiendo un buen manejo preanestésico en todos los casos estudiados. Después de la inyección intramuscular, los signos de sedación se presentaron en el periodo de los 10 minutos siguientes, mientras que tras la administración intravenosa se observaron en menos de 2 minutos. Los pacientes mostraron como primer síntoma ataxia y relajación muscular; después adoptaron el decúbito lateral o esternal, bajaron la cabeza, y, a veces, cerraron los ojos.

Respecto a las propiedades analgésicas de la romifidina, Benítez Rodríguez (1996) señaló la proporcionada por este fármaco es similar a la de la xilacina, pero inferior a la de la medetomidina. No obstante se aconseja el uso de opiáceos o de anestésicos locales, si se prevé que la manipulación a la que va a ser sometido el paciente va a ser dolorosa (Hollingworth, 1992). Por otra parte, Grøndahl-Nielsen et al.

(1997) observaron que la romifidina no anula el dolor somático en la rata, pero que es efectiva para producir antinocicepción visceral tanto en el perro como en ésta, proporcionando un efecto más profundo y duradero que los otros sedantes α_2 .

La relajación muscular que proporciona la romifidina es ligeramente inferior a la producida por la xilacina y medetomidina, aunque fue suficiente para realizar las pruebas que se usaron para definir ese efecto (manipulación del paciente en la realización de una radiografía de cadera y apertura de la boca). El efecto de la dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de medetomidina, administrados de forma intravenosa, fue similar a la de 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romifidina, pero mayor que la de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Benítez Rodríguez, 1996). Por su parte, Hollingworth (1992) indicó que la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romifidina proporciona una relajación similar a la de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenosa de medetomidina. Rodríguez Pereira (1997), que emplearon la romifidina asociada a la ketamina para inducir anestesia general, observaron que en un 90% de casos esta combinación proporcionó un óptimo grado de relajación muscular, contrarrestando el sedante la rigidez que ocasiona el anestésico disociativo (Haskins y Klide, 1992).

Efectos cardiovasculares

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

La frecuencia cardíaca disminuye rápidamente tras la administración intravenosa de romifidina en el caballo (Clarke et al., 1991; Gómez-Villamandos et al., 1995c). En el perro ocurre lo mismo, observándose a veces una reducción de más del 50% con respecto a los valores previos a la sedación (Hollingworth, 1992; England et al., 1996; England y Alibhai., 1997; Rodríguez Pereira, 1997; Redondo et al., 1998; Redondo et al., 2000). La frecuencia cardíaca se mantiene significativamente por debajo de los niveles normales durante todo el período de sedación, e incluso durante la recuperación, cuando la ataxia es mínima; no aparecen diferencias significativas entre las dosis de 40, 80 ó 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrados por vía intravenosa (Hollingworth, 1992; England et al., 1996b).

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

Redondo (1998), observó que 10 minutos después de la inyección de romifidina se produjo un fuerte descenso de la frecuencia cardiaca, como ya había sido señalado por otros autores (England et al., 1996b; England y Alibhai, 1997). La bradicardia provocada por los α_2 agonistas probablemente se deba al descenso de la actividad simpática y al aumento simultáneo de la parasimpática en el sistema nervioso central, y al reflejo vagal que se origina en los barorreceptores como respuesta a la hipertensión inicial (Short, 1992; England et al., 1992)

En el caballo adulto, se ha demostrado que el uso de una dosis pequeña de sulfato de atropina (0,01 mg/kg IV) es efectiva para prevenir las disrritmias cardiacas. Una dosis menor de este fármaco (0,005 mg/kg IV) sólo suprime parcialmente los bloqueos cardiacos, aunque contrarresta la bradicardia. Los efectos cronotrópicos positivos de la atropina son parcialmente reducidos por dosis crecientes de romifidina (Gasthuys et al., 1990). En el perro, sin embargo, Redondo et al., (1998) no encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardiaca de los perros sedados con romifidina o romifidina-atropina.

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

El aumento inicial de la presión arterial está producido por la vasoconstricción de la circulación periférica que provoca la romifidina, debido a la activación directa de los receptores α_1 y α_2 localizados en la musculatura lisa de los vasos, lo que produce un

aumento de la resistencia vascular periférica (Short, 1992; England et al., 1992; Vainio, 1997)

Efectos respiratorios

En el perro, se ha comprobado un descenso significativo dosis-dependiente de la frecuencia respiratoria (England et al., 1994; England et al., 1996b; Benítez Rodríguez, 1996; Rodríguez Pereira, 1997), pero no se encuentran diferencias estadísticas entre las dosis recomendadas en la práctica clínica (Hollingworth, 1992; Benítez Rodríguez, 1996). Por otro lado, Redondo et al. (1999a) no encontraron diferencias significativas entre los valores pre y postsedación.

Tanto Hollingworth (1992) como Redondo et al. (1998) observaron un ritmo respiratorio alternante que consistía en varias respiraciones rápidas, seguido de un período de apnea de hasta un minuto de duración (patrón respiratorio de Cheyne-Stokes). England y Alibhai (1997) observaron un pequeño descenso de la presión parcial de CO₂, aunque no hubo cambios ni en la presión parcial de O₂ ni en el pH.

Otros efectos

Temperatura

Existe cierta controversia en el efecto que tiene la romifidina sobre la temperatura rectal. Así, Rodríguez Pereira (1997) observó un ascenso significativo tras la sedación, mientras que Benítez Rodríguez (1996) registró un descenso progresivo. Además, England y Alibhai (1997) registraron un aumento cuando emplearon una dosis alta, pero no al utilizar una dosis menor. Del mismo modo, England et al. (1996b) observaron tres casos de hipertermia transitoria durante los primeros minutos de sedación. En el caballo, Gómez Villamandos et al. (1995c) sólo observaron valores inferiores a los basales a partir de la primera hora de sedación.

MacDonald et al. (1988) indicaron que los receptores noradrenérgicos del hipotálamo se deprimen con la acción de los agonistas α_2 , lo que provoca hipotermia dosis-dependiente. En el estudio realizado por Redondo (1998), la temperatura rectal fue mayor numéricamente en todos los lotes tras la premedicación, aunque no fue diferente estadísticamente de los valores basales; este hecho ya había sido registrado

durante los primeros minutos de sedación en perros con romifidina (England et al., 1996b; Benítez Rodríguez, 1996). Esta hipertermia relativa puede deberse a un aumento del metabolismo basal por un efecto simpaticomimético del sedante o a la vasoconstricción periférica que se produce inicialmente, lo que disminuye la disipación del calor corporal causando el pequeño aumento descrito.

Efectos gastrointestinales

Según Benítez Rodríguez (1996) y Rodríguez Pereira (1997), en un porcentaje comprendido entre el 38,3 y el 45,0% de los pacientes sedados con romifidina se produce la emesis. También Hollingworth (1992), England et al. (1996b) y Redondo et al. (1998) observaron arcadas y vómito en perros sedados con romifidina o romifidina-atropina. Por otra parte, la defecación es un efecto colateral observado por Benítez Rodríguez (1996). En el caballo se ha observado un 10% de reducción de los sonidos intestinales (Voegtli, 1988).

Efectos urinarios

En el perro, no se ha observado una tendencia clara a la micción en los estudios realizados (Hollingworth 1992; Benítez Rodríguez, 1996; England et al., 1996b). En el caballo, al igual que el resto de los α_2 agonistas, la romifidina aumenta la diuresis. Esta circunstancia puede ser importante durante las intervenciones obstétricas, o en los caballos que sufran alteraciones importantes en el balance hidroelectrolítico, como ocurre, por ejemplo, en los animales deshidratados (Gasthuys et al., 1990; Gómez-Villamandos et al., 1995b)

Efectos en la función endocrina

En el caballo, y al igual que los demás α_2 agonistas, la romifidina induce una clara hiperglicemia dosis-dependiente, pero sin implicaciones clínicas (Gómez-Villamandos et al., 1995b). En el perro, sin embargo, y pese a observarse un aumento de los niveles de glucosa en sangre, no hay diferencias estadísticas entre los valores basales y los registrados en la postsedación (Rodríguez Pereira, 1997).

Efectos neuromusculares

Tras la administración de romifidina, y con mayor frecuencia cuando se emplean

las dosis más altas, se observó en un alto porcentaje de perros temblores musculares (Hollingworth, 1992; England et al., 1996b). Benítez Rodríguez (1996) sin embargo, sólo registró esta complicación en cuatro casos de veinte estudiados.

Dosificación

Sedación

En el perro, las dosis usadas para la sedación han sido 20, 40, 60, 80 y 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, siempre en administración intravenosa. La sedación, que se produce de manera dosis dependiente, es más estable y predecible con las dosis más altas (Hollingworth, 1992; Genzow et al., 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England et al., 1996b). El grado de sedación que se consigue con una dosis baja de romifidina es superficial, ya que los perros son capaces de levantarse y caminar si son estimulados, pero después vuelven a adoptar el decúbito (Hollingworth, 1992; England et al., 1996b). Hollingworth (1992) estimó que con la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el grado de sedación es aceptable, aunque los perros responden con facilidad a diferentes estímulos moviendo la cola y levantando las orejas, pero sin recuperar la estación. Cuando se estudian dosis superiores, como la de 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, no se encuentran ventajas en el grado de sedación alcanzado y sí una mayor depresión respiratoria, por lo que las dosis recomendadas son las que se sitúan entre los 40 y los 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (England et al., 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England et al., 1996b). England y Watts (1997) aconsejan el empleo de romifidina (120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa) junto con butorfanol (0,1 mg/kg intravenoso) si se requiere un grado de sedación aún mayor.

Si se compara la romifidina con otros agentes de su grupo, se puede observar que la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de medetomidina produce un grado similar de sedación y una ataxia semejante; no obstante, la romifidina demuestra tener un tiempo de acción más rápido y un efecto más prolongado (Hollingworth, 1992; England et al., 1994; England et al., 1996b). Sin embargo, Benítez Rodríguez (1996) observó un grado de sedación inferior tras la administración de romifidina (las dosis de 40 y 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenosas fueron estadísticamente similares) al compararlo con el obtenido con medetomidina (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) o xilacina (1 mg/kg).

Premedicación anestésica

La romifidina, al igual que el resto de los sedantes α_2 agonistas, tiene una acción sinérgica con el propofol, que se demuestra por una reducción dosis dependiente tanto en la dosis de inducción como en la de infusión de este anestésico. Como dosis de romifidina en premedicación se han empleado dosis de 20, 40, 80 y 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administradas por vía intravenosa (England et al., 1996a). También Redondo et al., (1998 y 2000) premedicaron con romifidina (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenosa) a perros anestesiados con propofol-halotano, con óptimos resultados.

Por otra parte, Rodríguez Pereira (1997) estudió la dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en perros que fueron anestesiados con ketamina (10 mg/kg) y concluyó que este protocolo anestésico ofrece una alternativa válida y recomendable para la anestesia de corta duración en el perro. Por último, también England y Hammond (1997) premedicaron con romifidina (utilizando las dosis de 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vía intravenosa) a perros anestesiados con tiopental (en inducción) y halotano (en el mantenimiento). De igual forma, observaron una reducción en la dosis de inducción de tiopental (del 57 al 75%), y en la fracción final espirada de halotano (del 20 al 50%) dependiendo de las dosis de romifidina utilizada.

PROPOFOL

El propofol, es un derivado fenólico que químicamente no está relacionado con el resto de los anestésicos conocidos (James y Glen, 1980). Se utiliza actualmente como anestésico intravenoso en especies tan diversas como son el hombre, el perro, el gato y el potro. La utilidad de este fármaco abarca la inducción a la anestesia general inhalatoria, anestesia de corta duración y el mantenimiento de la anestesia general de larga duración, ya sea mediante su administración en dosis repetidas o en infusión (Ezquerro Calvo et al., 1992; Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; McKelvey, 1997; Veterinary Learning Systems Co, 1997; Bufalari et al., 1998).

Este anestésico, perteneciente al grupo de los fármacos narcóticos, produce una hipnosis rápida y de corta duración y una recuperación rápida y predecible (Marsico et al., 1991; Zoran et al., 1993). Estas características han permitido el desarrollo de dos conceptos nuevos en anestesiología, la Anestesia Totalmente Intravenosa (Total Intravenous Anaesthesia o TIVA) y la Infusión con Blanco Controlado (Target Controlled Infusion o TCI). Para estos usos, Viviani et al. (1993) afirmaron que el propofol es uno de los hipnóticos más apropiados para llevar a cabo la técnica de la Anestesia Totalmente Intravenosa, mientras que Olofsen (1996) y Glen (1997) aconsejan su empleo para la infusión con Blanco Controlado.

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

Composición química

El propofol es la denominación común internacional (D.C.I) de la sustancia

química 2,6 diisopropilfenol o I.C.I.-35868. Su fórmula es $C_{12}H_{18}O$, y tiene un peso molecular de 178. Químicamente no se encuentra relacionado con los barbitúricos ni con ningún otro tipo de anestésico utilizado hasta hoy día (Marsico et al., 1991; Veterinary Learning Systems Co., 1997). Este fármaco fue desarrollado a partir de una serie de alquilfenoles que tienen propiedades anestésicas en los animales (James y Glen, 1980). La molécula base tiene una limitada solubilidad en agua (coeficiente de partición octanol:agua de 5012:1), y por ello inicialmente se formuló en un surfactante (Glen, 1980), el Cremophor EL (BASF). Sin embargo, esa formulación provocó varias reacciones anafilácticas en seres humanos (Dye, 1980; Briggs et al., 1982), hecho que fue demostrado experimentalmente con un aumento en la concentración plasmática de histamina en perros, y reacciones anafilactoides en cerdos miniatura (Glen y Hunter, 1984). También se observó dolor después de la inyección intravenosa en perros (Glen y Hunter, 1984) y en seres humanos (Rogers et al., 1980; Rolly et al., 1980).

Por todo esto, el propofol fue reformulado; y actualmente se presenta como una emulsión acuosa de propofol al 1% que contiene, además, un 10% de aceite de semilla de soja, 1,2% de lecitina de huevo y un 2,25% de glicerol e hidróxido sódico (para ajustar el pH); y que se comercializa en ampollas y frascos estériles sin conservantes. Sin embargo, esta formulación proporciona un excelente medio de cultivo para bacterias, levaduras y hongos y la producción de endotoxinas (Arduino et al., 1991). Por esto, después de su uso, el resto de la solución debería desecharse, ya que el riesgo de septicemia iatrogénica es alto (Waterman y Lucke, 1992; Branson y Gross, 1994; Veterinary Learning Systems Co., 1997).

Estudio farmacológico

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

El propofol es un fármaco muy lipófilo; por lo que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica (Zoran et al., 1993). El equilibrio entre la sangre y el encéfalo se alcanza en 2,9 minutos en los seres humanos (Schuttler et al., 1985), y está relacionado

con el rápido comienzo de la anestesia después de la inyección intravenosa (Zoran et al., 1993).

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

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

La naturaleza lipofílica del propofol le proporciona la cualidad de atravesar fácilmente las membranas celulares, lo que ocurre no sólo durante la fase de distribución inicial, sino también durante la redistribución desde tejidos muy irrigados, como el cerebro, a tejidos menos perfundidos, como el músculo y la grasa; y que hace que la concentración de propofol en sangre disminuya muy rápidamente (Zoran et al.,

1993). La finalización del efecto anestésico del propofol se atribuye a esa redistribución hacia los tejidos muscular y adiposo, y a su rápida biotransformación hepática a sustancias inactivas (Kanto y Gepts, 1989; Simons et al., 1988). Así, la recuperación de la consciencia se produce cuando desciende la concentración sanguínea del mismo (Nolan y Reid, 1993, Hall et al., 1994). En un trabajo de Nolan y Reid (1993), la concentración plasmática de propofol en el momento de la extubación fue de 2,3 µg/ml (rango 2,1-2,9), y cuando los pacientes levantaron la cabeza, de 2,1 µg/ml (rango 1,7-2,7). Zoran et al. (1993) indicaron que los perros incluidos en su estudio recuperaron la consciencia y los reflejos protectores coincidiendo con una concentración plasmática de 1,05 µg/ml en mestizos y de 1,6 µg/ml en galgos. Hall et al. (1994) observaron que los perros caminaron sin ataxia cuando la concentración de propofol estuvo en 2,2 µg/ml (rango 1,63-3,18) en perros no premedicados y de 1,03 µg/ml (rango 0,48-1,87) en los que fueron premedicados con medetomidina.

El propofol tiene un volumen aparente de distribución grande, como cabría esperar de su naturaleza lipofílica (Cockshott et al., 1992; Hall et al., 1994; Langley y Heel, 1988; Nolan y Reid, 1993; Zoran et al., 1993). El volumen de distribución (Vd) es una variable farmacocinética que estima la amplitud de distribución de un fármaco y puede definirse como el volumen de líquido necesario para contener la cantidad de fármaco en el cuerpo, si fuera distribuido uniformemente a una concentración igual a la que existe en el plasma, se expresa en ml/kg (Gambús et al., 2001).

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

La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es breve cuando el propofol se emplea en bolo único, aunque aumenta en el caso de administrarlo en infusión; sin embargo, el aclaramiento corporal (Clb) es alto (Nolan y Reid, 1993). El Clb se puede definir como el volumen de sangre depurada del fármaco por diversos procesos de eliminación por

unidad de tiempo, incluyendo mecanismos hepáticos, renales, respiratorios, etc. La velocidad de desaparición del propofol del plasma es superior al flujo sanguíneo hepático lo que sugiere que además del metabolismo hepático del producto existen otros lugares extrahepáticos de metabolización (Simons et al., 1991; Cockshott et al., 1992; Nolan y Reid, 1993; Thurmon et al., 1996) y vías extrarrenales de eliminación (Kanto y Gepts, 1989).

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

En seres humanos, la farmacocinética del propofol en los pacientes que sufren una enfermedad renal (Morcos y Payne, 1985) o cirrosis hepática (Servin et al., 1988) es similar a la de personas sanas, lo que indica que el propofol podría ser útil también en animales con disfunción hepática o renal (Ilkiw, 1992). Según algunos autores, las afecciones hepáticas prolongan el tiempo de recuperación pero no encuentran efectos adversos sobre el tiempo de despertar y, de hecho, es un anestésico ampliamente utilizado en medicina humana en intervenciones de transplante hepático (McKelvey, 1997).

Efectos sobre el sistema nervioso

El propofol deprime el sistema nervioso central intensificando los efectos inhibitorios del ácido γ -aminobutírico (GABA). Su sitio de acción es diferente al de las benzodiazepinas, lo que hace que tengan efectos aditivos o sinérgicos en los seres humanos (Concas et al., 1991; Bryson et al., 1995). El propofol provoca una reducción generalizada en la actividad metabólica del cerebro (Langley y Heel, 1988; Thurmon et al., 1996). Vandesteene et al. (1988) observaron un descenso en el consumo cerebral de oxígeno (un 18,25%), aunque no hubo cambios en el metabolismo de la glucosa o del ácido láctico.

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

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

El propofol es mejor anticonvulsivante que el tiopental (Lowson et al., 1990), y es útil en los pacientes epilépticos o en los que puedan sufrir daños en el sistema nervioso, ya sea por el procedimiento quirúrgico o diagnóstico, como en la realización de una mielografía (Ilkiw, 1992). El propofol tiene propiedades anticonvulsivantes en ratones (Lowson et al., 1990) y ha controlado el status epiléptico en seres humanos (Mackenzie et al., 1990). Según Veterinary Learning Systems Co. (1997), el propofol puede ser utilizado con seguridad en pacientes con antecedentes convulsivos sin que induzca convulsiones, incluso puede utilizarse una perfusión intravenosa a velocidad controlada junto con diazepam, para controlar cuadros convulsivos en pacientes que los presenten. También puede ser utilizado en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central e incluso en pacientes con traumatismo craneal. Por otra parte, el propofol ha provocado movimientos musculares espontáneos durante la recuperación de la anestesia en niños, probablemente debido a la actividad subcortical (Borgeat et al., 1993). En un estudio de Davies (1991), se ha señalado un 7,5% (de 148 perros

anestesiados con propofol solo o con diversos regímenes preanestésicos), en los que se observaron efectos de excitación, tales como movimientos musculares espontáneos, opistótono, hiperextensión de las extremidades, jadeo, movimientos natatorios y retracción de la lengua.

Bufalari et al. (1995) no observaron diferencias en la amplitud total del encefalograma (EEG) de los perros premedicados con atropina y anestesiados sólo con propofol comparado con otros que fueron premedicados, además, con medetomidina o acepromacina y anestesiados con este fármaco. Sí hubo un incremento significativo en esta variable en los tres grupos estudiados durante la recuperación, si se compara con el período anestésico.

El propofol también produce un descenso en la presión intraocular, previniendo el aumento que provoca la administración de relajantes musculares despolarizantes o la intubación traqueal en seres humanos y animales (Mirakhur et al., 1987; Marsico et al., 1991); así, puede usarse en pacientes que deban someterse a cirugía oftálmica y periocular (Marsico et al., 1991; Ilkiw, 1992; Duke, 1995).

Efectos cardiovasculares

La administración de propofol, ya sea en dosis única, en bolos o bien empleado en infusión, no deprime de manera significativa la frecuencia cardíaca, permaneciendo dentro de los límites fisiológicos, con respecto a los valores basales en el perro (Bufalari et al., 1996; England et al., 1996a). Se debe tener en cuenta que en los primeros minutos puede producir una breve y discreta hipotensión que puede unirse a una bradicardia (Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; Veterinary Learning Systems Co., 1997), aunque podemos considerar al fármaco como un depresor cardíaco (Martin, 1989).

Por otra parte, Hammond y England (1994), observaron que la frecuencia cardíaca en perros anestesiados con propofol tuvo tendencia a elevarse, pero las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, en otros estudios realizados en perros mestizos a los que se administró una única dosis de este fármaco, sí se observó un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca durante los primeros 10 minutos de anestesia; después descendió progresivamente y se mantuvo en un valor similar al basal (Cullen y Reynoldson, 1993).

Por otra parte, se sabe que el propofol tiene una acción vasodilatadora directa, lo que reduce la precarga y el gasto cardiaco produciendo hipotensión; en consecuencia, esta acción puede disminuir la hipertensión que producen los α_2 agonistas en una primera fase (Bufalari et al., 1996), lo que abole bruscamente el reflejo vagal que produce la bradicardia y, en consecuencia, eleva la frecuencia cardiaca por un efecto de rebote. Según Redondo (1998) después del aumento inicial, la frecuencia cardiaca experimentó un descenso progresivo durante el procedimiento anestésico. En un estudio de England et al. (1996a) se observó que la frecuencia cardiaca aumenta tras la administración de propofol en perros sedados con romifidina a dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV, hecho que no ocurre cuando se emplean 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV (aunque el estudio estadístico no reveló diferencias entre los dos lotes). Así, las diferencias en la frecuencia cardiaca puede explicarse por la mayor concentración plasmática teórica de romifidina (perros sedados con 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en el momento de la administración de propofol, lo que estaría en concordancia con lo descrito. El sinergismo de los sedantes α_2 agonistas, de la atropina y del propofol podrían explicar este hecho (Bufalari et al., 1996).

Redondo (1998) observó además que tras la inducción anestésica con propofol se produjo una caída brusca de la presión arterial media, con descensos cifrados entre el 10,4% y el 21,2% con respecto a los valores postsedación. El efecto vasodilatador directo del propofol, efecto que es dosis-dependiente, reduce la precarga y, por consiguiente, el gasto cardiaco, produciendo hipotensión (Goodchild y Serrano, 1989; Nakamura et al., 1992).

Cullen y Reynoldson (1993), sin embargo, observaron que la presión arterial media aumenta tras la inducción de la anestesia con propofol en perros premedicados con xilacina o medetomidina, hecho que los autores explican por la contricción arteriolar que provoca directamente el propofol o a la acción de los α_2 agonistas, que estimulan los receptores postsinápticos de la musculatura vascular lisa, lo que produce vasoconstricción (Maze y Tranquilli, 1991). Otros estudios, sin embargo, indican que la presión arterial no varía significativamente en relación con los valores basales en perros premedicados con atropina y medetomidina y anestesiados con propofol (Vainio, 1991; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995).

Efectos respiratorios

Diversos autores han observado que existe un cierto grado de depresión respiratoria tras la administración de propofol (Taylor et al., 1986; Grounds et al., 1987, Goodman et al., 1987). El propofol produce una depresión respiratoria directamente proporcional a la dosis inyectada (Marsico et al., 1991; Hall, 1992, Waterman, 1992; Bufalari et al., 1998; McKelvey, 1997). Cuando se inyecta una dosis excesiva o bien una dosis adecuada pero a velocidad excesiva puede producir un breve periodo de apnea reversible y de fácil tratamiento, convirtiéndose así la anestesia con este agente en una técnica segura (Marsico et al., 1991; McKelvey, 1997). Este período de apnea suele ser menor de 30 a 45 segundos, aunque dosis excesivas pueden producir una apnea más prolongada (Marsico et al., 1991). Los efectos del propofol sobre el sistema respiratorio son similares a los producidos por los barbitúricos, son dosis dependientes y son menos acusados con perfusión continua que con los bolos intravenosos (Marsico et al., 1991).

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

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

Redondo (1998) observó una caída de la frecuencia respiratoria tras la inducción con propofol, que osciló entre el 40,3% y el 6,4% con respecto a los valores postsedación, aunque no hubo diferencias estadísticas. A continuación registró un descenso progresivo más ligero de la frecuencia respiratoria durante los primeros minutos de la anestesia (primer cuarto de hora), y después, un ascenso gradual hasta el final de la anestesia. Estos resultados concuerdan con los mostrados en diversos estudios, en los que se registra una frecuencia respiratoria menor que la basal durante un tiempo que puede llegar hasta los 60 minutos postinducción en perros premedicados con

medetomidina, xilaxina o romifidinaa y anestesiados con propofol (Cullen y Reynoldson, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Bufalari et al., 1996; England et al., 1996a). La elevación observada al final de la anestesia puede explicarse por la disminución de la acción depresora del propofol y de los sedantes al disminuir su concentración plasmática como consecuencia de su rápida metabolización y redistribución (Zoran et al., 1993).

Indicaciones clínicas

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

Con la administración endovenosa de propofol se consigue una anestesia profunda, rápida y suave, aplicándolo solo o bajo diversos regímenes preanestésicos (Smith et al., 1993; Redondo et al., 1996; Redondo et al., 1997). La anestesia con propofol permite un magnífico control sobre el grado de profundidad del plano anestésico y una rápida modificación de éste. Además, es un fármaco que se caracteriza por su recuperación muy rápida y sin efecto acumulativo (Veterinary Learning Systems Co., 1997).

Ha sido empleado para realizar muchas técnicas diagnósticas en las que se requiere anestesia general, como ocurre en radiología, exámenes oftalmológicos, biopsias guiadas por ecografía, exploración de las vías aéreas superiores (Robinson et al., 1995) y tomografía computarizada (Duke, 1995). También se ha utilizado en endoscopias del aparato respiratorio y digestivo (Sap et al., 1993; Cotard, 1995; Thurmon et al., 1996). También es útil en la endoscopia gastrointestinal porque es antiemético y no afecta a la motilidad gastrointestinal (Robinson et al., 1995). Lucena et al. (1998) señalaron que el empleo de romifidina, combinada o no con atropina, junto con propofol-halotano permite la exploración endoscópica del aparato digestivo superior ya que relaja los esfínteres y reduce las contracciones gástricas.

Se ha utilizado con éxito en protocolos combinados con medetomidina como preanestésico y halotano como mantenimiento anestésico o exclusivamente con una

combinación de propofol-halotano, en intervenciones de laparoscopia en perros, demostrando la ausencia de cambios neurológicos durante la anestesia, aspecto comprobado mediante electroencefalograma (Bufalari et al., 1996).

Puede utilizarse en neurocirugía ya que no aumenta la presión intracraneal (Ravussin et al., 1991) y por tener efectos protectores sobre el cerebro. Puede utilizar en cirugía oftálmica ya que antagoniza el aumento de la presión intraocular que se produce tras la intubación o la administración de relajantes musculares (Guedes et al., 1988; Marsico et al., 1991). También se ha empleado para la realización de la angiografía fluoresceínica en el perro (Schaepdrijver et al., 1996).

Su rápido metabolismo lo convierte en una buena inducción en cesáreas, teniendo en cuenta que desde la inyección del propofol hasta que se retiran los cachorros deben transcurrir más de 10-15 minutos para que sea la propia madre quien metabolice el medicamento de forma que al extraer los cachorros ya no quede propofol circulante. Además, la madre se recuperará de forma rápida y podrá atender a sus cachorros y empezar la lactancia inmediatamente (Waterman y Lucke, 1992; Duke, 1995; McKelvey, 1997). Además se debe tener en cuenta que los cachorros tienen una buena capacidad de conjugación enzimática y eliminan cualquier resto de propofol de su organismo (Thurmon et al., 1996). Algunos autores lo consideran incluso más seguro que la anestesia epidural, siendo considerado el anestésico ideal para procedimientos en cachorros (Veterinary Learning Systems Co., 1997)

Administración y dosificación

El propofol es un anestésico intravenoso que puede ser usado como inductor de la anestesia general, para permitir la intubación endotraqueal antes de la administración de un agente anestésico inhalatorio, y también en el mantenimiento de la misma, ya sea mediante infusión continua o por administración intermitente en bolo a dosis efecto cuando sea necesario (Ezquerro Calvo et al., 1992; Robinson et al., 1995).

Las dosis varían en función a la premedicación, siendo habitual en pacientes sin premedicación de 6-7 mg/kg para conseguir una buena inducción (Ginés Laredo, 1997; McKelvey, 1997; Bufalari et al., 1998). Una administración demasiado rápida provocará apnea de forma que tendremos que intubar e insuflar los pulmones mediante una bolsa

ambu o el equipo de anestesia inhalatoria. Por el contrario, una administración demasiado lenta hará que nunca consigamos el plano anestésico requerido debido a la rápida velocidad de metabolización del fármaco (Duke, 1995; Robinson et al., 1995; McKelvey, 1997).

La recomendación habitual es calcular la dosis supuestamente necesaria para la inducción e inyectar un 20-25% de la dosis total en unos 10 a 15 segundos, en otros 20 a 30 segundos se repite otro 20-25% de la dosis calculada, esperando de nuevo 20-30 segundos y repitiendo el procedimiento sucesivamente de forma progresiva hasta conseguir el efecto deseado

En pacientes premedicados con xilacina (0,5-0,8 mg/kg IM) se utilizan dosis de 3-4 mg/kg para conseguir el mismo efecto (Cullen y Reynoldson, 1993; McKelvey, 1997; Redondo et al., 1997). En un minuto se logra el efecto deseado y se puede intubar, la recuperación completa se produce entre 15 a 20 minutos después. Al usar medetomidina (10 a 40 µg/kg IM ó IV), se observa una disminución de la dosis de propofol dosis dependiente de la dosis de medetomidina empleada (Hammond y England, 1994), lograndose la inducción con dosis tan pequeñas como 0,77-2 mg/kg (Sap y Hellebrekers, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995).

En un estudio de England et al., (1996a) realizado en perros sedados con romifidina (de 20 a 120 µg/kg), se señalaron unas dosis medias de inducción de 2,55 a 1,77 mg/kg IV.

Tras la inducción se puede mantener la anestesia con infusiones de 0,15-0,4 mg/kg minuto (Langley y Heel, 1988; Hall, 1992; Thurmon et al., 1996; McKelvey, 1997). En perros premedicados con medetomidina esta dosis de mantenimiento puede ser solamente de 0,15mg/kg/minuto (0,06-0,4 mg/kg/minuto) (Väinö y Vähä-Vähe, 1990; Hammond y England, 1994)

También se puede prolongar la anestesia manteniendo el plano mediante inyecciones repetidas en forma de bolos intravenosos a dosis-efecto (Marsico, 1991; Thurmon et al., 1996). Normalmente la dosis empleada en esta forma de mantenimiento es de 0,5-2 mg/kg cuando se cambia a un plano anestésico más superficial (Thurmon et

al., 1996)

Toxicidad

En un estudio de toxicidad aguda realizado en ratas por Laboratorios Braun (B. Braun Melsungen, 1998), administrando propofol en bolo o con inyección intravenosa durante 6 horas, no se observaron diferencias en el perfil de toxicidad en comparación con otros preparados de propofol. La Dosis Letal 50 (DL50) intravenosa en ratones es de 53 mg/kg y en ratas es de 42 mg/kg. También se estudió la toxicidad crónica mediante la administración continuada de propofol en inyección o infusión 2-3 veces por semana a dosis de 10 a 30 mg/kg durante un período de hasta un mes en perros y ratas. No se observaron efectos patológicos ni toxicológicos. En los ensayos en que se administraron los principios activos puros sin propofol tampoco se constataron efectos tóxicos.

El propofol atraviesa la placenta. En los estudios de embriotoxicidad realizados en ratas y conejos no se observó ningún efecto teratogénico. En la administración perinatal en ratas no se observaron signos de fototoxicidad ni alteraciones en el desarrollo postnatal (Kohl, 1997)

Efectos secundarios

El tipo y frecuencia de los efectos secundarios del propofol se han evaluado extensamente. En un estudio realizado en 1.469 pacientes se observó en la inducción un 13,9% de casos de excitación con movimientos espontáneos (8,7%), fasciculaciones (3%) y movimientos de deglución (2,3%). El 20% de los pacientes presentó períodos de apnea durante más de 30 segundos. Otros efectos secundarios más raros fueron tos (1,9%) y eritema/exantema (1,8%) (Stark et al., 1985).

El dolor que provoca la inyección es uno de los efectos secundarios más conocidos del propofol. Después de emplear propofol en emulsiones grasas con LCT (triglicéridos de cadena larga) este efecto se observó con una frecuencia de hasta el 90% (McCollum y Dundee, 1986; Bryson et al., 1995). Para reducir el dolor se han investigado diferentes métodos tales como la administración de lidocaína, fentanilo, morfina o meperidina antes de administrar propofol, enfriamiento de la emulsión, etc. (Parma y Koay, 1998). Todos los procedimientos se asocian al riesgo de contaminación

de la solución o resultan laboriosos. Aunque se logró disminuir el dolor con algunos de los procedimientos descritos, este problema no pudo resolverse (Tan y Onsiang, 1998).

Aunque el dolor a la inyección es frecuente, las complicaciones venosas son raras (< 0,6%). Las inyecciones paravenosas o intraarteriales tampoco provocan inflamación tisular ni necrosis (Holley y Cuthrell L, 1990)

SEVOFLUORANO

La anestesia inhalatoria es una de las técnicas preferidas para el mantenimiento de la anestesia general, ya que deprime en menor medida las constantes cardiorrespiratorias, y nos permite controlar en todo momento la profundidad anestésica por medio de la concentración inspirada de agente. Además de estas ventajas nos proporciona una oxigenación óptima y una ventilación pulmonar adecuada.

Historia y desarrollo del sevofluorano

El sevofluorano es un agente anestésico volátil de reciente uso en medicina humana y veterinaria. Sin embargo, no es de nueva aparición, ya que investigaciones de uso del sevofluorano fueron llevadas a cabo hace unos 20 años.

En los años 70, investigadores de los laboratorios Baxter-Travenol informaron de la síntesis de una molécula halometil-poli-fluor-isopropil-éter con propiedades anestésicas: fue en 1971 cuando Wallin, Napoli y Regan sintetizaron la molécula de sevofluorano (fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil éter), llevándose a cabo durante varios años diversos experimentos en animales, y desarrollándose, a finales de los 80, el producto en los laboratorios Baxter (Campos,1996).

En 1990 comienza su uso clínico rutinario en Japón, fabricándose y comercializándose el producto por Abbot Laboratories en Estados Unidos como Ultane[®] y en Europa bajo el nombre de Sevorane[®] (Campos,1996).

Descripción y características químicas

El sevofluorano es un líquido incoloro, volátil y no inflamable con un característico olor suave que recuerda al éter (Patel y Goa, 1996). Químicamente es un isopropil eter (fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propileter) que se revela como un potente anestésico inhalatorio halogenado no explosivo y no inflamable (Holaday, 1983).

Su punto de ebullición se halla por encima de los agentes habituales (58,5-58'6°C) y la presión de vapor por debajo, siendo de 157- 160mmHg a 20°C, lo que lo

sitúa dentro de márgenes que no modifican substancialmente su administración (Patel y Goa, 1996; Gonzalez, 1997), permitiéndose ser usado en los vaporizadores convencionales (Yasuda et al., 1989; Smith et al., 1996).

Tabla 6: Características físicas de los distintos agentes anestésicos (Gonzalez, 1997).

Agente	Presión de vapor	Punto ebullición	% degradación	Coefficiente sangre/gas
Sevofluorano	170	58,5	2	0,65
Desfluorano	669	22,8	0,02	0,45
Isofluorano	240	48,5	0,2	1,4
Halotano	244	50,2	20	2,4
Protóxido			0,004	0,47

El coeficiente de partición sangre/gas es bajo (0,65%). Este coeficiente corresponde a la solubilidad en sangre, y cuanto más bajo sea, menor tiempo se necesita para que se equilibren los niveles alveolares y cerebrales (Brown, 1995). Esta solubilidad le permite ser más rápido que otros anestésicos inhalatorios (Kazama e Ikeda 1988; Gomez-Villamandos et al., 1998), e influye en la constante de tiempo (tiempo necesario para igualar la fracción administrada en gases frescos con la espiración), que disminuye, y así también el consumo de gases frescos (Gonzalez, 1997). La rapidez en igualar concentraciones rápidamente, facilita en gran medida cambiar la profundidad anestésica (Gonzalez, 1997), y así también el ritmo de eliminación es superior para este agente, con lo cual la recuperación anestésica se ve más acelerada (Gomez-Villamandos et al., 1998; Belme et al., 1999).

Por otro lado, la solubilidad del sevofluorano en muchos tejidos, particularmente en la grasa, es más alta que para otros agentes como el desfluorano, por lo que la velocidad de recuperación anestésica con sevofluorano debería ser teóricamente más lenta, particularmente tras anestesia prolongada (Eger y Johnson, 1987, Eger et al., 1997); pero la recuperación es aún más rápida que tras una anestesia similar con

isofluorano (Eger y Johnson, 1987, Eger et al., 1997). Por el contrario, la solubilidad en plásticos y goma es baja por lo que el circuito anestésico extrae menos agente durante la administración (Targ et al., 1989; Gonzalez, 1997).

La Concentración Alveolar Mínima (CAM) del sevofluorano se ha descrito en un rango que va desde el 1,71% al 2,05% en humanos adultos (Smith et al., 1996), y desde el 1,97% al 3,3% en otros animales, midiéndose en 2,58% en gatos (Steffey, 1992) y de un 2,09% al 2,36% en perros (Kazama Ikeda, 1988; Mutoh et al., 1997) (ver tabla p.5).

Farmacocinética

Los anestésicos volátiles o gaseosos son efectivos siempre que alcancen la sangre. En los alvéolos, el gas difunde a través de las membranas, y llega a sangre a través de los capilares pulmonares, difundándose según las leyes de Dalton y de Henry. Los anestésicos disueltos en la sangre se transportan hacia los tejidos adiposos debido a su mayor solubilidad en medio lipídico que en acuoso. (Redondo, 1998)

El bajo coeficiente de partición sangre/gas del sevofluorano, resultante de su alta solubilidad, hace que el paso a sangre y la inducción anestésica sean más rápidos (Baum et al., 1997; Sigston et al., 1997; Belme et al., 1999), y así la farmacocinética de este agente también es más rápida (Belme et al., 1999).

El sistema nervioso contiene más lípidos que cualquier otra parte del organismo, por lo que atrae mayor cantidad de anestésico que otros órganos. Por ello, el Sistema Nervioso Central es más susceptible a los efectos anestésicos que otros sistemas. Por el contrario, cuando cesa la administración, el anestésico se elimina del cerebro con mayor rapidez que en otros tejidos menos irrigados (Booth, 1988).

Entre un 95 y un 98% de la cantidad de sevofluorano utilizado es eliminado a través de los pulmones; y sólo de un 2 a un 5% de la dosis absorbida es metabolizada (Belme et al., 1999).

El sevofluorano sufre biotransformación en grado apreciable, algo atemperado por su baja solubilidad, situándose entre un 2% y un 4% (Gonzalez, 1996); ya que la rápida y extensiva eliminación pulmonar de sevofluorano minimiza la

cantidad de anestésico disponible para metabolizarse (Abbot Laboratories, 1998). Su metabolización es hepática (desfluorinización) (Martín et al., 1996), formándose dos metabolitos: fluor y hexafluoroisopropanolol (HFIP) que es glucoronizado rápidamente (Martín et al., 1996; Gonzalez, 1997) y eliminado como metabolito urinario (Abbot Laboratories, 1998). Debido a la capacidad de generar flúor, se asumió que el sevofluorano podría producir fallo renal (Gonzalez, 1997), si bien no se ha encontrado evidencia de ello.

Hasta un 3,5% de la dosis de sevofluorano aparece en la orina como fluor inorgánico. Estudios sobre el flúor indican que hasta un 50% del aclaramiento del mismo no es renal (se fija al hueso) (Abbot Laboratories, 1998)

Farmacodinamia

La variedad de características químicas determina el medio por el cual un agente inhalatorio es administrado, lo que incluye el peso molecular, punto de ebullición, densidad del líquido, densidad de vapor y presión de vapor. Las moléculas del anestésico, en fase líquida están en constante movimiento, y algunas de ellas en la superficie, alcanzan una velocidad suficiente para escapar del líquido y llegar a convertirse en una molécula de vapor en fase gaseosa. Este proceso es dinámico y el equilibrio se establece cuando el número de moléculas que dejan el líquido se iguala a las que regresan a él; esa presión que ejercen las moléculas gaseosas se denomina presión de vapor, que es única para cada agente anestésico y está directamente relacionada con la temperatura del líquido. Esta presión es una medida de la concentración máxima de anestésico inhalado disponible en unas condiciones determinadas, ya que la presión de vapor de un fármaco volátil debe ser la adecuada para suministrar una cantidad suficiente de moléculas en estado gaseoso que produzcan anestesia en condiciones ambientales (Steffey, 1994).

La cantidad de gas que se disuelve en los líquidos y en los sólidos depende del gas en sí mismo, de la presión parcial del gas, la naturaleza del solvente y la temperatura. En los anestésicos inhalatorios la solubilidad se expresa más comúnmente como un coeficiente de partición, que describe la capacidad por unidad de volumen de solvente, con relación a un segundo solvente (Ej. sangre/gas) para un anestésico dado a una temperatura específica cuando existe un equilibrio del anestésico entre las dos fases.

Las principales características de solubilidad para la selección de un agente anestésico inhalatorio son las solubilidades sangre/gas y grasa/gas. El primero es una medida de la velocidad de inducción, recuperación anestésica y cambios en los niveles anestésicos. El coeficiente grasa/gas se correlaciona inversamente con la potencia anestésica y describe la apetencia lipídica del agente (Steffey, 1994).

La concentración alveolar mínima (CAM) es uno de los principales índices de potencia anestésica, siendo ésta inversamente proporcional a la CAM (potencia = 1/CAM) (Steffey, 1994), y que se define como la concentración alveolar mínima de anestésico necesaria para prevenir el movimiento en el 50% de los pacientes durante la incisión en la piel (Belme et al., 1999). La presión parcial alveolar en el equilibrio se corresponde con la presión parcial del anestésico en sangre arterial y en cerebro. En la tabla siguiente se muestran las diferentes CAM para diferentes agentes anestésicos en el perro y el gato comparadas con las del hombre, y en ausencia de otras drogas a una temperatura y condiciones fisiológicas normales y estables (Steffey, 1994).

Tabla n°7: CAM de los diferentes anestésicos inhalatorios

Agente	Gato	Perro	Humano
Metoxifluorano	0.23	0.23	0.16
Halotano	0.81-1.14**	0.87	0.77
Enfluorano	2.37 [♦]	2.20	1.68
Isofluorano	1.63	1.28	1.15
Dietil eter	2.10	3.04	1.92
Sevofluorano	2.58	2.36	1.71
Desfluorano	ND	7.20	4.58
Ciclopropano	19.7	15.9	9.20
Oxido nitroso	255	188-222	105

*Los datos se presentan en orden de CAMreciente para el gato y, excepto los señalados, han sido tomados de Cullen, 1986.

[♦]Webb et al., 1987.

**Steffey, 1992.

ND: No disponible.

La dosis anestésica puede expresarse en función de la CAM (1.2CAM, 1.5

CAM, que representan unas dosis del 20% y del 50% mayores que la CAM respectivamente), teniendo en cuenta que es la dosis anestésica 50, los niveles quirúrgicos de los anestésicos inhalatorios en ausencia de preanestésicos o inductores anestésicos suele estar en el rango de 1.4-1.8 CAM (Steffey, 1994).

El objetivo de la administración de un anestésico inhalatorio es conseguir y mantener una presión parcial o “tensión” de anestésico en el cerebro, lo que se consigue mediante la manipulación de la tensión de anestésico en el sistema respiratorio. La tensión alveolar de anestésico es un equilibrio entre el anestésico administrado que llega a los pulmones y el que llega a sangre desde los mismos (Steffey, 1994), y el tiempo que tarda un agente anestésico en alcanzar este equilibrio está inversamente relacionado con el coeficiente de partición sangre/gas (Shiraishi e Ikeda, 1990; Yasuda et al., 1991). Así la distribución de anestésico a los alvéolos depende de la concentración del anestésico inspirado y la magnitud de la ventilación alveolar. Esta última, se ve alterada por cambios en los niveles anestésicos, ventilación mecánica o cambios en la ventilación del espacio muerto. Por otra parte la captación sanguínea de anestésico depende de la solubilidad anestésica, el gasto cardíaco y la diferencia entre las presiones parciales de anestésico en gas alveolar y sangre venosa (Steffey, 1994).

La recuperación anestésica está relacionada con la tensión en gas alveolar y por lo tanto con la tensión de anestésico en el cerebro. La recuperación anestésica depende en gran medida de la caída en la concentración alveolar del anestésico, que dependerá a su vez de la ventilación alveolar, solubilidad del agente anestésico y gasto cardíaco. La duración de la anestesia y el metabolismo del agente también influyen en la recuperación (Steffey, 1994), si bien en el caso del sevoflurano, debido al bajo porcentaje que es metabolizado, este aclaramiento metabólico no suele ser tenido en cuenta (Belme et al., 1999). La eliminación de sevoflurano ha resultado ser más rápida en diversos estudios realizados, que la eliminación de otros agentes anestésicos (Stein et al., 1990; Belme et al., 1999).

Efectos cardiovasculares

Todos los agentes inhalatorios producen unos efectos dosis-dependientes en el sistema cardiovascular (Torri, 1998), si bien existen resultados contrapuestos en lo que se refiere al efecto sobre la frecuencia cardíaca señalando que ésta sufre incremento,

disminución o que se mantiene estable (Bernard et al., 1990; Bernard et al., 1992; Frink et al., 1992a; Ebert et al., 1995; Ebert, 1996; Hettrich et al., 1996; Rolf y van Aken, 1996).

Los estudios realizados en veterinaria a este respecto, refieren cambios mínimos en la frecuencia cardíaca en perros y caballos con el empleo del sevoflurano (Aida et al., 1994; Mutoh et al., 1995a; Mutoh et al., 1997).

En lo referente a la presión arterial sí hay un consenso generalizado en que todos los agentes inducen un descenso dosis-dependiente de presión arterial media, sistólica y diastólica, produciendo de forma similar vasodilatación sistémica y un descenso de la resistencia vascular (Bernard et al., 1990; Bernard et al., 1992; Warltier y Pagel, 1992; Whitten et al., 1993; Jones y Nay, 1994; Coriat, 1995; Ebert et al., 1995; Ebert, 1996; Hettrich et al., 1996; Ide et al., 1996; Lowe et al., 1996; Mutoh et al., 1997; Torri, 1998), por sus efectos a nivel de la musculatura lisa vascular, la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo (Torri, 1998). Los cambios en la presión arterial, medidos en un estudio comparativo realizado en gatos, se produjeron en grado similar (Hikasa et al., 1996) o ligeramente inferiores (Torri, 1998) a los inducidos por el isoflurano, y considerablemente menos que los del enflurano (Hikasa et al., 1996). Estos descensos vasculares han sido paralelamente asociados a un descenso del gasto cardíaco con el uso de todos los agentes halogenados (Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992a; Ide et al., 1996); si bien en un estudio realizado en perros, a pesar de la disminución de la presión arterial, el índice cardíaco se mantuvo (Mutoh et al., 1997). En otros estudios llevados a cabo en humanos, el índice cardíaco descendió de manera dosis-dependiente, y la resistencia vascular sistémica se redujo en menor grado con sevoflurano y halotano que con isoflurano (Eger et al., 1970; Stevens et al., 1971; Weiskopf et al., 1991; Malan et al., 1995).

El mantenimiento de una buena perfusión sanguínea a los distintos órganos durante la anestesia es un problema muy relevante debido a la posibilidad de que una reducción en el aporte sanguíneo puede contribuir a un daño orgánico relacionado con la anestesia (Torri, 1998). La administración de sevoflurano o isoflurano en animales monitorizados, han mostrado una mayor preservación del flujo arterial hepático y aporte sanguíneo mientras que el halotano produjo una marcada reducción en este flujo arterial (Bernard et al., 1992; Frink et al., 1992a). También el flujo arterial renal se ve

preservado con el uso del sevoflurano o isoflurano frente al empleo de halotano (Crawford et al., 1992; Frink y Brown, 1994), así como los aportes sanguíneos a bazo, páncreas y pulmón (Conzen et al., 1992). Por otra parte, todos los agentes halogenados producen un aumento general en el flujo sanguíneo y disminuyen la tasa metabólica de manera dosis-dependiente, y aunque distintos agentes anestésicos no producen efectos significativos en el aumento de la presión intracraneal, todos ellos pueden aumentarla mediante vasodilatación cerebral (Torri, 1998); si bien varios estudios sobre los efectos cerebrovasculares del sevoflurano han mostrado una pequeña disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que ha indicado que el sevoflurano podría ser un vasodilatador menos potente que el isoflurano (Scheller et al., 1988; Kitaguchi et al., 1993).

Todos los agentes halogenados producen una disminución dosis-dependiente de la contractilidad miocárdica (Bernard et al., 1990; Malan et al., 1994), pero en el estudio llevado a cabo por Malan et al (1994), los índices electrocardiográficos de contractilidad no se veían alterados a concentraciones cada vez más altas de sevoflurano, e incluso la contractilidad miocárdica era menor que con enflurano (Kikura e Ikeda, 1993). Posiblemente, uno de los efectos más espectaculares de los nuevos anestésicos es que no inducen arritmias cardiacas, no sensibilizan al corazón a las catecolaminas, como el halotano o isoflurano (Ebert et al., 1995; Ebert, 1996) lo que ha sido también contrastado en la inducción con mascarilla, sin premedicar a los pacientes (Mutoh et al., 1995a y 1995b). Así mismo no alteran los tiempos de conducción aurículoventricular, el sistema de cardiaco se mantiene estable durante la anestesia, lo que contribuye a la estabilidad del ritmo cardiaco, y parecen no ejercer una definitiva acción sobre el riego coronario, aunque se ha descrito que el sevoflurano sí aumenta claramente el flujo (Nakamura et al., 1993; Hirano et al., 1995; Nakaigawa et al., 1995). El sevoflurano produjo dilatación de los vasos coronarios de pequeña resistencia en menor medida que lo produce el halotano, así como redujo menos la reserva de flujo coronario de lo que lo hace el halotano (Torri, 1998).

Efectos respiratorios

El sevoflurano, como el resto de agentes halogenados, se ha señalado que induce depresión respiratoria dosis-dependiente en el perro, gato y caballo, como ha sido referida para el halotano, isoflurano y enflurano (Jones, 1990; Warltier, 1992; Jones y Nay, 1994; Green, 1995; Gomez-Villamandos, 1998), asociada con una

disminución de la frecuencia respiratoria. Así mismo se ha comprobado que el sevoflurano ejerce una acción broncodilatadora quizás más patente que la inducida por el halotano y el isoflurano, señalándose que puede constituir una alternativa en pacientes asmáticos (Katoh y Ikeda, 1994; Mitsuata et al., 1994; Hashimoto et al., 1996; Nakaoji et al., 1996).

El sevoflurano, así como el desflurano, produce, de forma dosis-dependiente, un incremento de concentración y una respuesta disminuida al dióxido de carbono y un aumento de la hipercapnia (Jones, 1990; Warltier y Pagel, 1992; Jones y Nay, 1994; Green, 1995), ya que produce una disminución de la saturación de oxígeno en sangre periférica y una disminución del CO₂ espirado (End tidal –Et- CO₂) (Steffey, 1992; Mutoh et al., 1997; Gomez-Villamandos et al., 1998)

Una de las características del sevoflurano es la ausencia de irritabilidad hacia el sistema respiratorio y vías aéreas. Presenta menos pungencia, lo que combinado con su rápido comienzo de acción le proporcionan una características deseables para la inducción anestésica (Frink y Brown, 1994).

Efectos hepáticos

Los efectos sobre la función hepática de un agente anestésico es uno de los puntos más importante a valorar en el uso y seguridad del mismo, ya que su biotransformación puede causar resultados indeseables tales como necrosis celular debido a la producción de metabolitos reactivos y su unión a macromoléculas hepáticas (Frink, 1995a). El sevoflurano ha sido utilizado en varias poblaciones de pacientes sin que se haya visto evidencia de hepatotoxicidad (Frink, 1995a). Este agente anestésico parece tener un potencial extremadamente bajo de iniciar la cascada desencadenante del daño hepatocelular (respuesta inmune frente al ácido trifluoroacético), debido a su baja biotransformación (Rehder et al., 1967; Kahrasch et al., 1995a). Otro mecanismo que responsable de la baja hepatotoxicidad es el cambio en el metabolito que se produce. En vez de producirse ácido trifluoroacético, se produce hexafluoroisopropanolol (HFIP), que tiene menos capacidad para unirse a las proteínas que el TFA. Así mismo el HFIP no se acumula sino que es glucoronizado rápidamente y se excreta por la orina también de manera rápida (Kharasch et al., 1995a; Jiexiang, 1993). La baja unión por tanto del HFIP y el HFIP-glucurónido a las macromoléculas hepáticas es lo que podría excluir el

inicio de la respuesta inmunomediada, y por tanto, según los datos actuales, hace que el potencial hepatotóxico del sevoflurano sea bastante bajo.

Metabolismo

Como ya se ha mencionado, el bajo porcentaje de sevoflurano que es metabolizado en el organismo, produce dos productos: el fluoruro inorgánico, y el hexafluoroisopropanolol, que es rápidamente glucoronizado en el hígado y posteriormente excretado por la orina. El citocromo P450 2E1 es el predominantemente responsable de esta biotransformación del sevoflurano (Kharasch y Thumel, 1993; Kharasch et al., 1995a; Kharasch et al., 1995b; Wandel et al., 1997). Se ha descrito que los niveles séricos de fluoruro inorgánico son dosis-dependientes, de tal modo que en una exposición de una hora a dos horas a 1CAM oscilaban entre los 10 y 20 μ M/L, entre 20 y 40 μ M/L tras dos horas a 7 CAM, pudiendo estar entre los 20 y 80 μ M/L tras exposiciones prolongadas (Kharasch, 1995)

En los años 60, Taves et al. describieron nefrotoxicidad por metoxiflurano, debido a concentraciones elevadas de fluoruro inorgánico. Esta toxicidad fue cuantificada, estableciéndose en diversos estudios posteriores, una concentración umbral 50 μ M de ion flúor para la toxicidad renal inducida por este compuesto (Abbot Laboratories, 1995; Frink, 1995). Sin embargo los anestésicos fluorados desarrollados subsecuentemente (isoflurano, enflurano) no generan concentraciones de este ión superiores a este límite; si bien, incluso concentraciones superiores a esta no han generado nefrotoxicidad (Kazama e Ikeda, 1991; Frink et al., 1994a). El sevoflurano también puede producir concentraciones de fluoruro mayores de 50 μ M, que se eliminan rápidamente (Frink et al., 1994a), no obstante y debido a la ausencia de toxicidad, se estudia la posibilidad de que las altas concentraciones de fluoruro inorgánico podrían no ser el único mecanismo responsable de la nefrotoxicidad (Abbot Laboratories, 1995).

Estudios llevados a cabo por Frink et al (1994a) y Kharasch et al (1997a) señalan que no existen efectos renales adversos en anestias prolongadas o a bajos flujos con sevoflurano, ya que no se detectaba variación alguna en los distintos parámetros renales medidos (capacidad de concentración urinaria, creatinina, urea, etc.), si bien en algunos casos se llegó a superar los 50 μ M de concentración de fluoruro inorgánico.

Entre las teorías que vienen a determinar la seguridad del sevoflurano en relación a su toxicidad por ion flúor, se estima que ésta ha sido demostrada por el metoxiflurano, y que los nuevos anestésicos halogenados difieren de este en varios puntos. Por un lado la tasa de metabolización del metoxiflurano es sustancialmente mayor a la del resto de agentes (50-70% con respecto al 2-8% del sevoflurano) y la vía de la misma también es diferente (Abbot Laboratories, 1995). También parece ser un factor importante, la duración de la exposición al ion, que es mucho más corta para el sevoflurano que para el metoxiflurano (Abbot Laboratories, 1995). Al eliminarse el sevoflurano rápidamente del organismo se previene por tanto una ulterior biotransformación hepática que pudiera provocar más producción de ion flúor (Frink et al., 1994).

Compuesto A

El sevoflurano es una base más inestable que otros anestésicos inhalatorios y puede ser descompuesto por los absorbentes de dióxido de carbono usados en los circuitos anestésicos (Brown y Frink, 1993). Al contacto con los absorbentes alcalinos de CO₂ (cal sodada o cal de hidróxido bórico) usados para la eliminación del CO₂ del circuito anestésico el sevoflurano sufre degradación (Liu et al., 1991; Bito e Ikeda, 1994; Cunningham et al., 1996; Munday et al., 1996). Hanaki et al (1987) identificaron cinco productos de descomposición cuando el sevoflurano reaccionaba con cal sodada en presencia de altas temperaturas. Sin embargo, el producto de degradación más importante es el fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil eter (compuesto A) que se ha citado como nefrotóxico en ratas (Gonsowski et al., 1994a; Gonsowski et al., 1994b; Keller et al., 1995; Kharasch et al., 1997b).

Diversos estudios demuestran que la concentración de este compuesto aumenta debido a factores como son: concentraciones mayores de sevoflurano, el uso de cal de hidróxido bórico frente a cal sodada; entrada menor de gases frescos, es decir, anestesia de bajos flujos o circuitos anestésicos cerrados; temperaturas más altas del absorbente; y utilización de asorbente fresco (Tanifuji et al., 1989; Liu et al., 1991; Frink et al., 1992b; Bito y Ikeda, 1994; Munday et al., 1996). Otros factores tales como una administración más prolongada de anestésico debería conducir a una mayor exposición pero no necesariamente a unas concentraciones superiores de productos de degradación (Frink et al., 1992b).

Frink et al (1992b), en un estudio realizado con sevofluorano a bajos flujos, no observaron organotoxicidad en ninguno de los pacientes estudiados; no hubo elevación de las enzimas hepatocelulares ni de la urea y creatinina séricas. También en otro estudio de este mismo autor (Frink et al., 1994b) se señala que los niveles de compuesto A producido en un circuito semicerrado de anestesia con sevofluorano con cal sodada estaba por debajo de los niveles potenciales de toxicidad y no continuaban aumentando con la duración de la anestesia.

Existen al menos dos factores que pueden prevenir el daño renal provocado por el Compuesto A en humanos: el primero es que en humanos la concentración a la que se exponen es menor que la concentración descrita como capaz de producir daño en la rata (Frink, 1995b), y segundo, que la actividad de un enzima, denominada β -lialasa y que es responsable de la producción del producto tóxico final, tiene aproximadamente diez veces menos actividad en humanos que en ratas (Lash et al., 1990).

Ya que la producción de compuesto A está relacionada con la cantidad de CO₂ presente en el circuito, podría así mismo verse modificada cuando al paciente se le somete a una técnica laparoscópica en la que se consigue un neumoperitoneo a base de dióxido de carbono. En un estudio comparativo de Bito e Ikeda (1995) estos autores señalan que, durante la laparoscopia, parte del dióxido de carbono insuflado es absorbido y por tanto, la cantidad del mismo eliminado por el paciente aumenta con relación a la que se produce en otro tipo de cirugía. Sin embargo, no encontraron diferencias en la concentración de los productos de degradación con uno u otro tipo de técnica.

Así pues a pesar de que es necesario aún la confirmación de la seguridad del sevofluorano en anestesia de bajos flujos o con circuitos cerrados, parece probable que el daño renal producido por el compuesto A es mucho menor de lo que inicialmente se creía. (Frink, 1995b).

Sevofluorano en veterinaria

En medicina veterinaria el uso de agentes halogenados se ha centrado principalmente en la utilización del halotano. No obstante, en las últimas décadas se ha

ido introduciendo el uso de otros agentes como el isofluorano, desfluorano y sevofluorano. Los principales avances en este campo vienen dados por los que se producen en medicina humana, si bien la diferencia de medios marca las pautas en la adaptación de protocolos de medicina humana a veterinaria.

El sevofluorano en veterinaria produce unos efectos dosis-dependientes similares a los que produce su utilización en humanos

Efectos cardiovasculares

En veterinaria los efectos del sevofluorano sobre la frecuencia cardiaca son en cierto modo controvertidos, ya que se ha citado que esta puede mantenerse constante o bien disminuir ligeramente de manera dosis-dependiente en el perro (Kazama e Ikeda, 1988, Akazawa et al., 1988) así como aumentar (Frink et al., 1992; Bernard et al., 1990; Harkin et al., 1994). En un estudio llevado a cabo por Gómez-Villamandos et al (1999) en el cual se comparaban diferentes anestésicos inhalatorios en el perro, la frecuencia cardiaca fue similar con el sevofluorano a la que se encontró utilizando desfluorano e isofluorano como agentes anestésicos, pero significativamente superior a la del halotano. Sin embargo, en el gato, ésta se mantiene estable o ligeramente disminuida con respecto a la basal (Hikasa et al., 1998; Hikasa et al., 1996a, Hikasa et al., 1997a). Hikasa et al (1997b), en un estudio comparativo realizado en gatos encontraron que la frecuencia cardiaca disminuía de manera inversamente proporcional al aumento de la CAM comparada con los valores preanestésicos, pero no existían diferencias significativas entre los distintos agentes estudiados a múltiplos de CAM equivalentes. En este mismo estudio se cita cierta tendencia al aumento de la frecuencia cardiaca en los primeros periodos de mantenimiento de la anestesia, debido posiblemente a la administración de atropina en la premedicación, sin embargo en periodos más tardíos no hubo diferencia ni respecto a los valores basales ni respecto a unos agentes frente a otros. En otras especies animales se ha citado que la frecuencia cardiaca permanece invariable en el cerdo (Ebert et al., 1995).

Con respecto a otros parámetros cardiovasculares como son las presiones arteriales (media, sistólica y diastólica) existe una disminución dosis-dependiente (Harkin et al., 1994; Akazawa et al., 1988; Kazama e Ikeda, 1988; Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992). Gómez-Villamandos et al (1999) registraron, en el perro, valores

estadísticamente superiores en las anestésias realizadas con sevoflurano y halotano a los obtenidos en los protocolos de desflurano e isoflurano, siendo el sevoflurano el agente que produjo una menor depresión de la presión arterial. Esta misma conclusión citan Hikasa et al (1996a y 1998) en un estudio realizado en gatos comparando los efectos del sevoflurano sobre la presión arterial en comparación con el isoflurano y el halotano en anestesia de larga duración; sin embargo el mismo autor en otro estudio comparativo también entre los mismos agentes en el gato (Hikasa et al., 1997a) no encontraron diferencias en la presión arterial.

Otros efectos a tener en cuenta en la utilización de los agentes anestésicos inhalatorios es el que se ejerce sobre la musculatura cardíaca (sensibilización miocárdica y efectos arritmogénicos). Sobre este particular se ha citado la inexistencia de arritmias cardíacas con la utilización del sevoflurano e isoflurano debido a una mayor ausencia de liberación de catecolaminas (Hikasa et al., 1997a; Hikasa et al., 1998) y a que no existe una sensibilización del miocardio a las mismas (Imamura e Ikeda, 1987).

El gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica disminuyen de forma dosis dependiente en las distintas especies animales estudiadas (Kazama e Ikeda, 1988; Akazawa et al., 1988; Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992), produciendo el mismo efecto en el volumen latido, trabajo ventricular izquierdo, contractilidad miocárdica, relajación ventricular y flujo sanguíneo coronario (Harkin et al., 1994; Ebert et al., 1995), si bien estos cambios se producen en menor medida que los observados con los otros agentes anestésicos estudiados. En un estudio llevado a cabo por Hikasa et al. (Hikasa et al., 1996b), en el que se determinó la dosis de adrenalina requerida para inducir una arritmia ventricular en gatos durante la anestesia con sevoflurano, isoflurano y halotano; se encontró que la dosis necesaria en el caso de anestesia con sevoflurano fue 11 veces mayor que aquella requerida para producir ese efecto en la anestesia con halotano y similar para la del isoflurano. Hallazgos similares se han encontrado para el perro, donde la dosis arritmogénica de la adrenalina es mucho más alta para el sevoflurano que para el halotano y enflurano y similar para el isoflurano (Wallin et al., 1975; Imamura e Ikeda, 1987; Hayashi et al., 1988).

Efectos respiratorios

Los efectos en el sistema respiratorio en la anestesia con sevoflurano son, al igual que en los humanos, de depresión dosis-dependiente, sin bien al igual que sucede con los hallazgos cardiovasculares, esta depresión es menor que la inducida con el halotano y enflurano y similar a la del isoflurano (Hikasa et al., 1997b; Hikasa et al., 1998). Hikasa et al (1998), citan que la frecuencia respiratoria en gatos durante la anestesia con sevoflurano fue menor que la mantenida durante la anestesia con halotano con respecto a los valores basales, si bien en estudios previos (Hikasa et al., 1996a) este parámetro fue similar para los dos de anestésicos. Este hallazgo de una menor depresión de la frecuencia respiratoria en la anestesia con halotano se justificó por el hecho de que se ha citado en varias ocasiones que el halotano induce taquipnea en gatos (Nishino y Horda, 1980; Gautier et al., 1987; Grandy et al., 1989). Los efectos sobre la frecuencia respiratoria en perros es también de depresión, de manera equiparable a la que se produce por el halotano, isoflurano y desflurano (Gomez-Villamandos et al., 1999) También en caballos se produce una disminución de la frecuencia respiratoria en la anestesia con sevoflurano (Grosenbaugh y Muir, 1998).

Diversos estudios sugieren que el halotano es más depresor respiratorio en gatos que en perros, y que el grado de acidosis e hipercapnia que produce es mayor que el que producen el isoflurano o el sevoflurano en el gato (Steffey y Howland, 1977; Grandy et al., 1989, Hikasa et al., 1996a, Hihasa et al., 1997a; Hikasa et al., 1998). El aumento de la presión parcial de CO₂ (PaCO₂) relacionado con el tiempo de anestesia (mayor grado de acidosis a mayor duración de la anestesia) es mayor en la anestesia con halotano que en la realizada con isoflurano o sevoflurano (Hikasa et al., 1997a). Gomez-Villamandos et al (1999) en un estudio comparativo entre sevoflurano, isoflurano, desflurano y halotano concluyen que la fracción espirada de CO₂ y el volumen tidal, se mantienen más estables durante la anestesia con sevoflurano y halotano, de acuerdo con las conclusiones de Doi et al (1987); y que en resumen el sevoflurano proporciona unas variables respiratorias más estables.

Por otro lado, el sevoflurano presenta como ventaja sobre el halotano y el isoflurano, que minimiza la influencia de los receptores laríngeos en el patrón respiratorio y estabilidad de las vías aéreas (Mutoh et al., 1999), y no irrita las vías aéreas (Muir y Gadawski, 1998). También se ha citado que a concentraciones de

sevoflurano de 1 a 1'5 CAM produce efectos mínimos en la contractilidad diafragmática y umbral apneico en perros (Ide et al., 1990)

Otros efectos

Se ha citado (Hikasa et al., 1996a) que el sevoflurano, isoflurano y halotano a una profundidad anestésica quirúrgica, inducen hemodilución en gatos, mientras que en el caso del caballo se ha citado un aumento en el hematocrito y proteínas plasmáticas con la duración de la anestesia (Dunlop et al., 1987), así como en el número de glóbulos blancos (Steffey et al., 1980 y 1979). Sin embargo en el estudio llevado a cabo por Hikasa et al (1997a) no hubo cambios significativos en el hematocrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas y número de glóbulos rojos durante la anestesia con ninguno de estos tres agentes en los gatos sometidos a las mismas, si bien Hikasa et al (1998) en otro estudio también realizado en gatos si observaron una disminución en los valores del hematocrito, proteínas plasmáticas y glóbulos rojos en la anestesia realizada con sevoflurano e isoflurano. No obstante sí mostró un aumento en el número de glóbulos blancos después de una anestesia prolongada con sevoflurano, similar a la que se produjo para los otros dos agentes anestésicos; lo que proponen fuera debido a estrés debido a la manipulación.

La hiperglucemia producida por el sevoflurano no varía de la que se produce debido a otros anestésicos como el halotano y el isoflurano (Hikasa et al., 1997a y 1998), lo que se asocia a una disminución de los niveles de insulina (Hikasa et al., 1998), liberación de hormonas de estrés y catecolaminas asociadas a la intubación, hipercapnia y estrés general (Hikasa et al., 1997a y 1998), tal como ha sido escrito para humanos (Oyama et al., 1989).

El sevoflurano se metaboliza a hexafluoroisopropanolol y flúor inorgánico (Martis et al., 1981), citado como nefrotóxico en ratas a concentraciones superiores a 50 μ M. Sin embargo en este estudio de Martis et al los niveles de flúor no excedieron de este umbral en perros y ratas anestesiados con porcentajes de sevoflurano de 2 a 4% de 2 a 4 horas. En algunos casos en humanos en que se ha superado este umbral, no se han apreciado efectos nefrotóxicos en los pacientes (Frink et al., 1994a).

En los estudios realizados, no se ha visto ninguna alteración de los parámetros hepáticos y renales estudiados como valoración de la actuación del sevoflurano en

estos órganos (LDH, AST, BUN, Creatinina, etc.) (Hikasa et al., 1996a; 1997a y 1998), al igual que con el halotano e isofluorano.

Toxicidad

Los álcalis o bases como la cal sodada o sal de hidróxido bórico, degradan al sevofluorano a un vinil éter potencialmente tóxico (fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil eter) conocido comúnmente como Compuesto A y cuya concentración depende del tipo de absorbente de CO₂, humedad y temperatura (Frink et al., 1992b).

En un estudio llevado a cabo por Muir y Gadawski (1998), la concentración de Compuesto A permaneció bastante por debajo de los valores señalados como tóxicos y mortales en ratas. Ningún estudio clínico ha demostrado que las concentraciones de Compuesto A producidas en el circuito anestésico durante la anestesia con sevofluorano produjera mutagenicidad, carcinogenicidad, aberraciones cromosómicas o toxicosis renal o hepática (Eger et al., 1997b; Mazze y Jamison, 1997; Kharasch et al., 1997a)

Inducción y recuperación

La inducción anestésica con sevofluorano es más corta, al comparar el tiempo de pérdida del reflejo palpebral, respuesta negativa al pinzamiento del rabo y tiempo de intubación traqueal; y de mejor calidad que con el isofluorano (Johnson et al., 1998). Esto sugiere que el sevofluorano podría usarse para inducción con mascarilla en perros, con una inducción más suave y rápida, debida a su bajo coeficiente de solubilidad sangre/gas, baja pungencia e irritabilidad de vías aéreas (Eger, 1994; Paudit y Green, 1994; Doi e Ikeda, 1993).

En cuanto a la recuperación anestésica, el sevofluorano induce la misma de una manera más suave y rápida que el halotano o el isofluorano (Gomez-Villamandos et al., 1999; Hikasa et al., 1996a y 1998), si bien las diferencias con este último no son evidenciables en muchas ocasiones (Johnson et al., 1998; Hikasa et al., 1997a).

ISOFLUORANO

El isofluorano (1-cloro 2,2,2 trifluoroetil-difluorometil-eter) es un agente anestésico inhalatorio, no inflamable en concentraciones anestésicas. Fue sintetizado por primera vez en 1965, y se comenzó a utilizar clínicamente en pacientes humanos a partir de 1981 (Steffey, 1994). Químicamente está estrechamente relacionado con el metoxifluorano, pero sus propiedades son más similares a las del halotano. Estructuralmente, el isofluorano ($\text{CHF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$) es muy similar al desfluorano ($\text{CHF}_2\text{-O-CHF-CF}_3$) en el que el átomo de cloro es sustituido por uno de flúor (Jones, 1990). Esta sustitución disminuye la sensibilidad del desfluorano a la degradación enzimática pero a la vez lo hace menos potente por lo que aumenta su concentración alveolar mínima (CAM). El margen de seguridad de este agente es aparentemente mayor que el del halotano o que el del metoxifluorano, lo que lo ha llevado a ser ampliamente aceptado en anestesia veterinaria a pesar de su considerable costo. El isofluorano, aunque indicado sólo su uso veterinario en perros y caballos, se emplea ampliamente en otras especies (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Propiedades físicas y químicas

La presión de vapor del isofluorano es casi idéntica a la del halotano. Debido a su naturaleza volátil, el isofluorano es normalmente usado en vaporizadores de precisión. Algunos vaporizadores de halotano han sido adaptados exitosamente para la administración de isofluorano, sin embargo esta práctica no es recomendada por los fabricantes (Steffey et al., 1983).

El coeficiente de solubilidad es extremadamente bajo, y esto, combinado con la relativamente escasa solubilidad en lípidos de este agente, resulta en una rápida inducción y recuperación.

El isofluorano se adapta mejor al uso con mascarilla o cámara inductora que otros agentes, de acción más lenta, como el metoxifluorano. La inducción con mascarilla en perros y gatos adecuadamente premedicados es suave y relativamente más rápida que una inducción similar con halotano (Ludders, 1992). El fin de la administración de isofluorano debe hacerse gradualmente, ya que el retorno de la

conciencia puede ocurrir en 1-2 minutos una vez que cesa la administración del gas. El bajo coeficiente de solubilidad del isofluorano además, permite cambiar la profundidad anestésica del paciente muy rápidamente durante el curso del procedimiento anestésico. En animales que presentan estados muy profundos o superficiales, usualmente responden rápidamente (dentro de 1 o 2 minutos) al ajustar el nivel del anestésico (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Los laboratorios Abbott indican que el isofluorano tiene un olor fuerte que limita la velocidad de inducción, si bien no parece estimular una excesiva secreción traqueobronquial o salivar, mientras los reflejos faríngeos y laríngeos disminuyen rápidamente.

Se han discutido dos sistemas de inducción anestésica con isofluorano usando mascarilla. Un método es incrementar gradualmente la concentración inspirada hasta un nivel de 2.5-3%. Sin embargo, Harrison (1990) y Sinn (1994) recomiendan la inducción rápida que se consigue usando inicialmente un porcentaje de vaporización de un 5%, y luego disminuir la concentración del agente, en el momento en que aparezcan los primeros signos de anestesia, hasta los niveles de mantenimiento de 1-2%. Taylor (1988) ha descrito respuestas variables en especies e individuos distintos, sin embargo, opina que un porcentaje de más del 3% rara vez es necesario para inducir la anestesia y permitir la intubación endotraqueal.

Farmacodinamia

La CAM del isofluorano es más alta que la del halotano y que la del metoxifluorano, siendo el isofluorano de este modo el menos potente de estos tres agentes. La anestesia es mantenida en la mayoría de los pacientes con concentraciones de 1,5% a 2% de isofluorano en oxígeno (McKelvey y Hollingshead, 1994).

El isofluorano es estable a temperatura ambiental, y no es necesario usar conservantes, lo que supone que no se acumulen restos de estos en el vaporizador. Además, y a diferencia del halotano, no se descompone frente a la acción de la luz solar y de los álcalis fuertes (McKelvey y Hollingshead, 1994). La solubilidad del isofluorano en el plástico es muy baja, y la absorción de este anestésico por parte de los componentes plásticos del circuito es baja.

El isofluorano se metaboliza en sólo un 0,3% comparado con el 20-30% del halotano y 75% para el metoxifluorano; por lo tanto, el isofluorano no provoca los daños hepáticos inducidos por el halotano o metoxifluorano. El bajo ritmo metabólico también significa que cuando se espira el gas por los pulmones, pocos residuos o metabolitos tóxicos permanecen para prolongar más la recuperación del paciente (Hall et al., 2001)

El isofluorano sufre, no obstante algo de biotransformación, siendo los metabolitos principales el ácido trifluoroacético y flúor inorgánico, pero su concentración parece ser mínima, haciendo que la posibilidad de nefrotoxicidad por flúor sean muy remotas (Hall y Clarke, 1991; Hall et al., 2001), ya que las cantidades generadas están por debajo de los niveles clínicamente significativos (Baden y Rice, 1990). La casi ausencia de metabolitos del isofluorano hace que pueda emplearse con tranquilidad en aquellos pacientes que tengan problemas hepáticos o renales. El isofluorano no parece ser mutagénico, teratogénico o carcinogénico (Booth, 1988)

Tabla N°8: Metabolismo de anestésicos inhalatorios en humanos

Anestésico	Anestésico recuperado como metabolitos(%)	Referencia
Metoxifluorano	50	Holaday et al., 1975
Halotano	20-25	Rehder et al., 1967
Enfluorano	2.4	Chase et al., 1971
Isofluorano	0.17	Holaday et al., 1975
Sevofluorano	Similar al enfluorano	Baden y Rice, 1990; Holaday y Smith, 1981
Desfluorano	Probablemente menor que el isofluorano	Baden y Rice, 1990
Oxido Nitroso	0.004	Hong et al., 1980

Efectos cardiovasculares

Como todos los anestésicos inhalatorios, el isofluorano deprime la función cardiovascular de una manera dosis-dependiente (Steffey y Howland, 1978; Hall et al., 2001). Sin embargo, a diferencia del halotano, el isofluorano en perros y gatos es menos arritmogénico (Bednarski y Majors, 1986). Cuando se usan niveles normales de anestésico, el isofluorano mantiene los parámetros cardíacos cercanos a los niveles preanestésicos. Solo causa una pequeña disminución del gasto cardíaco, con mínima depresión de las células miocárdicas y un pequeño efecto en el ritmo cardíaco (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994). Incrementos en las concentraciones de isofluorano han mostrado que aumentan el umbral para la fibrilación atrial en el perro (Freeman et al., 1990). El isofluorano no sensibiliza el miocardio al efecto de la adrenalina y es por lo tanto un fármaco no arritmogénico. Al igual que con el halotano, la vasodilatación y la disminución de la presión sanguínea puede observarse, particularmente, a niveles profundos de anestesia (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994).

La presión sanguínea se mantiene igual tanto con el isofluorano como con el halotano. Sin embargo, la frecuencia cardíaca es mayor con isofluorano y el gasto cardíaco y el volumen de expulsión se reducen más que con el halotano; una mayor caída de la resistencia vascular periférica debe ser responsable de la similitud en la respuesta de la presión sanguínea, ya que a concentraciones clínicas el halotano tiene poco efecto sobre esta. Parece que a 1,5 y 2 veces la CAM de isofluorano, la resistencia vascular periférica disminuye y el flujo sanguíneo a órganos y músculos se mantiene o se incrementa (Hall y Clarke, 1991).

Efectos respiratorios

El isofluorano deprime la respiración. En general, incrementos en las concentraciones de isofluorano inducen hipoventilación en humanos, perros, gatos y aves, lo que se manifiesta por un incremento dosis-dependiente de la presión parcial de CO₂, asociada a apnea o hipercapnia severa. Esto puede ser minimizado manteniendo al paciente en un plano suave de anestesia y regulándolo mediante ventilación asistida (Haskins y Klide, 1992). El efecto en la respiración es mayor que el del halotano pero menor que el del metoxifluorano (McKelvey y Hollingshead, 1994).

La depresión respiratoria en los individuos no estimulados quirúrgicamente es mayor que con el halotano, pero, en la práctica clínica, esta estimulación la contrarresta y se tienden a igualar las frecuencias respiratorias bajo anestesia tanto con halotano como con isofluorano (Hall y Clarke, 1991).

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

El isofluorano no está clasificado como un agente anestésico convulsivante como el enflurano, la ketamina o el óxido nitroso. Sin embargo, se ha asociado a convulsiones de sistema nervioso central, aunque éstas se observan raramente (Poulton y Ellison, 1984)

Anestésicos inyectables como los barbitúricos y opioides son las drogas de elección para el manejo de pacientes con patologías del sistema nervioso central, debido a que estas drogas no producen cambios, o, bien disminuyen el flujo cerebral y la presión intracraneana, cuando factores como la presión sanguínea y la presión parcial de CO₂ son controladas (Haskins y Klide, 1992). Cuando se utilizan anestésicos inhalatorios para realizar neurocirugías, el isofluorano ofrece ventajas en relación al halotano. Se ha demostrado que el halotano abole la autorregulación cerebral, en cambio el isofluorano, utilizado en concentraciones clínicas (1CAM), la preserva, mientras que a concentraciones mayores (2CAM) la abole (McPherson y Traystman, 1988).

En pacientes humanos anestesiados con isofluorano en cirugías para extirpar masas intracraneanas, la presión del fluido cerebroespinal no se ve incrementada sobre los valores normales de personas despiertas, cuando la presión parcial de CO₂ es mantenida entre 25-30mmHg (Adams et al., 1981). Esto evidencia que, el isofluorano utilizado en concentraciones clínicas, proporciona una protección cerebral global durante la hipoxemia o isquemia por depresión de la actividad eléctrica cortical y del metabolismo cerebral (Newberg y Michenfelder, 1983). En contraste, el halotano abole la actividad eléctrica cortical solo a concentraciones que no son usadas normalmente (4,5%) (Newberg et al., 1983). Si bien el isofluorano puede suministrar esta protección cerebral global frente a la hipoxemia y a la isquemia, existen algunas controversias sobre si también la proporciona con la isquemia regional o focal (Nehls et al., 1987). Si un anestésico inhalatorio es utilizado para el manejo de pacientes con traumas craneanos o masas intracraneanas, el isofluorano es el agente anestésico de elección (Haskins y

Klide, 1992).

Otros efectos

Casi todo el isofluorano administrado al paciente, es exhalado rápidamente una vez apagado el vaporizador. El isofluorano tiene poca solubilidad en la grasa, y consecuentemente, la retención de este agente en los depósitos de grasa corporal es escaso. Además, su metabolización a nivel hepático es baja y la excreción de metabolitos a nivel renal es mínima, a diferencia del halotano y del metoxifluorano los cuales son metabolizados de forma significativa a nivel hepático (Carpenter et al, 1986). Por estas razones, el isofluorano se ajusta al uso en animales con enfermedades hepáticas y renales (Haskins y Klide, 1992).

El isofluorano causa una reducción del flujo portal hepático y un incremento en el flujo arterial hepático en el perro. El flujo sanguíneo hepático total (FSHT) no se afecta significativamente, pero la tendencia es hacia una reducción dosis-dependiente (Gelman et al., 1984). Se ha citado que el isofluorano causa un significativo descenso del FSHT en animales de experimentación y un descenso en el suministro hepático de oxígeno. Que el isofluorano disminuya el aporte hepático de oxígeno en determinadas especies, depende de la contribución de la arteria hepática y de la vena porta al flujo sanguíneo hepático total (Hursh et al., 1987). En perros, en los cuales la sangre arterial hepática aporta el 27% del total de O₂ hepático requerido, se puede observar que este aporte se deprime ligeramente a dos veces la CAM del isofluorano (Gelman et al., 1984). Una potencial disminución en el suministro de O₂ hepático resulta en una alteración del FSHT, lo que puede ser minimizado usando concentraciones más bajas de isofluorano, manteniendo una saturación de O₂ arterial cercana al 100% y asegurándose que la hemoglobina en sangre se encuentra dentro de rangos aceptables (Haskins y Klide, 1992).

Como ocurre con otros agentes anestésicos volátiles el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el flujo urinario disminuyen durante la anestesia con isofluorano. Estos cambios son rápidamente revertidos en la recuperación de la anestesia (Steffey, 1994).

El isofluorano es también el anestésico de preferencia para ser usado en

neonatos y animales geriátricos, en los cuales el metabolismo hepático y los mecanismos de excreción renal son ineficientes, comparados con un animal adulto sano (McKelvey y Hollingshead, 1994; Hall et al., 2001).

Los animales anestesiados con isofluorano muestran una buena relajación muscular, adecuada para cualquier procedimiento quirúrgico (Hall y Clarke, 1991).

El isofluorano tiene poco o ningún efecto analgésico en el período postoperatorio, por lo que el uso de analgésicos durante este período puede ser aconsejable, ya que la falta de efecto analgésico combinado con la rápida recuperación experimentada con este agente puede llevar a que se manifieste dolor y excitación durante la recuperación (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Precauciones con el uso del isofluorano

El isofluorano es, probablemente, uno de los más seguros y efectivos anestésicos volátiles disponibles hoy en día, pero aún así tiene algunas propiedades no deseadas que hacen que en determinadas ocasiones un agente inhalatorio alternativo pueda ser preferido (Fisher et al., 1985).

En anestesia humana, el olor acre del isofluorano es un problema cuando es usado para la inducción de la anestesia (Haskins y Klide, 1992). A pesar de que el isofluorano es un gas que presenta una solubilidad en sangre más baja que la del halotano, por lo que la anestesia debe inducirse más rápidamente, en niños se ha observado lo contrario, presumiblemente debido a que durante la respiración el vapor anestésico se pierde más fácilmente (Fisher et al., 1984).

En perros, sin embargo, la velocidad de inducción con isofluorano o con halotano no difiere significativamente. Al inducir la anestesia con isofluorano no se genera gran resistencia por parte del animal (Hellebrekers, 1986).

Una alta incidencia de tos y laringoespasmos ha sido citada en niños durante la inducción de la anestesia con isofluorano, comparado con halotano o enflorano (Fisher et al., 1984). Este hallazgo puede tener alguna relevancia en la práctica de la anestesia felina debido a que el gato, como el humano, presenta un reflejo laríngeo activo lo cual predispone a laringoespasmos (Rex, 1966).

Otros problemas que han sido observados durante la inducción con isoflurano incluyen excitación y opistótonos en gatos no sedados. La excitación, si bien es una característica de la inducción de la anestesia con agentes inhalatorios, es más común con isoflurano que con halotano según estudios realizados en humanos (Fisher et al., 1984).

Probablemente el mayor inconveniente del isoflurano es que, al igual que otros agentes anestésicos volátiles, puede producir una apreciable depresión cardiopulmonar, particularmente cuando se alcanzan altas concentraciones a nivel alveolar. La disminución del gasto cardiaco es menor con isoflurano que con una concentración equivalente de halotano, pero la depresión respiratoria es mayor, al menos en los pacientes sometidos a una cirugía (Hursh et al., 1987). La depresión cardiopulmonar asociada al isoflurano es dosis-dependiente, por lo que es importante el uso de la concentración mínima del agente necesaria para el procedimiento (Klide, 1976).

El isoflurano aumenta la presión intracraneana, pero aún así este no es un problema en pacientes normales (Todd y Drummond, 1984). Esto puede ser peligroso en pacientes que presentan una presión intracraneana elevada, como resultado de un trauma, neoplasia u otra lesión intracraneana. En estas circunstancias, es aconsejable ventilar mecánicamente al paciente para mantener los niveles de CO₂ arterial ligeramente por debajo de los rangos normales lo que puede evitar un aumento excesivo de la presión intracraneana (Todd y Drummond, 1984).

Tabla N°9: Concentraciones inspiradas para la inducción y mantenimiento de la anestesia con isoflurano para diferentes especies (Hall et al., 2001).

ESPECIE	CAM(%)	INDUCCIÓN (%)	MANTENIMIENTO (%)
Caballo	1,31	3,0-5,0 (potros)	1,5-2,5
Perro	1,28	Sobre 5,0	1,5-2,5
Gato	1,63	Sobre 4,0	1,5-3,0
Aves ornamentales	Alrededor de 1,45	3,0-5,0	0,6-5,0
Reptiles	?	2,0-4,0	1,0-3,0
Ratones	1,34	2,0-3,0	0,25-2,0
Ratas	1,38-2,40	2,0-3,0	0,25-2,0
Conejos	2,05	2,0-3,0	0,25-2,0

MATERIAL Y MÉTODOS

Indice:

Material y métodos	67
Descripción de la muestra.....	66
Protocolo anestésico	69
Método.....	69
Material.....	71
Estudio estadístico	74

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Para la realización del estudio, se tomaron los registros anestésicos de aquellos perros anestesiados con sevoflurano o isoflurano en el periodo comprendido entre septiembre de 1998 y septiembre de 2001 por la Unidad de Cirugía del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Córdoba. La muestra se compone de un total de 276 casos clínicos de diferente riesgo anestésico y que fueron sometidos a diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, dividiéndose en lote de sevoflurano y lote de isoflurano.

Los individuos que iban a ser sometidos a la práctica anestésica se clasificaron según su riesgo anestésico en la clasificación ASA de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists), en la cual se clasifica a los pacientes en 5 niveles de riesgo anestésico según el estado en el que se encuentran, y que contempla la probabilidad de que se puedan encontrar complicaciones anestésicas como resultado de este estado.

Tabla n° 10: Clasificación del riesgo anestésico

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

Los criterios que se siguieron en la clasificación de los pacientes por tipo de cirugía, se reflejan en la tabla siguiente.

Tabla n°11 : Cirugías según la clasificación de los tipos seguidos en nuestro estudio.

Tipo de cirugía	Ejemplos
Cirugía abdominal	Ovariectomía/ovariohisterectomía, enterotomía/enterectomía, cistotomía, etc.
Cirugía externa y endoscopia	Mastectomía, cirugía endoscópica digestiva alta, etc.
Cirugía ortopédica	Resolución de fracturas
Cirugía torácica	Pulmón-corazón
Cirugía ocular	Cirugía palpebral, cataratas, prolapso ocular, etc.
Diagnóstico	Radiodiagnóstico, oftalmología, colonoscopia, gastroscopia, etc.

En la tabla nº 12 se describe la distribución de la muestra y de los lotes sevofluorano e isofluorano.

Tabla nº12: Distribución de la muestra

	Muestra Total	Sevofluorano	Isofluorano
N	276	157	119
Machos	124	77	47
Hembras	152	80	72
Edad	3,5±3,2	3,1±2,9	3,9±3,6
Peso	19,3±9,7	20,6±8,5	18±11
Asa I	184	107	77
Asa II	62	32	30
Asa III	21	12	9
Asa IV	9	5	4
Cirugía Externa	122	81	41
Cirugía Abdominal	85	38	47
Cirugía Traumatológica	33	21	12
Endoscopia	8	5	3
Diagnóstico	28	12	16
Raza indefinida	161	73	81
Pastor Alemán	24	18	6
Caniche	30	12	18
Labrador	20	20	0
Pekinés	10	6	4
Bulldog	10	4	6
Galgo	14	14	0
Bobtail	1	1	0
Rottweiler	2	2	0
Staffordshire	1	0	1

PROTOCOLO ANESTÉSICO

Método

SERVICIO DE ANESTESIA Caso nº

ESPECIE			INTERVENCIÓN		
RAZA			PREMEDICACIÓN		
SEXO	EDAD	PESO			
DECUBITO	L <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	INDUCCIÓN	
ASA	I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>
ANALÍTICA	<input type="checkbox"/>	Rx <input type="checkbox"/>	ECOG <input type="checkbox"/>	MANTENIMIENTO	
			FLUIDOTERAPIA		
			RI <input type="checkbox"/>	SS <input type="checkbox"/>	
RGM <input type="checkbox"/> pinza: lengua <input type="checkbox"/> vulva <input type="checkbox"/> prepucio <input type="checkbox"/> oreja <input type="checkbox"/>					
CRITIKON <input type="checkbox"/> manguito: nº <input type="checkbox"/> localiz. EA <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> cola <input type="checkbox"/>					
CIRCUITO Bain <input type="checkbox"/> T de Ayre <input type="checkbox"/> Semicerrado <input type="checkbox"/> Resp. Asistida Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					
Bas	Sed	5	10	15	20
		25	30	35	40
					45

El registro de datos de las anestias realizadas se extendió, desde los valores basales previos a la técnica anestésica, hasta los tiempos de recuperación de la misma.

En los casos en que la práctica anestésica del paciente estuvo programada, se informó al dueño de la necesidad de retirar el alimento sólido al menos 12 horas y el líquido 6 horas antes de la intervención.

En reposo y previo a la anestesia se anotaron los valores basales del paciente, para lo que se valoraron los siguientes parámetros: frecuencia cardiaca (FC) (medida en latidos/minuto mediante auscultación), frecuencia respiratoria (FR) (en respiraciones/minuto medida por auscultación), temperatura rectal (T) (expresada en °C y medida mediante un termómetro digital vía rectal), presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) (en mmHg).

Tras el registro de estos valores en la correspondiente ficha anestésica, se procedió a la *premedicación anestésica* del paciente, en la cual se administró sulfato de atropina a dosis de 0,01 mg/kg por vía intramuscular. Una vez administrada, se procedió a la colocación de un catéter en la vena cefálica del animal, que nos serviría tanto para la administración de la fluidoterapia, como para la del resto de medicación necesaria. Así pues, tras la colocación de la vía, se inyectó a través de la misma a los pacientes un sedante agonista alfa-2 adrenérgico, para lograr un plano de sedación adecuado previo a la inducción anestésica. Los agentes que se utilizaron fueron la medetomidina, a dosis de 0'01 mg/kg, y la romifidina, a dosis de 0'04 mg/kg. También en esta fase de sedación se registraron los mismos parámetros que en el tiempo basal (FC, FR, T, PAM, PAS, PAD).

A los 10-15 de la administración del sedante, se practicó la inducción anestésica. Para ello se utilizó propofol a dosis de 2 mg/kg administrado en bolo intravenoso. La administración del propofol nos proporcionó un plano anestésico temporal que se utilizó para proceder a la intubación traqueal del paciente, así como transición al mantenimiento del paciente con anestesia inhalatoria.



El mantenimiento anestésico en el lote de perros anestesiados con sevoflurano, se realizó con este agente administrándose en los primeros minutos a un porcentaje de vaporización del 4% y con un flujo inicial de oxígeno de 100ml/Kg/min. Posteriormente el porcentaje de sevoflurano se redujo, hasta mantenerse en un 2-2'5% de agente espirado. En el lote de perros anestesiados con isoflurano, la administración de este agente en los primeros minutos estuvo en un 3%, con un flujo de oxígeno de 100ml/Kg/min, disminuyéndose posteriormente hasta mantenerlo en torno al 1,5% espirado. Durante este periodo de la anestesia, se registraron a intervalos de 5 minutos los siguientes parámetros: FC (latidos/minuto), FR (respiraciones/minuto), T (°C), PAM, PAS, PAD (mmHg), porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina mediante pulsoximetría (SpO₂, %), concentración final espirada de CO₂ mediante capnografía (EtCO₂, mmHg), concentración inspirada de sevoflurano (InSEV, %), final espirada de sevoflurano (EtSEV, %), volumen tidal (VT, ml/Kg) y volumen minuto (VM, ml/Kg/min).

Una vez finalizado el proceso diagnóstico o terapéutico, se registraron los siguientes valores de recuperación anestésica:

- Tiempo de Extubación (TEX): tiempo en minutos desde la desconexión del vaporizador hasta que el animal recupera el reflejo deglutor y se extuba.

- Tiempo de Decúbito Eternal (TDE): tiempo en minutos desde TEX hasta que el paciente adopta el decúbito eternal.
- Tiempo en Pie (TP): tiempo en minutos desde TDE hasta que los animales se incorporan e intentan caminar.

Además de todos estos datos, también se registró la calidad de la sedación en ligera, moderada o profunda; tiempo total de anestesia; así como los distintos efectos colaterales que pudieran ir surgiendo durante el procedimiento anestésico: apnea, vómito, micción o incluso muerte o eutanasia. También se clasificó la recuperación anestésica en excelente, buena, regular o mala, además de registrarse si durante la misma se produjo excitación, dolor o aullidos.

Material

En la *preparación del paciente* se utilizó un catéter intravenoso Vasocan[®] de calibres comprendidos entre 21 y 25 G según el tamaño del animal, y a lo que iba conectado un equipo estéril de infusión por gravedad Intrafix-Air[®]. La fluidoterapia administrada a cada paciente iba en función de las necesidades del mismo, si bien en los casos en que a priori ésta no era necesaria, se utilizaba en previsión de la necesidad de la misma que pudiera surgir durante el procedimiento. De rutina se administraba al paciente solución Lactato Ringer (B-Braun) o Solución Salina Fisiológica (ClNa 0'9%) (B-Braun).

Los *fármacos* empleados en el protocolo anestésico del paciente fueron:

- Atropina: Atropina Braun[®]. B-Braun (1mg/ml).
- Medetomidina: Domtor[®]. Pfizer, división animal (1mg/ml).
- Romifidina: Boehringer Ingelheim Vetmedica International GmbH (1mg/ml). Lote nº1420008.



- Propofol: Propofol Abbot[®]. Abbot Laboratories (10mg/ml).



- Sevofluorano: Sevorane[®]. Abbot Laboratories.
- Isoflurano: Forane[®]. Abbot Laboratories.



Para el *mantenimiento de la anestesia inhalatoria* se utilizó una máquina anestésica EXCEL 210SE-Ventilador 7900 (Ohmeda-BOC) con un circuito semicerrado en todos los casos, seleccionándose la longitud del tubo corrugado y la capacidad de la bolsa reservorio atendiendo al peso de cada paciente. El agente anestésico utilizado para este mantenimiento fue el sevoflurano vehiculado en oxígeno (vaporizador Tec5, Ohmeda-Boc).



Para la administración de la mezcla anestésica se intubó al paciente con tubos endotraqueales con balón intermedio de baja presión y un diámetro interno de 3 a 12 mm. Estos tubos son de goma mineralizada o de cloruro de polivinilo y llevan un sistema de neumotaponamiento que consta de un balón hinchable colocado en el extremo distal y que al llenarse de aire por medio de un pequeño tubo en el extremo opuesto de la sonda, proporciona un sellado hermético de la luz traqueal impidiendo fugas del aire inspirado o espirado (de manera que la totalidad del mismo pasa siempre por el circuito anestésico), así como la posible neumonía por aspiración que pudiera producirse si el paciente regurgita contenido gástrico. El diámetro de los tubos se escogió según el tamaño del paciente.

En cuanto a la monitorización anestésica, se emplearon equipos que nos informaron de todos los parámetros que valoramos durante el procedimiento anestésico.



Para la monitorización de la FC, PAM, PAS, PAD, T y registro del ECG, se empleó el monitor de signos vitales Dinamap® plus 8710 (Critikon Inc). Los manguitos hinchables para el registro de la presión arterial no invasiva fueron los manguitos “neonatal cuff” números del 2 al 4 y “child” (Dinamap, Critikon Inc), y se posicionaron en el tercio distal del antebrazo en la mayoría de los casos; en el

caso en que esto no fue posible se situó en la extremidad posterior. Para el registro del ECG se utilizó en todos los casos la derivación II. En los casos de elevado riesgo anestésico se procedió a la medición de la presión arterial invasiva, mediante la cateterización de la arteria femoral o de la metatarsiana para el registro continuo de este parámetro.

El resto de parámetros, como son FR, Et CO₂, SpO₂, VT y EtSEV y EtIS fueron registrados con el monitor de gases respiratorios RGM 5250[®] (Ohmeda-BOC). El sensor de pulsoximetría se posicionó en la lengua, y la capnografía se midió mediante la conexión al final de la sonda endotraqueal, con lo que conseguimos registrar la EtCO₂ y la concentración final espirada de ambos agentes anestésicos.



ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis de los resultados para cada variable se realizó con el programa informático *Statística para Windows, versión 5.0* (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Los procesadores aplicados fueron el análisis de varianza y la prueba de comprobación múltiple de medias de Tukey.

Se estableció un estudio comparativo entre los registros basales, tras la sedación y durante la anestesia. El análisis descriptivo de datos y los niveles de diferencias estadísticas se evidenciaron utilizando un análisis de varianza (*ANOVA*) y un test de comparación de medias para grupos no balanceados (*Tukey HSD for unequal N-Spjøtvoll/Stoline test*).

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

RESULTADOS

RESULTADOS CLÍNICOS

En esta sección se presentan los resultados obtenidos tras las anestесias realizadas con sevofluorano, así como los obtenidos en las anestесias con isofluorano.

Los datos se presentan en tablas y se expresan la media y la desviación estándar para todas las variables estudiadas.

Las abreviaturas utilizadas para la presentación de los datos son:

t: tiempo (minutos)

FC: frecuencia cardiaca (latidos/minuto)

FR: frecuencia respiratoria (respiraciones minuto)

PAM: presión arterial media (mmHg)

PAS: presión arterial sistólica (mmHg)

PAD: presión arterial diastólica (mmHg)

T: temperatura (°C)

SpO₂: saturación de oxígeno en sangre periférica (%)

CO₂: fracción espirada de CO₂ (%)

Ag_I: fracción de agente anestésico inspirado (%)

Ag_E: fracción de agente anestésico espirado (%)

VT: volumen tidal (ml)

VM: volumen minuto (ml/min)

Los datos se presentan en intervalos de tiempo de 5 minutos durante al anestesia. A efectos de esta presentación de resultados, se tomarán los datos registrados como **basales** como aquellos registrados en tiempo **t=0**, y los de **sedación** como tiempo **t=3**.

Así mismo los tiempos de recuperación se tomarán como:

Tiempo de sonda: tiempo de extubación (minutos)

Tiempo esternal: tiempo de decúbito esternal (minutos)

Tiempo en pie: tiempo en pie (minutos)

Tabla 13: Variables cardiopulmonares en la anestesia con sevoflurano. En la siguiente tabla se recogen los valores medios de las distintas variables estudiadas en los tiempos basales (t=0), de sedación (t=3) y durante el mantenimiento anestésico (t=5–t=90); así como el error estándar (\pm) para cada tiempo.

t	FC	PAM	PAS	PAD	SpO₂
0	110 \pm 23	110 \pm 19	134 \pm 26	93 \pm 20	
3	63 \pm 34*	120 \pm 30	136 \pm 36	104 \pm 27	
5	97 \pm 33*	106 \pm 22	129 \pm 23	88 \pm 22	97 \pm 3
10	100 \pm 24	101 \pm 26	125 \pm 26	83 \pm 25	97 \pm 2
15	101 \pm 25	100 \pm 26	125 \pm 28	83 \pm 25	97 \pm 2
20	99 \pm 24	102 \pm 26	128 \pm 28	84 \pm 26	97 \pm 2
25	99 \pm 19	101 \pm 24	126 \pm 26	83 \pm 23	97 \pm 3
30	99 \pm 19	100 \pm 24	124 \pm 26	83 \pm 24	97 \pm 3
35	97 \pm 22	100 \pm 23	125 \pm 26	85 \pm 24	97 \pm 3
40	98 \pm 20	102 \pm 27	125 \pm 27	84 \pm 23	97 \pm 3
45	96 \pm 17	100 \pm 24	124 \pm 26	83 \pm 23	97 \pm 3
50	98 \pm 18	98 \pm 23	121 \pm 24	81 \pm 23	97 \pm 2
55	98 \pm 16	97 \pm 26	120 \pm 27	80 \pm 26	98 \pm 2
60	98 \pm 16	97 \pm 27	118 \pm 25	80 \pm 24	98 \pm 2
65	97 \pm 16	98 \pm 27	124 \pm 27	82 \pm 26	98 \pm 2
70	98 \pm 17	98 \pm 26	123 \pm 25	80 \pm 25	98 \pm 2
75	100 \pm 17	99 \pm 28	122 \pm 26	82 \pm 30	98 \pm 2
80	99 \pm 15	99 \pm 27	125 \pm 25	83 \pm 26	98 \pm 2
85	101 \pm 15	96 \pm 21	119 \pm 24	78 \pm 21	98 \pm 2
90	99 \pm 13	95 \pm 23	119 \pm 22	78 \pm 22	98 \pm 2

*: Diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0.05$)

Tabla 13 (cont.): Variables cardiopulmonares en la anestesia con sevofluorano

t	FR	T	CO ₂	Ag_I	Ag_E	VT	VM
0	28±8	38,6±0,5					
3	20±10*	38,7±0,6					
5	13±10*	38,5±0,8	44±7	3,3±1,1	2,6±1,0	200±106	2,1±1,1
10	12±7*	38,5±0,8	45±8	2,7±0,7	2,3±0,7	208±103	2,1±1,1
15	14±8*	38,8±0,8	44±7	2,4±0,8	2,2±0,7	225±102	2,6±1,2
20	14±7*	38,3±0,9	42±6	2,3±0,6	2,0±0,6	235±109	2,9±1,4
25	14±6*	38,1±1,0	41±6	2,2±0,6	2,1±0,6	227±106	2,9±1,3
30	15±6*	38,0±1,0	41±6	2,2±0,6	2,1±0,6	230±106	3,1±1,3
35	14±5*	37,6±1,0*	40±6	2,2±0,4	2,0±0,4	251±112	3,3±1,5
40	14±5*	37,5±1,1*	40±6	2,2±0,5	2,0±0,4	253±110	3,2±1,4
45	13±4*	37,4±1,1*	40±6	2,1±0,4	2,0±0,3	257±104	3,3±1,3
50	14±5*	37,4±1,1*	39±6	2,2±0,4	2,0±0,3	256±109	3,4±1,4
55	14±5*	37,3±1,2*	40±6	2,2±0,5	2,0±0,3	252±104	3,3±1,3
60	14±5*	37,2±1,2*	40±6	2,2±0,4	2,0±0,3	250±96	3,4±1,5
65	14±5*	37,0±1,2*	41±6	2,2±0,3	2,0±0,3	242±97	3,4±1,6
70	15±6*	37,0±1,1*	40±6	2,2±0,3	2,0±0,3	250±90	3,5±1,4
75	15±6*	37,0±1,1*	39±6	2,2±0,3	2,2±0,3	248±93	3,6±1,5
80	15±7*	37,0±1,2*	39±5	2,2±0,4	2,0±0,3	255±90	3,7±1,7
85	15±7*	37,0±1,2*	40±5	2,2±0,4	2,0±0,3	250±93	3,6±1,8
90	14±5*	36,8±1,2*	40±6	2,2±0,4	2,0±0,4	262±90	3,7±1,7

*: Diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0.05$)

Tabla n°14: Valores medios obtenidos en la anestesia con sevoflurano. En esta tabla se muestran los valores medios obtenidos de las principales variables durante la anestesia.

FC	PAM	PAS	PAD	SpO ₂	FR	T	CO ₂
99±20	100±25	124±26	83±24	97±3	14±6	37,8±1,2	41±7

Tabla n°15: Variables cardiopulmonares en la anestesia con isoflurano. Se presentan los registros medios obtenidos en cada tiempo de cada variable estudiada, así como el error estándar.

t	FC	PAM	PAS	PAD	SpO ₂
0	116±28	111±21	134±29	96±23	
3	67±31*	122±33	142±36	106±29	
5	98±30*	99±26	125±29	82±27	97±3
10	98±28*	89±234*	118±25	71±23*	98±2
15	98±26*	86±23*	115±26*	67±21*	97±2
20	98±22*	84±22*	113±27*	66±20*	98±2
25	97±19*	83±23*	112±25*	65±21*	98±2
30	98±20*	81±20*	110±25*	63±19*	98±2
35	95±19*	82±21*	108±23*	64±20*	98±2
40	93±19*	81±18*	107±21*	63±17*	98±2
45	95±20*	82±22*	16±23*	65±21*	98±2
50	95±21*	80±17*	105±18*	64±17*	98±2
55	99±22*	81±16*	106±16*	64±17*	98±2
60	97±18*	79±13*	107±14*	63±13*	98±2

*: Diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0.05$)

Tabla n°15(cont.): Variables cardiopulmonares en la anestesia con isofluorano

t	FR	T	CO ₂	Ag_I	Ag_E	VT	VM
0	30±12	38,8±0,6					
3	20±12*	38,8±0,5					
5	11±8*	38,6±0,7	45±8	2,5±0,6	1,6±0,4	181±121	1,4±0,9
10	11±7*	38,6±0,7	46±7	2,2±0,6	1,6±0,4	191±116	1,5±0,9
15	14±9*	38,4±0,8	46±7	2,8±0,6	2,5±0,5	184±108	1,8±1,0
20	13±9*	38,3±0,9	45±7	1,9±0,5	1,5±0,4	199±141	1,8±1,0
25	14±8*	38,2±0,9	45±6	1,8±0,5	1,5±0,4	180±116	1,9±1,2
30	14±8*	38,2±0,9	45±6	1,8±0,5	1,5±0,4	188±131	2,1±1,0
35	14±9*	37,9±1,1*	46±6	1,8±0,5	1,5±0,4	207±149	1,9±1,1
40	14±9*	37,7±1,1*	46±8	1,8±0,5	1,5±0,3	204±140	1,8±1,2
45	16±11*	37,5±1,1*	45±8	1,9±0,5	1,5±0,3	200±131	2,2±1,3
50	19±24*	37,4±1,2*	44±9	1,8±0,5	1,5±0,4	174±115	2,2±1,2
55	14±10*	37,3±1,2*	44±9	1,9±0,4	1,6±0,3	183±112	2,1±1,3
60	12±6*	37,1±1,2*	44±8	1,8±0,4	1,5±0,3	225±116	2,3±1,5

*: Diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0.05$)

Tabla n°16: Valores medios obtenidos en la anestesia con isofluorano. Se recogen los valores medios de las principales variables obtenidos en el tiempo total de anestesia.

FC	PAM	PAS	PAD	SpO ₂	FR	T	CO ₂
97±23	85±23	113±25	67±22	97±2	13±11	38,1±1,0	45±7

Tabla n°17: Estudio estadístico comparativo entre las variables registradas con sevofluorano y con isofluorano. En esta tabla se muestra la existencia o no de diferencias para cada variable estudiada con uno u otro agente anestésico.

	Sevofluorano	Isofluorano
FC	A	A
FR	A	A
T	A	A
PAM	A	B
PAD	A	B
PAS	A	B
SpO₂	A	A
CO₂	A	B
T extubación	A	A
T esternal	A	A
T pie	A	A

Variables con distinta letra presentan diferencias significativas entre ambos lotes ($p < 0.05$)

Tabla n°18: Variables del sevofluorano en función del ASA. Se presentan los valores medios y el error estándar de los parámetros registrados para cada riesgo anestésico en el lote de perros anestesiados con sevofluorano.

	FC	PAM	PAS	PAD
ASA I	95±22	103±23	128±23	85±23
ASA II	102±24	102±22	125±24	85±22
ASA III	96±17	80±24*	103±25*	64±22*
ASA IV	92±21	72±17*	95±21*	58±18*

	FR	SpO₂	CO₂	VT	VM	Ag_E
ASA I	12±6	97±2	43±7	244±91	2,8±1,3	2,1±0,5
ASA II	15±8*	97±2	43±7	263±129	3,3±1,6	2,1±0,5
ASA III	17±8*	98±2	41±6	179±99*	2,6±1,9*	2,1±0,5

ASA IV	17±13*	96±3	44±9	89±45*	0,8±0,4*	2,2±0,5
---------------	--------	------	------	--------	----------	---------

	T_sonda	T_esternal	T_pie
ASA I	6,8±4,4	3,4±2,5	1,7±1,8
ASA II	7,4±3,6	5,6±4,9*	4,0±3,9*
ASA III	5,5±2,9*	5,4±3,2*	4,1±3,3*
ASA IV	10,7±2,2 ⁺	8,7±3,8 ⁺	7,0±0,0 ⁺

* y ⁺: Diferencias significativas respecto a los valores de los distintos ASA

Tabla n°19: Variables del isoflurano en función del ASA. Se muestran los datos medios y el error estándar obtenidos para las distintas variables en cada riesgo anestésico en el lote de perros anestesiados con isoflurano.

	FC	PAM	PAS	PAD
ASA I	97±21	87±21	115±22	68±20
ASA II	97±25	82±22	109±24	66±22
ASA III	93±29	77±24	102±26	62±23
ASA IV	106±21	67±15*	87±19*	53±13*

	FR	SpO₂	CO₂	VT	VM	Ag_E
ASA I	12±11	99±36	46±6	188±106	1,7±1,0	1,5±0,7
ASA II	16±11*	98±2	45±8	184±151	2,0±1,1	1,6±0,4
ASA III	19±11*	99±2	45±8	109±98	0,9±0,7	1,5±0,4
ASA IV	11±3	100±2	34±8*	366±32*	3,3±0,2*	1,3±0,5

	T_sonda	T_esternal	T_pie
ASA I	8,8±4,8	4,4±5,6	3,4±4,8
ASA II	9,1±5,2	6,4±8,5	2,6±1,5
ASA III	9,1±10,2	7,0±4,2	3,1±1,2
ASA IV	9,1±1,0	4,5±0,5	2,0±0,0

* : Diferencias significativas respecto a los valores de los distintos ASA

Tabla n°20: Estudio estadístico comparativo de las variables registradas por ASA entre sevofluorano e isofluorano. Se presentan las diferencias existentes entre los lotes sevofluorano e isofluorano para las distintas variables en función de cada riesgo anestésico.

	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV
FC	A	A	A	A
FR	A	A	A	A
PAM	B	B	A	A
PAS	B	B	A	A
PAD	B	B	A	A
SpO2	A	A	A	A
CO2	B	B	B	B
VT	B	B	B	B
VM	B	B	B	B
T sonda	A	A	A	A
T esternal	A	A	A	A
T pie	A	A	A	A

A: Valores sin diferencias significativas para sevofluorano e isofluorano; B: Valores con diferencias significativas para sevofluorano e isofluorano ($p < 0.05$)

Tabla n°21: Complicaciones registradas en los procedimientos anestésicos con sevofluorano e isofluorano. Se enumeran en esta tabla el total de casos que sufrieron las distintas complicaciones halladas, tanto en las anestесias realizadas con sevofluorano como con isofluorano; así como su porcentaje dentro del total de casos clínicos registrados para cada agente.

	Sevofluorano	Isoflurano
Muerte	4 (2,5%)	2 (1,7%)
Apnea	17 (10,8%)	13 (11%)
Vómito	12 (7,6%)	10 (8,4%)

Tabla n°22: Tiempos de recuperación. Se recogen aquí las medias obtenidas en cada lote anestésico de los tiempos de recuperación registrados.

	SEVOFLUORANO	ISOFLUORANO
Tiempo de anestesia	78,9±50	48,4±29
Tiempo de sonda	7,6±4,6	9±5
Tiempo esternal	4±3	4±4,9
Tiempo en pie	2±2	3±3,3

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

En el estudio de la frecuencia cardíaca (FC) para las anestесias realizadas con sevofluorano, se encontraron diferencias significativas en los valores registrados en la sedación respecto al tiempo basal, manteniéndose los valores similares a los basales durante el resto del procedimiento anestésico. Respecto a las anestесias realizadas con isofluorano, también la frecuencia cardíaca muestra diferencias significativas en sedación y sus valores durante la anestesia se mantuvieron ligeramente descendidos, si bien no existen diferencias estadísticas respecto al tiempo basal.

Al estudiar los resultados obtenidos en los registros de frecuencia respiratoria (FR), se observó que ésta sufrió un descenso significativo respecto a la registrada en el tiempo basal, sin que se encontraran diferencias a este respecto con el empleo de uno u otro agente anestésico.

La temperatura (T) se mantuvo constante estadísticamente durante todo el procedimiento anestésico, sin que existieran diferencias significativas en los registros de esta variable con sevofluorano o isofluorano.

Tras la valoración de la presión arterial media (PAM) se encontró que ésta no experimentó un descenso significativo en los registros de las anestесias realizadas con

sevoflurano, apareciendo en las de isoflurano un descenso algo mayor pero sin que exista significación estadística a este respecto.

Respecto a la saturación de oxígeno en sangre periférica (SpO_2), ésta se mantuvo estable y dentro de los valores normales durante los procedimientos anestésicos con ambos agentes.

En el estudio de otra variable respiratoria como es el porcentaje de dióxido de carbono espirado (CO_2), en las anestias realizadas con sevoflurano no sufrió diferencias significativas respecto a los valores que tomamos como normales, si bien sí existió un cierto aumento con el empleo de isoflurano.

Los tiempos de recuperación, tanto totales como parciales, se acortan tras el empleo del sevoflurano en el mantenimiento anestésico, siendo superiores tras el uso de isoflurano, aunque no existen diferencias significativas entre ambos.

Además de la valoración de estos resultados, se procedió a la realización de un estudio comparativo de los distintos parámetros registrados para ambos lotes entre los distintos ASA, valorándose los registros medios para cada ASA y cada agente anestésico. Como resultado de esto, no se encontraron diferencias significativas entre los individuos de distinta ASA en los valores de frecuencia cardiaca, pero sí de ASA II, III y IV respecto a ASA I en la frecuencia respiratoria de los animales anestesiados con sevoflurano, y entre ASA II y III respecto a ASA I y IV en los anestesiados con isoflurano. En lo referente a las presiones arteriales, éstas mostraron diferencias para los ASA III y IV en las anestias realizadas con sevoflurano y para los ASA IV en las de isoflurano. Respecto al CO_2 espirado, encontramos que varió significativamente para los individuos ASA IV anestesiados con isoflurano, al igual que el volumen tidal y volumen minuto, mientras que en los pacientes anestesiados con sevoflurano, el CO_2 espirado se mantuvo en valores similares y el volumen tidal y volumen minuto variaron en los individuos ASA III y IV. Los registros de la saturación de oxígeno en sangre periférica y los de agente espirado no presentaron diferencias significativas entre los distintos ASA.

Los tiempos de recuperación en los procedimientos anestésicos realizados con isoflurano, no mostraron diferencias significativas entre los individuos de distinto riesgo anestésico, mientras que en los realizados con sevoflurano sí se registraron

diferencias significativas en los individuos ASA II y III respecto a los ASA I, y en los ASA IV respecto a todos los demás.

Los porcentajes de las complicaciones halladas en las anestесias con sevofluorano o isofluorano, fueron estadísticamente similares para estos dos agentes anestésicos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos progresado en la investigación de los efectos de un anestésico inhalatorio halogenado, el sevoflurano, utilizado como anestésico de mantenimiento en el perro. Con este propósito hemos trabajado con una muestra amplia y heterogénea, compuesta por un grupo clínico de perros, sobre el que se han valorado de una manera objetiva las ventajas e inconvenientes de este anestésico. Conjuntamente, hemos establecido una valoración respecto a otro anestésico inhalatorio más difundido en la clínica veterinaria, el isoflurano, con la intención de evaluar y comparar las acciones del sevoflurano en la práctica clínica diaria.

PARÁMETROS CARDIOVASCULARES

El sevoflurano, al igual que el resto de anestésicos volátiles inhalatorios, presenta unos efectos de depresión cardiovascular dosis-dependiente, si bien este efecto se manifiesta en mayor o menor medida según el agente que empleemos en la anestesia del paciente, y según el estado del éste último.

En este sentido, Kazama e Ikeda (1988) y Akazawa et al. (1988) en sus respectivos estudios sostienen que la frecuencia cardiaca en la anestesia con sevoflurano se mantiene en valores similares a los basales o bien que sufre un ligero descenso respecto a los mismos; circunstancia también observada por Gomez-Villamandos et al. (2001). Esta disminución de la frecuencia cardiaca se explica por la acción inotrópica negativa y vasodilatadora de este agente (Muir y Gadaswki, 1998; Mutoh et al., 1997). Sin embargo, en contraposición a estos hallazgos, Frink et al. (1992), Bernard et al. (1990) y Harkin et al. (1994), citan un aumento de la frecuencia cardiaca. En nuestro estudio la variación de la frecuencia cardiaca coincide con estos primeros autores que citan que la frecuencia cardiaca se mantiene en valores similares a los registrados en los tiempos basales (con una media de 99 ± 20 durante la anestesia

frente a una media en tiempo basal de 110 ± 23), con lo que el efecto inotrópico negativo de este agente no se manifiesta de manera significativa en nuestro estudio.

En el estudio comparativo llevado a cabo sobre la frecuencia cardiaca en los distintos riesgos anestésicos, encontramos que no han existido diferencias significativas entre los individuos de diferente ASA manteniéndose los valores de este parámetro dentro de la normalidad.

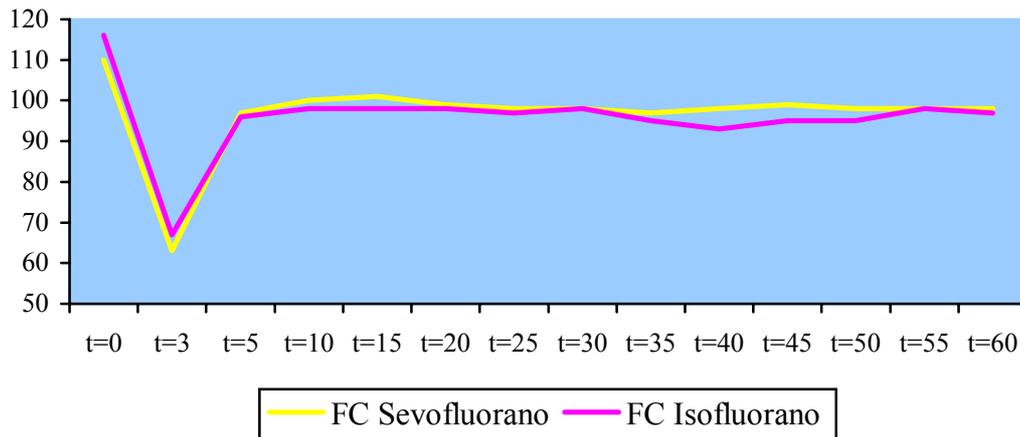
Respecto a otros agentes anestésicos inhalatorios, puede decirse que los efectos cardiovasculares del sevoflurano son bastante similares a los del isoflurano (Ebert, 1996; Rooke et al., 1996; Malan et al., 1995); sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros anestésicos inhalatorios, la frecuencia cardiaca se mantiene estable aunque aumenten las concentraciones de sevoflurano. Así, el paciente se mantiene estable durante todo el procedimiento anestésico como consecuencia de la estabilidad de la frecuencia cardiaca y de la ausencia de hipertensión y excitación simpática.

Coincidiendo con Ebert (1996), Rooke et al. (1996) y Malan et al. (1995), en un estudio comparativo entre varios agentes anestésicos inhalatorios llevado a cabo por Gomez-Villamandos et al. (1999), sostienen que la frecuencia cardiaca era similar a aquella que se encontraba con el empleo de desflurano e isoflurano. En nuestro estudio, si bien la frecuencia cardiaca del isoflurano desciende ligeramente respecto a los valores basales (97 ± 23 en el mantenimiento anestésico y 116 ± 28 en tiempo basal), mientras que la del sevoflurano se mantiene respecto a los mismos; no hay diferencias significativas al comparar ambas frecuencias. Esto se explicaría porque el sevoflurano disminuye en menor medida las resistencias vasculares periféricas produciendo un menor efecto en el gasto cardiaco, contractilidad miocárdica y función diastólica (Mutoh et al., 1995; Muir y Gadawski, 1997; Mutoh et al., 1997; Toller et al., 1999). Tampoco se han encontrado diferencias con el empleo de isoflurano entre los distintos riesgos anestésicos, al igual que sucede con el sevoflurano, comportándose los dos agentes de manera similar para los diferentes ASA.

Durante el periodo de anestesia, no se observaron arritmias en los animales anestesiados ni alteraciones en el registro electrocardiográfico, debido a que este agente no sensibiliza el corazón frente a las catecolaminas (Ebert et al., 1995; Ebert et al., 1996), no altera los tiempos de conducción aurículoventricular y parece no ejercer una

acción sobre el riego coronario (Nakamura et al., 1993; Hirano et al., 1995; Nakaigawa et al., 1995). Todo esto contribuye a una estabilidad del sistema cardiaco durante la anestesia.

Gráfica n°1: Frecuencia cardiaca en la anestesia con isofluorano y con sevofluorano



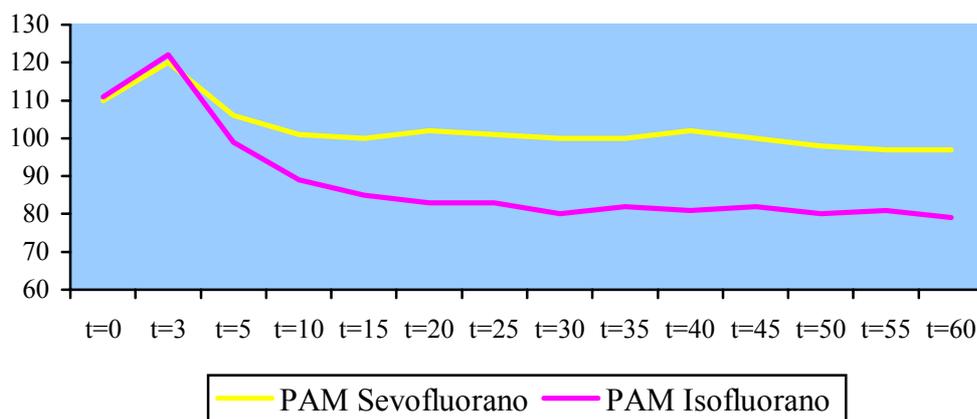
Respecto a la presión arterial, diversos autores (Akazawa et al., 1988; Kazama e Ikeda, 1988; Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992; Harkin et al., 1994; Ebert, 1996; Mutoh et al., 1997; Torri, 1998) han señalado que este parámetro en la anestesia con sevofluorano, sufre una disminución dosis-dependiente, produciendo de forma similar vasodilatación sistémica y descenso de la resistencia vascular, debido sus efectos sobre la musculatura lisa vascular, la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo; al igual que señala Gomez-Villamandos et al. (2001), en cuyo estudio los valores de la presión arterial, pese a este citado descenso, se mantuvieron dentro de los límites fisiológicos.

Al comparar los valores de presión arterial obtenidos durante la anestesia en nuestro estudio (100 ± 25) con los registrados en el tiempo basal (110 ± 23), se aprecia que dicha presión se mantuvo en los límites normales y no sufrió variación apreciable estadísticamente respecto a este valor inicial. En los individuos clasificados como de alto riesgo anestésico (ASA III y ASA IV), se han observado diferencias significativas en los registros de presión arterial, produciéndose una mayor depresión en estos pacientes que en los incluidos dentro de los grupos ASA I y II.

En el estudio comparativo citado anteriormente de Gomez-Villamandos et al. (1999), al igual que los referidos por Weiskopf et al.(1991) y Malan et al.(1995), entre varios agentes anestésicos inhalatorios, la presión arterial en los pacientes anestesiados con sevofluorano se mantuvo en valores ligeramente superiores a aquellos registrados en las anestesis con isofluorano y desfluorano, sufriendo una menor depresión de la misma por tanto los animales anestesiados con sevofluorano. Estos descensos vasculares han sido asociados con un descenso del gasto cardiaco con el uso de los agentes halogenados (Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992a, Ide et al., 1996); si bien en un estudio comparativo entre el sevofluorano y otros anestésicos inhalatorios realizado en perros, a pesar de la disminución de la presión arterial el índice cardiaco se mantuvo adecuadamente (Mutoh et al., 1997).

En el estudio comparativo llevado a cabo para esta tesis se hallaron diferencias significativas entre los registros de presión arterial con sevofluorano e isofluorano, ya que mientras la presión arterial se mantenía en valores cercanos a los basales en la anestesia con sevofluorano, en las realizadas con isofluorano disminuía, mostrando unos valores medios durante la anestesia de 85 ± 25 y unos valores basales de 111 ± 21 . Estos resultados coinciden con los hallazgos de Gomez-Villamandos et al. (1999), que cita que el sevofluorano produce una menor depresión de la presión arterial que el isofluorano. Con respecto a la actuación de ambos agentes en los individuos de distinto riesgo anestésico, el sevofluorano mantuvo unos registros de presión arterial ligeramente superiores a los del isofluorano en los individuos ASA I y II, no mostrando diferencias entre ambos agentes en los individuos ASA III y IV.

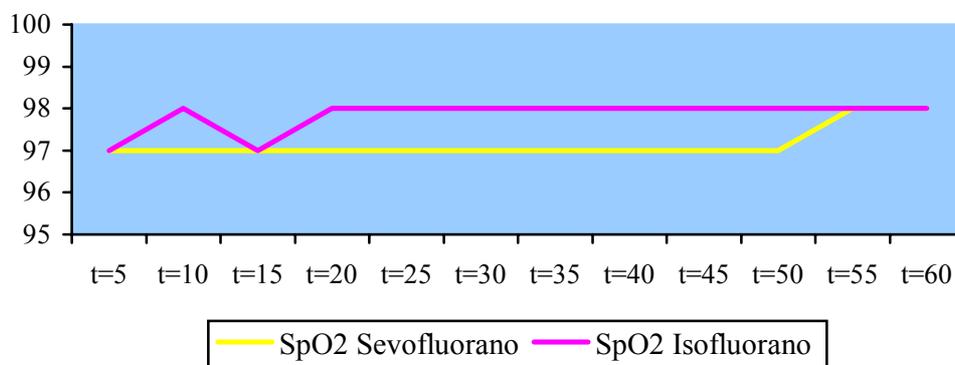
Gráfica n°2: Valores de la presión arterial media en la anestesia con sevofluorano y con isofluorano



El mantenimiento de la función cardiovascular, no sólo va encaminada al mantenimiento de una correcta perfusión tisular, sino también a suministrar un adecuado aporte de oxígeno a los distintos órganos y tejidos. La cuantificación de este aporte la medimos a través de los registros de la saturación de oxígeno en sangre periférica por medio de un pulsioxímetro que nos va mostrar el porcentaje de oxígeno vehiculado por la hemoglobina.

En los resultados obtenidos en el presente estudio, la saturación de oxígeno en sangre periférica se mantuvo en valores normales en ambos lotes (sevofluorano en un $97\pm 3\%$, e isofluorano en un $97\pm 2\%$), lo que nos indica que la oxigenación a nivel tisular durante la anestesia se mantuvo en condiciones óptimas. Esto se explica porque durante la anestesia inhalatoria se trabaja generalmente con un suministro de oxígeno puro, es decir al 100%, lo que infiere que la hemoglobina esté saturada de oxígeno durante todo el procedimiento. Esto, unido al hecho de que la función cardiovascular se mantenga estable durante la anestesia, tal y como se ha visto en los apartados anteriores, resulta en una óptima perfusión y oxigenación tisular. La saturación de oxígeno tampoco se ve influida en este estudio por el estado del animal, mostrando valores similares en los distintos grupos de riesgo. Tampoco hay diferencias entre uno u otro agente, lo que indica que ambos mantienen esta función correctamente.

Gráfica n°3: Valores de la saturación de oxígeno en sangre periférica en las anestias realizadas con sevofluorano y con isofluorano



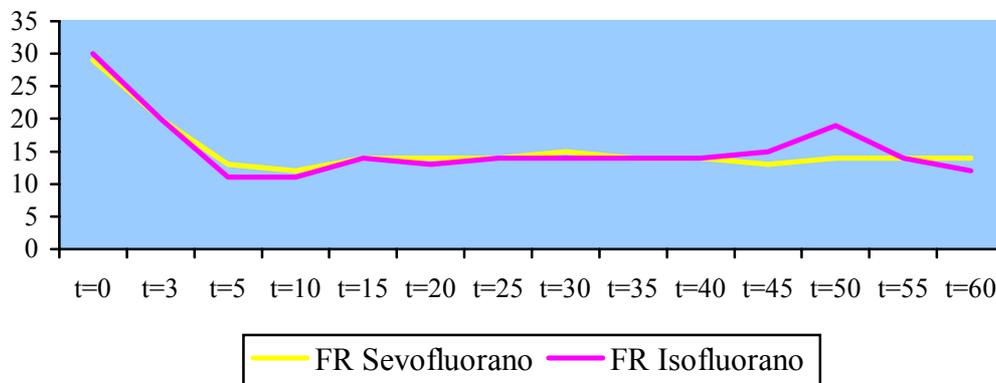
PARÁMETROS RESPIRATORIOS

En el sistema respiratorio el sevofluorano también provoca un efecto de depresión dosis-dependiente, que se refleja tanto en la frecuencia respiratoria como en la fracción final espirada de CO₂.

Este efecto sobre la frecuencia respiratoria se refleja en una disminución de la misma, tal y como citan diversos autores, (Jones, 1990; Jones y Nay, 1994; Green, 1995; Gomez-Villamandos et al., 1998), si bien esta depresión es menor que la inducida con halotano y enflurano y similar a la que provoca el isofluorano (Hikasa et al., 1997b; Hikasa et al., 1998, Gomez-Villamandos et al., 1998).

Los datos registrados en nuestro estudio coinciden con los de estos autores, tanto en lo referido a los efectos del sevofluorano, como en el estudio comparativo con isofluorano; produciéndose una disminución de la frecuencia respiratoria y sin que existan diferencias significativas entre sevofluorano e isofluorano en lo que respecta a este parámetro. Sin embargo, los individuos ASA II, III y IV, mostraron diferencias significativas en la frecuencia respiratoria respecto a los ASA I, independientemente del agente utilizado en el mantenimiento anestésico. Estos datos reflejan la similitud de efecto de ambos anestésicos en este parámetro.

Gráfica n°4: Frecuencia respiratoria en las anestesis realizadas con sevofluorano y con isofluorano



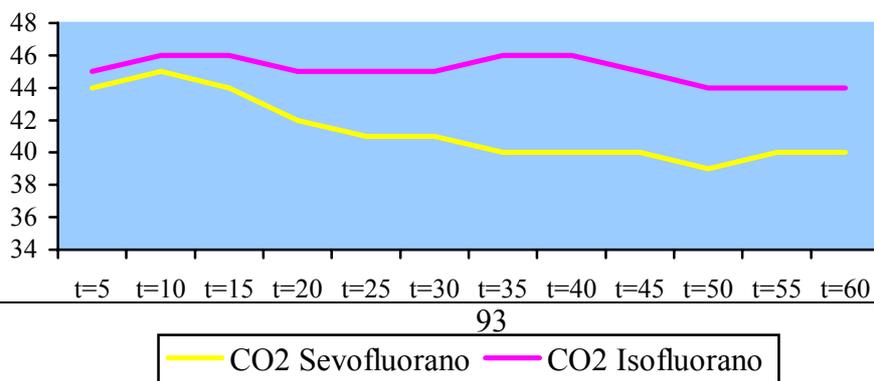
La depresión sobre el sistema respiratorio, tal y como se ha citado anteriormente, también se va a manifestar en el CO₂, traducándose en un incremento de la concentración y una respuesta disminuida al CO₂ y aumento de la hipercapnia (Jones, 1990; Jones y Nay, 1994; Green, 1995), todo ello debido a una disminución en la concentración de oxígeno de la sangre periférica y una disminución del CO₂ espirado (Steffey, 1992; Mutoh et al., 1997; Gomez-Villamandos et al., 1998).

El porcentaje de CO₂ espirado registrado en nuestras anestias con sevofluorano, se mantuvo en valores normales durante toda la anestesia (41±7), a igual que citan estos autores (Gomez-Villamandos et al.,1998; Mutoh et al., 1997, Steffey, 1992); aunque se observa cierta tendencia a una ligera hipercapnia, más acusada durante los primeros 15 minutos de la anestesia, y derivada de la depresión que originan estos anestésicos y del mantenimiento de la ventilación espontánea de los pacientes. En esta fase se constatan también unos valores más bajos de frecuencia respiratoria, volumen tidal y volumen minuto, lo que conlleva una mayor retención de CO₂.

En el estudio comparativo con isofluorano, el CO₂ espirado fue mayor con éste anestésico que con sevofluorano (45±7) con lo que podríamos deducir que éste primer agente produce una mayor depresión sobre el sistema respiratorio que el sevofluorano. Los valores entre los distintos ASA fueron similares, produciendo el isofluorano unos valores más altos de CO₂ en todos los grupos que el sevofluorano.

A este respecto Hikasa et al.(1997) e Hikasa et al. (1998), citan que los efectos del sevofluorano son similares a los del isofluorano, es decir, que producen una depresión respiratoria equiparable. Sin embargo, Gomez-Villamandos et al.(1999) coincidiendo con Doi et al. (1987), en un estudio comparativo concluye que el CO₂ se mantiene más estable con el sevofluorano.

Gráfica n°5: CO₂ espirado en las anestias realizadas con sevofluorano e isofluorano



PORCENTAJE DE SEVOFLUORANO

El sevofluorano puede ser utilizado y vehiculado al paciente exclusivamente en oxígeno o en combinación de éste con óxido nitroso, a flujos que son empleados habitualmente para otros anestésicos inhalatorios. Para su aplicación puede seleccionarse cualquier circuito y máquina anestésica de las empleadas en anestesiología veterinaria, si bien los equipos provistos de absorbente de CO₂ reducirán el consumo y coste gracias a la reinhalación. El sevofluorano, al igual que el halotano e isofluorano, necesita un vaporizador mecánico que se presenta con un rotámetro ajustable de 0 a 8% (Gomez-Villamandos et al., 1999; Gomez-Villamandos et al., 1998; Mutoh et al., 1997; Frink y Brown, 1994). Durante el mantenimiento el rotámetro del vaporizador se mantuvo en un 2,5%, situándose no obstante en los primeros 20 minutos de anestesia en un porcentaje de vaporización del 3-4%. Los datos obtenidos en nuestro estudio reflejan que el sevofluorano se mantuvo tras los primeros 20 minutos de anestesia a un porcentaje espirado de $2,2 \pm 0,4\%$. Durante los primeros 20 minutos el porcentaje es ligeramente superior, ya que durante el comienzo del mantenimiento anestésico es necesario aumentar este con el objetivo de conseguir un plano anestésico óptimo. Los valores que hemos encontrado en nuestro estudio se sitúan por debajo de la MAC establecida para este agente, que es de 2,36 (0,93 MAC), hecho que se justifica por la circunstancia de que los agentes empleados en la sedación e inducción anestésica, así como la analgesia que suministramos al paciente, van a disminuir la dosis final necesaria de agente inhalatorio requerido para el mantenimiento de la anestesia.

Se ha citado también que el sevofluorano puede ser administrado mediante mascarilla para inducir la anestesia, bien empleando incrementos de concentración del 1-1,5% o porcentajes del 5-8% desde el inicio de la inducción (Gomez-Villamandos et al., 1998; Muir y Gadawski, 1998; Mutoh et al., 1995; Frink y Brown, 1994). La inducción anestésica es rápida y sin efectos colaterales de excitación, circunstancia favorecida por el olor agradable de este agente. No suelen producirse exceso de secreciones, laringoespasma ni alteraciones cardiovasculares en esta fase. No obstante, lo más habitual es el empleo en la inducción de anestésicos parenterales (ketamina,

propofol, tiopental) que además nos permitan una intubación endotraqueal y mantener la anestesia con sevoflurano al igual que otros agentes inhalatorios (Gomez-Villamandos et al., 1998).

TIEMPOS DE RECUPERACIÓN

El sevoflurano es un agente anestésico inhalatorio que, debido a su bajo coeficiente de partición sangre/gas respecto a otros agentes como el isoflurano, necesita un tiempo menor de inducción y recuperación (Kazama e Ikeda, 1988; Baum et al., 1997; Sigston et al., 1997; Gomez-Villamandos et al., 1998; Belme et al., 1999); lo que le confiere unas características óptimas para su empleo en la inducción anestésica con mascarilla. Estas características de solubilidad también van a determinar la velocidad de eliminación del agente en el organismo, y por tanto la velocidad de recuperación tras la anestesia del paciente. La velocidad de eliminación también le confiere a este agente la capacidad de poder variar rápidamente la profundidad anestésica intraoperatoria, al producirse los cambios en la misma de una manera rápida, de modo que podemos controlar la profundidad anestésica del paciente en todo momento, y actuar en un corto espacio de tiempo frente a cualquier complicación que pudiera surgir durante el procedimiento y que necesite de una variación en el plano anestésico del paciente, contribuyendo de esta manera a la seguridad que nos proporciona el uso de este agente

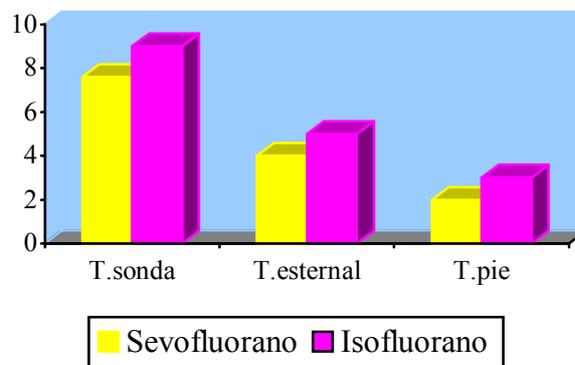
Diversos autores han citado que las recuperaciones tras la anestesia con sevoflurano son más suaves y rápidas que las que se registran con halotano o isoflurano (Gomez-Villamandos et al., 1999; Belme et al., 1999; Hikasa et al., 1998 y 1996a; Stein et al., 1990), si bien las diferencias con este último no son significativas en los estudios realizados por Johnson et al. (1998) e Hikasa et al. (1997a).

Así pues, el bajo coeficiente de partición sangre/gas que posee el sevoflurano, va a determinar la rapidez que posee este agente de variar rápidamente la profundidad anestésica (González, 1997), y así su eliminación será mayor, lo que consecuentemente hará que la recuperación anestésica sea más rápida (Belme et al., 1999; Gomez-Villamandos et al., 1998; Eger et al., 1997; Eger y Johnson, 1987). Este hecho se

explica porque la recuperación está relacionada con la tensión de anestésico en cerebro, es decir, la recuperación depende de la disminución de anestésico en cerebro, lo que depende a su vez de la disminución del gas alveolar. Este descenso de la tensión del agente en alveolo va a venir determinada por la ventilación alveolar, solubilidad del agente anestésico y gasto cardiaco entre otras cosas. También va a influir en la recuperación por otro lado, la duración de la anestesia y el metabolismo del agente (Steffey, 1994); hecho este último que en el caso del sevofluorano, debido a la escasa metabolización que sufre, no suele ser tenido en cuenta cuando se trata de la valoración de la recuperación anestésica (Belme et al., 1999).

En nuestro estudio, la recuperación tras la anestesia con sevofluorano se produjo en unos intervalos de tiempo bastante reducidos, tanto el tiempo global como los tiempos parciales de recuperación (tiempo de extubación, tiempo en decúbito esternal y tiempo en pie). Al hacer el estudio comparativo con los tiempos de recuperación del isofluorano, no existen diferencias entre ambos.

Gráfica n°8: Comparativa de los tiempos de recuperación tras las anestias con sevofluorano e isofluorano

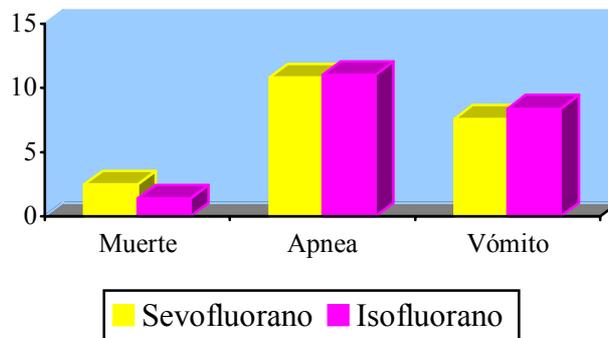


Los tiempos de recuperación, no obstante sí presentaron cierta variación respecto a los diferentes ASA en la anestesia con sevofluorano. Los pacientes de bajo riesgo anestésico, ASA I y II, presentaron una recuperación más rápida que los pacientes de mayor riesgo, ASA III y IV. Estas diferencias son atribuibles al estado del paciente y a las diferencias por tanto de metabolización de productos anestésicos.

COMPLICACIONES ANESTÉSICAS

Las muertes se registraron en un plazo de 48 horas tras la anestesia, si bien las causas de las mismas no fueron achacadas a este procedimiento. Se explicaría este hallazgo, por ser este un estudio clínico, en el cual se han incluido animales de muy diversas edades, patologías y riesgos anestésicos. En la experiencia que hemos venido registrando a lo largo del todo el proceso de realización de esta tesis no hemos encontrado evidencias de que la muerte de dichos animales se produjera por circunstancias derivadas de la anestesia, así como tampoco hemos hallado en la bibliografía consultada hechos que contradigan nuestra opinión y resultados; por lo que, al hallarse esta casuística en animales catalogados como de alto riesgo anestésico, es decir, con patologías importantes, justificaríamos esas muertes por esta circunstancia y no por el procedimiento anestésico en sí. Así mismo no hemos encontrado diferencias entre ambos anestésicos estudiados.

Gráfica 7: Porcentaje de complicaciones encontradas en las anestias realizadas con sevofluorano e isofluorano



Los registros de apnea postinducción tampoco se vieron diferenciados por el empleo de uno u otro agente anestésico. Estas apneas se produjeron tras la inducción y al inicio del mantenimiento, por lo que deducimos que fueron debidas más al efecto depresor respiratorio de la inducción con propofol que al anestésico inhalatorio. Este hallazgo se describe en la bibliografía del propofol, en la que Marsico et al. (1991) y McKelvey (1997) citan que el propofol puede inducir depresión respiratoria tras su

inyección, y que a una dosis excesiva o una dosis adecuada pero a velocidad excesiva puede producir un breve periodo de apnea reversible.

La apnea tras la inducción anestésica con propofol es frecuente, pero nunca preocupante. Como puede producirse como consecuencia de la administración rápida del bolo, se recomienda que esta dosis sea administrada de forma lenta, en un intervalo de 30 a 60 segundos, aunque también es posible la aparición de apnea asociada a la intubación traqueal, lo que significaría que la maniobra de inducción-intubación ha sido rápida o a un plano superficial. Mediante la administración del anestésico inhalatorio a concentraciones que permitan profundizar el plano de anestesia este hecho desaparece, si bien es preferible practicar una inducción lenta e intubar cuando el paciente posea un grado óptimo de anestesia (Gomez-Villamandos et al., 2001b). La causa más probable de esta apnea radica en una depresión en la actividad aferente del cuerpo carotídeo. Generalmente es de corta duración, pero en los casos en que se prolongue, los pacientes cursarán con hipercapnia y descenso del pH, requiriendo soporte ventilatorio y oxigenoterapia.

Los vómitos se produjeron, en el caso de las anestесias con ambos agentes anestésicos, tras la sedación, y sin que existan diferencias entre los vómitos registrados con uno u otro agente, por lo que serían achacables a la emesis que se produce tras el uso de los agonistas alfa-dos adrenérgicos como queda registrado ampliamente en la bibliografía consultada (Redondo et al., 1998; Benitez Rodriguez, 1996; England, 1996b; Pettifer y Dyson, 1990; Young et al., 1990; Clarke y England, 1989; Brander et al., 1991;).

En dos pacientes se registraron durante la inducción con propofol, signos neuromusculares anormales, tales como hiperextensión y rigidez de las extremidades anteriores. Estos signos fueron pasajeros y no requirieron tratamiento. En este sentido, aunque el propofol ha sido propuesto como mejor anticonvulsivante (Lowson et al., 1990), se describen efectos neuromusculares anormales como los referidos en nuestro estudio (hiperextensión de miembros anteriores) así como opistótonos, temblor muscular y movimientos natatorios. Estos hallazgos se han visto principalmente durante la inducción y recuperación anestésicas, sin que existan consecuencias mayores al ser un efecto pasajero. En los casos más graves se acompaña de un proceso hipermetabólico con hipertermia, taquicardia, taquipnea e hipercapnia (Gomez-Villamandos et al.,

1996), estando recomendado en estos casos el uso de diazepam para contrarrestar los efectos neuromusculares, oxigenoterapia y ventilación (Kramer et al., 1995). Estos fenómenos excitatorios en el perro se han referido en protocolos experimentales, estudios clínicos y casos específicos. Los signos no parecen ser específicos y los más frecuentemente observados son: sacudidas, rigidez muscular, opistótonos y movimientos natatorios (Davies, 1991; Gómez-Villamandos et al., 1996; Redondo et al., 1999b). Las causas de estos efectos son desconocidas, y no parecen estar influenciadas por la raza, edad, sexo, grado de riesgo anestésico o procedimiento a realizar. La mayoría de los casos son pacientes premedicados con acepromacina, aunque también se han descrito en perros previamente medicados con metadona, medetomidina, diazepam y xilacina, así como en pacientes no premedicados. El momento de aparición más frecuentemente descrito fue la inducción anestésica (Davies, 1991; Gomez-Villamandos et al., 1996; Kramer et al., 1995; Redondo et al., 1999b; Shearer, 1990).

CONCLUSIONES

1^a. La concentración media de sevoflurano necesaria para mantener la anestesia en perros premedicados con sedantes alfa-2 agonistas e inducidos con propofol fue de 2,2%.

2^a. Los sedantes alfa-2 agonistas empleados en el presente estudio reducen la concentración anestésica de sevoflurano respecto a sus valores de concentración alveolar mínima.

3^a. El sevoflurano y el isoflurano inducen una adecuada estabilidad cardiorrespiratoria en la anestesia del perro, si bien el sevoflurano mantiene rangos de presión arterial más elevados.

4^a. La recuperación anestésica con sevoflurano es equiparable a la del isoflurano, es decir, rápida y suave.

5^a. Los resultados obtenidos sugieren la validez clínica del sevoflurano en pacientes de diferente riesgo anestésico y sometidos a diversos procedimientos terapéuticos, proporcionando un fácil control de la profundidad anestésica así como un amplio margen de seguridad.

RESUMEN

Para la realización de esta tesis se han recogido datos de anestésias clínicas realizadas con sevoflurano con el objeto de valorar los efectos de este agente anestésico en el sistema cardiorrespiratorio. Para ello se han registrado diversos parámetros cardiovasculares y respiratorios monitorizados durante toda la duración de la técnica anestésica. También se han recogido los tiempos de recuperación tras la anestesia con el objetivo de valorar la duración y calidad de la misma, así como las posibles complicaciones que pudieran suceder en el ámbito perianestésico.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es el estudio de la validez clínica del sevoflurano en la anestesia inhalatoria del perro y su estudio comparativo con

isofluorano. para tal fin se analizan los registros anestésicos de 276 casos clínicos de diferente riesgo anestésico, que fueron sometidos a diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La muestra se divide en dos lotes: isofluorano y sevofluorano. La premedicación anestésica se basó en la administración de un sedante alfa-2 agonista y un anticolinérgico, procediendo posteriormente a la inducción anestésica con propofol. Tras la intubación traqueal la anestesia se mantuvo con sevofluorano o isofluorano. Durante el protocolo anestésico se registran las siguientes variables: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, sistólica y diastólica, temperatura, fracción final espirada de CO₂, saturación de oxígeno en sangre periférica, volumen tidal, volumen minuto y porcentaje de agente inspirado y espirado. También se registraron los tiempos de recuperación: tiempo de extubación, tiempo de decúbito esternal y tiempo en pie. Durante todo el protocolo se registran todas aquellas incidencias y complicaciones que pudieran concurrir.

Derivado de los resultados obtenidos podemos decir que el sevofluorano no provoca grandes cambios en los parámetros estudiados, manteniendo los mismos en sus valores de normalidad. Respecto al estudio comparativo con isofluorano, podemos decir que ambos agentes se comportan de un modo muy parecido, si bien este último puede provocar una mayor depresión cardiorrespiratoria.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis, por haberla hecho posible, por su apoyo y por introducirme en unas ciencias tan maravillosas como son la cirugía y anestesiología veterinaria. Muchísimas gracias.

A los profesores de la unidad de Cirugía Veterinaria, por enseñarme tantísimo de esta profesión, de este campo y también por enseñarme a hacer las cosas bien y buscar siempre lo mejor en esta profesión.

A mis padres, hermanos y Rafa; por estar ahí siempre, por obligarme a trabajar cuando me costaba y hacerme sentir orgullosa de lo que hago.

A mis amigos y compañeros de aventuras: Carolina, M^a del Mar, Paco, M^a Jose, Eduardo, Cañas, Alba, Jero y Patricia, por todo lo que me han ayudado, porque también estuvieron en los malos momentos, porque he aprendido también mucho de ellos y porque nunca voy a encontrar tan buenos amigos ni tan especiales.

A Nacho, Juanma y Antonio, tres de las mejores personas que he conocido. Muchísimas gracias por enseñarme tanto y por haberos conocido.

A Antonia y Salvador, por su ayuda en la realización de esta tesis y por los buenos y divertidos momentos pasados.

Al personal del Hospital Clínico Veterinario, Belén, Inma, profesores y alumnos internos del departamento y Hospital, por todo lo que me han ayudado y apoyado y por su amistad.

A muchas amigas personales, porque también han sido y son muy importantes en esta tesis (Alejandra, Beatriz, Margot, Ana, Silvia, Virginia, Angela y algunas otras). Gracias por ser mis amigas.

A Ana Manzanares, por ser paciente conmigo y permitir que este trabajo llegue a su culminación. También gracias por permitirme trabajar y aprender a tu lado.

A nuestros pacientes, objetivo primordial y fin último de nuestro trabajo, para que siempre podamos contribuir a su salud y bienestar.

BIBLIOGRAFIA

- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R.** Dexmedetomidine, a novel alpha-2 adrenergic agonist. A review of its pharmacological characteristics. *Drugs of Future*, 1993; 18: 49-56.
- Abbott Laboratories International Division.** El Sevoflurano y el fluoruro inorgánico: es la experiencia con metoxiflurano relevante para la anestesia de los 90's?, 1995.
- Abbott Laboratories.** Ultane[®] (Sevoflurane), 1998.
- Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA, Messick JM, Michenfelder JD.** Isoflurane and cerebrospinal pressure in neurosurgical patient. *Anesthesiology*, 1981; 54:97-9.
- Aida H, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K, Fujinaga T.** Determination of the MAC and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet Med Sci*, 1994; 56(6): 1161-1165.
- Akazawa S, Shimizu R, Kasuda H.** Effects of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *J Anesth*, 1988; 2: 227-241.
- Altmayer P, Buch U, Buch HP.** Propofol binding to human blood proteins. *Arzneimittelforschung*, 1995; 45(10):1053-6.
- Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK.** Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1991; 12(9):535-9.
- Baden JM, Rice SA.** Metabolism and toxicity. In: *Anesthesia*, 3rd end (ed. R.D. Miller), Churchill Livingstone, New York, 1990:135.
- B. Braun Melsungen:** Profolol-® Lipuro 1%-Expert Report on the pharmacological and toxicological documentation. B. Braun Melsungen AG, 1998.
- Baum VC, Yemen TA, Baum LD.** Immediate 8% sevoflurane in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane. *Anesth Analg*, 1997; 85: 313-6.

- Bednarski RM, Majors LJ.** Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res*, 1986; 10:2122-5.
- Belme M, Wilke HJ, Harder S.** Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*, 1999; Jan 36(1): 13-26.
- Benítez A, Santisteban JM, Domínguez J, Redondo JI, Gómez-Villamandos R.** Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación con alpha-agonistas en el perro. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Lugo: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1996: 97.
- Bergström K.** Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog. *Acta Vet Scand*, 1988; 29(1): 109-16.
- Bernard JM, Doursout MF, Wouters PF, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE.** Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1992; 77(3): 541-545.
- Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG.** Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1990; 72(4): 659-662.
- Berthelsen S, Pettinger WA.** A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci*, 1977; 21(5): 595-606.
- Bito H, Ikeda K.** Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1995; 74: 56-59.
- Bito H, Ikeda K.** Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology*, 1994; 81: 340-5.
- Bloor BC, Abdul-Rasool I, Temp J, Jenkins S, Valke C, Ward DS.** The effects of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 65-70.
- Boehringer Ingelheim.** Descripción farmacológica de la romifidina. 1991.

- Booth NH.** Anestésicos por inhalación. En Booth NH, Mc Donald LE (eds). Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1ª edición. Vol. 1. Zaragoza. Ed. Acribia, 1988; 201-30.
- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Despland PA, Ravussin P.** Spontaneous excitatory movements during recovery from propofol anaesthesia in an infant: EEG evaluation. *Br J Anaesth*, 1993; 70(4):459-61.
- Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL.** *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*. 5 edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1991.
- Branson KR, Gross ME.** Propofol in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*, 1994; 204(12):1888-90.
- Briggs LP, Clarke RSJ, Watkins J.** An adverse reaction to the administration of dispropofol (Diprivan). *Anaesthesia*, 1982; 37(11):1099-101.
- Brown B Jr.** Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg*, 1995; 81 (suppl) S1.
- Brown BR Jr, Frink EJ Jr.** Biodegradation and toxicity of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology*, 1993; 6: 644-647.
- Bryson HM, Fulton BR, Faulds D.** Propofol-An update of its use in anaesthesia and conscioussedation. *Drugs*, 1995; 50(3):513-559.
- Bufalari A, Miller SM, Gionnoni C, Short CE.** The use of propofol as an induction agent for halotane and isoflurane anesthesia in dogs. *J.A.A.H.A.*, 1998; 34:84-91.
- Bufalari A, Short CE, Giannoni C, Vainio O.** Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with alpha-2 adrenergic medication in a canine model. *Acta Vet Scand*, 1996; 37(2):187-201.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE, Giannoni C.** A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combination in the dog. *J Vet Anaesth*, 1995; 22:19-24.

- Campos JM:** Farmacocinética del Sevoflurano. En V Jornadas de anestesiología y monitorización, 1996; 113.
- Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH.** The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*, 1986; 65:201-5.
- Chase RE, Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Saidman LJ y Mack FE.** The biotransformation of ethrane in man. *Anesthesiology*, 1971; 35:262-7.
- Clarke KW, England GCW, Goosens L.** Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *J Vet Anaesth*, 1991; 18:25-9
- Clarke KW, England GCW.** Medetomidine , a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract*, 1989; 30: 343-8.
- Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ.** The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica*, 1992; 22(3):369-75.
- Colahan PT, Mayhew IG, Merritt AM, Moore J.** *Equine Medicine and Surgery*. 4 edition. California: American Veterinary Publications, 1991.
- Concas A, Santoro G, Serra M, Sanna E, Biggio G.** Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. *Brain Res*, 1991; 542(2):225-32.
- Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H.** Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg*, 1992; 74: 79-88.
- Coriat P.** Circulatory effects of desflurane. *Anesthesia*, 1995; 50(suppl): S29.
- Costela JL, Jiménez R, Calvo R, Suárez E, Carlos R.** Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996; 40(6):741-5.
- Cotard JP.** La fibroscopie chez le chien et le chat. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las IV Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Córdoba: Cajasur Publicaciones, 1995:189-96.

- Crawford MW, Lerman J, Saldivia V.** Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg*, 1992; 75: 1000-1006.
- Cullen LK.** Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J*, 1996; 152(5): 519-35.
- Cullen DJ.** Anesthetic depth and MAC. En *Anesthesia*, 2nd edn (de. RD Miller), 1986; 553. Churchill Livingstone, New York.
- Cullen LK, Reynoldson JA.** Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec*, 1997; 140(14): 363-6.
- Cullen LK, Reynoldson JA.** Effects of tiletamine/zolazepam premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec*, 1993; 132(15):378-83.
- Cunningham DD, Huang S, Webster J.** Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 537-43.
- Davies C.** Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Vet Anaesth*, 1991; 18:48-51.
- Day TK, Muir WW.** Alpha-2 adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. *Am J Vet Res*, 1993; 54(1): 136-41.
- Dixon J, Roberts FL, Tackley RM, Lewis GTR, Connell H, Prys-Roberts C.** Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1990; 64(2):142-7.
- Doi M, Ikeda K.** Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 122-126.
- Doi M, Katoh T, Takii T, Yura M, Ikeda K.** The respiratory effects of sevoflurane in dogs. *Masui*, 1987; 36: 1053-1057.
- Doze VA, Chen BX, Li Z, Maze M.** Pharmacologic characterization on the receptor

- mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 61-4.
- Duke T.** A new intravenous anaesthetic agent: propofol. *Can Vet J*, 1995; 36(3):181-3.
- Dunlop CI, Steffey EP, Miller MF, Woliner MJ.** Temporal effects of halothane and isoflurane in laterally recumbent ventilated male horses. *Am J Vet Res*, 1987; 48: 1250-1255.
- Dye D, Walkins J.** Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br Med J*, 1980; 280(6228):1353.
- Ebert TJ.** Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1996; 47(1): 15-21.
- Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M.** Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*, 1995; 81(6 Suppl): 11-22.
- Eger EI II.** New inhaled anesthetics. In: Biebuyck JF, ed. *Anesthesiology*, 1994; 80: 906-922.
- Eger EI II, Johnson BH.** Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane and sevoflurane- a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg*, 1987; 66:977.
- Eger EI II, Bowland T, Ionescu P.** Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8 hour exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology*, 1997a; 87:517.
- Eger EI II, Laster M, Winegar R.** Compound A induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*, 1997b; 86: 918-922.
- Eger EI, Smith NT, Stoelting RK.** Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology*, 1970; 32: 396-409.
- England GCW, Alibhai HIK.** Cardiopulmonary effects of romifidine in dogs. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle

University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:98.

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

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

England GCW, Clarke KW. The effect of route of administration upon the efficiency of medetomidine. *J Ass Vet Anaesth*, 1989; 16: 32-4.

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

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

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

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

Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am J Vet Res*, 1993; 54(2): 294-9.

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

- Fisher DM, Robinson S, Brett C.** Comparison of enflurane, halothane, and isoflurane for diagnostic and therapeutic procedures in childrens with malignancies. *Anesthesiology*, 1985; 63: 647-50.
- Fisher DM, Robinson S, Brett C.** Comparison of enflurane, halothane, and isoflurane for outpatient pediatric anesthesia. *Anesthesiology*, 1984; 61: A427.
- Flacke WE, Flacke JW, Bloor KD, McIntee DF, Sagan M.** Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993; 7(1):41-9.
- Freeman LC, Ack JA, Fligner MA, Muir WW.** Atrial fibrillation in halothane and isoflurane anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 1990; 51: 174-7.
- Frink EJ Jr.** The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1995a; 81: S46-50.
- Frink EJ.** Toxicologic potencial of desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesth Scand*, 1995b; 39: 120-123.
- Frink EJ Jr, Brown BR Jr.** Sevoflurane. *Anaesth Pharm Rev*, 1994; 2: 61-67.
- Frink EJ, Malan TP, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR Jr.** Renal Concentration function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 1994a; 80: 1019-25.
- Frink EJ, Isner RJ, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Brown BR.** Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anesth*, 1994b; 6: 239-242.
- Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR Jr.** The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxigenation in chronically instrumented greyhounds dogs. *Anesthesiology*, 1992a; 76(1): 85-90.
- Frink EJ Jr, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR.** Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during Low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*, 1992b; 77: 1064-1069.

- Gambús P, Micó JA, Ortega-Álvaro A.** Principios de farmacología. En: Tratado de anestesia y reanimación. Ed: Torres LM. Aran ediciones, Madrid, 2001; 757.
- Garrido MJ, Jiménez RM, Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C, Aguilera L, Calvo R.** Characterization of propofol binding to plasma proteins and possible interaction. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1994; 41(6):308-12.
- Gasthuys F, Parmentier D, Goossens L, de Moor A.** A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. *Vet ResCommun*, 1990; 14(6):489-502.
- Gautier H, Bonora M, Zaoui D.** Influence of halothane on control of breathing in intact and decerebrated cats. *J Appl Physiol*, 1987; 63: 546-553.
- Gelman S, Fowler KC, Smith LR.** Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1984; 61: 726-30.
- Genzow M, Justus C, Quirke JF.** Clinical effects of romifidine in dogs at single intravenous dosages of 40 mcg/kg and 80 mcg/kg compared to 1 mg/kg xylazine. Wheeler SJ. BSAVA Congress 1994. Paper Synopses & Clinical Research Abstracts. Birmingham, 1994: 168.
- Ginés Laredo F.** Anestesiología clínica en pequeños animales: bases generales. *Pequeños Animales*, No 11, 1997:5-12.
- Glen JB.** The concept of Target Controlled Infusion (TCI): possible application in veterinary anesthesia. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997; 95.
- Glen JB.** Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth*, 1980; 52(8):731-42.
- Glen JB, Hunter SC.** Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br J Anaesth*, 1984; 56(6):617-25.
- Gomez-Villamandos RJ, Villalobos CM, Domínguez JM, Redondo JI, Martín EM,**

- Palacios C, Granados MM, Santisteban JM.** Sevofluorano en la práctica anestésica del perro. *Peq Anim*, 2001; 31.
- Gomez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM, Martín EM, Domínguez JM, Ruiz I, Avila I.** Sevofluorano: estudio comparativo con desflurano, isoflurano y halotano en el perro. *Med Vet*, 1999; vol.16(10): 509-515.
- Gomez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Redondo García JI, Dominguez Pérez JM, Ruiz Calatrava I, Avila Jurado I.** Sevofluorano y Desflurano: dos nuevos anestésicos inhalatorios. *Med Vet*, 1998.
- Gómez-Villamandos RJ, Rodríguez EM, Redondo JI.** Romifidine-ketamine in dogs. A clinical trial. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997: 154.
- Gomez-Villamandos RJ, Galka ME, Redondo JI, Martín EM, Santisteban JM.** Unusual neuromuscular effect of propofol in a dog. Annual Meeting of the American College of Veterinary Anesthesiologist, New Orleans, 1996; 10.
- Gómez-Villamandos R, Santisteban J, Ruiz I, Avila I.** Romifidine/ketamine anesthesia in horses. *Equine Pract*, 1995a; 17(6):21-3.
- Gómez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Jiménez Vives E, Ruiz Calatrava I, Romero Tirado C, Ávila Jurado I.** Romifidina: un nuevo sedante para équidos. Parte I: Estudio clínico. *Medicina Veterinaria*, 1995b; 12(1): 26-31.
- Gómez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Jiménez Vives E, Ruiz Calatrava I, Martín Suárez EM, Ávila Jurado I.** Romifidina: un nuevo sedante para équidos. Parte II: Estudio cardiorrespiratorio y laboratorial. *Medicina Veterinaria* 1995c; 12:81-3.
- Gómez-Villamandos R, Santisteban J, Céspedes M, Romero C, Ruiz I, Ávila I.** Romifidine/ketamine anaesthesia in cats: clinical evaluation. The Ontario Veterinary College TuG&TACoVA. Proceedings of the 5th International

Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph & The American College of Veterinary Anesthesiologist, 1994: 203.

Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI. Toxicity of compound A in rats: effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*, 1994a; 80:566-73.

Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI. Toxicity of compound A in rats: effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology*, 1994b; 80: 556-65.

Gonzalez Miranda F. Fundamentos de la anestesia con Sevoflurano. En VI Jornadas de anestesiología y monitorización, 1997; 185.

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

Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 1987; 59:1497-503.

Goossens L. The use of alpha-2-sympathomimetic drugs and sedatives and premedication agents in the horse. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. Proceedings del XIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. Morelia, Mich., México: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Equinos, 1991: 2-8.

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

Green WB Jr. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1995; 81(suppl): S46.

Grøndahl-Nielsen C, Sawyer DC, Briggs SL, Striler EL. Antinociceptive properties of alpha-agonist; xylazine, medetomidine and romifidine in rats and dogs, detomidine just in rats. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of

Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:111.

Grosenbaugh DA, Muir WW. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res*, 1998; 59(1): 101-106.

Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, Aber V, Royston D. Acute ventilatory changes during IV induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. Studies using inductance plethysmography. *Br J Anaesth*, 1987; 59(9):1098-102.

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

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

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

Hall LW, Lagerweij E, Nolan AM, Sear JW. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Am J Vet Res*, 1994; 55(1): 116-20.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anaesthesia*. 10th edition. London: Saunders, 2001.

Hall LW, Clarke KW. *Veterinary Anaesthesia*. 9th Ed. Ballière Tindall, 1991; 180: 345-347.

Hammond RA, England GCW. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *J Vet Anaesth*, 1994; 21: 24-8.

Hanaki C, Fujii K, Morio M, Tashinao T. Decomposition of sevoflurane by soda lime. *Hiroshima J Med Sci*, 1987; 36: 61-67.

- Harada T, Constantinou CE.** The effect of alpha-2 agonists on the lower urinary tract of the rat. *J Urol*, 1993; 149(1): 159-64.
- Harada T, Kigure T, Yoshida K.** The effect of alpha-2 agonists on the upper urinary tract of the rat. *J Smooth Muscle Res*, 1992; 28(4): 139-51.
- Harkin C, Pagel P, Kersten J.** Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 1994; 81: 156-167.
- Harrison GJ.** Anesthesia and common surgical procedures. *Proceedings AAV-Basic Avian Symposium*, 1990: 462-467.
- Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A.** *In vivo* direct measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane using a superfine fiberoptic bronchoscope: comparison with enflurane and halothane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996; 10 (2): 213-216.
- Haskins SC, Klide AM.** Precautions when using ketamine for induction of anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1992; 22(2):268-9.
- Hayashi Y, Maze M.** Alpha-2 adrenoceptor agonists and anesthesia . *Br J Anaesth*, 1993; 71(1): 108-18.
- Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodani A, Yoshiya I.** Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, 1988; 69: 147-147.
- Hellebrekers LJ.** Comparison of isoflurane and halothane as inhalation anesthetics in the dog. *Vet Q*, 1986; 8: 183-8.
- Hettrich DA, Pagel PS, Warltier DC.** Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology*, 1996; 85(2): 403-413.
- Hikasa Y, Yamashita M, Takase K, Ogasawara S.** Prolonged Sevoflurane, Isoflurane and Halothane anaesthesia in oxygen using rebreathing or non-rebreathing system in cats. *J Vet Med*, 1998 A 45: 559-575.

- Hikasa Y, Yoshikai T, Takase K, Ogasawara S.** Comparison of prolonged sevoflurane, isoflurane, and halothane anaesthesia combined with nitrous oxide in spontaneously breathing cats. *J Vet Med* 1997a, A; 44: 427-442.
- Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S.** Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res Vet Sci*, 1997b; 63: 205-210.
- Hikasa Y, Kanawanabe H, Takase K, Ogasawara S.** Comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg*, 1996a; 25: 234.
- Hikasa Y, Okabe C, Takase Y, Ogasawara S.** Ventricular arrhythmogenic dose of adrenaline during sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia either with or without ketamine or thiopentone in cats. *Res Vet Sci*, 1996b; 60: 134-137.
- Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, Sumikawa K.** A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg*, 1995; 80(4): 651-656.
- Hong K, Trudell JR, O'Neil JR, Cohen EN.** Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents. *Anesthesiology*, 1980; 52: 16-19.
- Holaday DA.** Sevoflurane: an experimental anesthetic. *Contemp Anesth Pract*, 1983; 7:45-59.
- Holaday DA, Smith FR.** Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 1981; 54: 100-106.
- Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latto IP, Zumbiel MA.** Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology*, 1975; 43: 325-32.
- Holley HS, Cuthrell L.** Intraarterial injection of propofol. *Anesthesiology*, 1990; 73(1):183-184.
- Hollingworth E.** The sedative effects of romifidine in the dog London: London, 1992.
- Hursh D, Gelman S, Bradley EL.** Hepatic oxygen supply during halothane and

- isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology*, 1987; 67: 701-6.
- Ide T, Kochi T, Iijima K, Mizuguchi T.** Distribution of diaphragm blood flow during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anaesth*, 1996; 43(1): 44-49.
- Ide T, Kochi T, Isono S.** Different effects of halothane and enflurane on diaphragmatic contractility in vivo. *Anesth Analg*, 1990; 70: 362-368.
- Ilkiw JE.** Other potentially useful new injectable anesthetic agent. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1992; 22(2):281-9.
- Imamura S, Ikeda K.** Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J Anesth*, 1987; 1: 62-68.
- James R, Glen JB.** Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *J Med Chem* 1980; 23(12):1350-7.
- Jedruch J, Gajewski, Ratajska-Michalczac K.** Uterine motor responses to an alpha-2 adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in bitches during the end of the gestation and the postpartum period. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 129-34.
- Jiaxiang N, Sato N, Fujii K, Yuge O.** Urinary excretion of hexafluoroisopropanol glucuronide and fluoride in patients after sevoflurane anesthesia. *J Pharm Pharmacol*, 1993; 45: 67-9.
- Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB.** Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 478-481.
- Jones RM.** Desflurane and sevoflurane: Inhalation anesthetics for this decade?. *Br J Anaesth*, 1990; 65: 527.
- Jones RM, Nay PG.** Desflurane. *Anesthetic Pharmacology Review*, 1994; 2: 51.
- Kanto J, Gepts E.** Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*, 1989; 17(6):308-26.
- Katoh T, Ikeda K.** A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and

isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaest*, 1994; 41(12): 1214-1219.

Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology*, 1988a; 68(3):435-437.

Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth*, 1988b;2: 63-68.

Keegan RD, Greene SA; Bagley RS, Moore MP, Weil AB, Short CE. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, 1995; 56(2): 193-8.

Keller KA, Callan C, Prokocimer P. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley Rats. *Anesthesiology*, 1995; 83: 1220-32.

Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1995; 81 (6 Suppl.): S27-38.

Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*, 1993; 79: 795-807.

Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of Low-flow Sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*, 1997a; 86: 1238-53.

Kharasch ED, Thorning D, Garton K. Role of renal cysteine conjugate β -lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 1997b; 86: 160-71.

Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1995a; 82: 1369-78.

Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K. Clinical sevoflurane metabolism and

disposition: II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanolol formation. *Anesthesiology*, 1995b; 82: 1379-88.

Kikura M, Ikeda K. Comparison of effects of sevoflurane/nitrous and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. *Anesthesiology*, 1993; 79: 235-243.

Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology*, 1993; 79: 704-709.

Kohl CH. Toxicopharmacological Expert Report for Lipofundin® MCT 10%, Lipofundin® MCT 20%, 1997.

Kramer S, Engelke A, Nolte I. Motorische Krampfanfälle unter Propofol-Anästhesie beim Hund. *Kleintierpraxis*, 1995; 40:63-65.

Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, 1988; 35(4):334-72.

Lash LH, Nelson RM, Van Dyke RA, Anders MW. Purification and characterization of human kidney cystolic cysteine conjugate β -lyase activity. *Drug Metab and Disp*, 1990; 18: 50-54.

Liu J, Laster MJ, Eger EI II, Taheri S. Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*, 1991; 72: 785-798.

Lowe D, Hettrich DA, Pagel PS, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload *in vivo*. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology*, 1996; 85(1): 112-120.

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

Ludders JW. Advantages and Guidelines for Using Isoflurane. *Vet Clin North Am*

Small Anim Pract 1992; 22(2): 328-30.

Lumb WV, Jones EW. Veterinary anesthesia. Philadelphia: Lea&Febiger, 1973.

MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. Eur J Pharmacol, 1988; 158(1-2): 119-27.

Mackenzie SJ, Kapadia F, Grans IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. Anaesthesia, 1990; 45(12):1043-5.

Malan TP, Di Nardo JA, Isner RJ. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. Anesthesiology, 1995; 83: 918-928.

Malan TP, Di Nardo JA, Isner RJ. Cardiovascular effects of sevoflurane in volunteers. Anesth Analg, 1994; 78: S262.

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

Martin RJ. Small Animal Therapeutics. London. Wright Ed., 1989.

Martín M, Yoldi J, Sáez M J. Sevoflurane: aplicaciones clínicas en el adulto. En V Jornadas de Anestesiología y Monitorización, 1996; 143.

Martis L, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. Anesth Analg, 1981; 60: 186-191.

Maugeri S, Ferre JP, Intorre L, Soldani G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. J Vet Pharmacol Ther, 1994; 17(2): 148-54.

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

Mazze R, Jamison R. Low-flow (1 l/min) sevoflurane. Anesthesiology, 1997; 86: 1225-1227.

McCollum JSC, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four

- intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*, 1986; 41:995-1000.
- McKelvey D.** New developments in anesthesia and analgesia. *Veterinary Technician*, 1997; 18 (2):89-102.
- McKelvey D, Hollingshead KW.** *Small Animal Anesthesia. Canine and Feline Practice.* St. Louis: Mosby, 1994.
- McPherson RW, Traystman RJ.** Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology*, 1988; 69:493-9.
- Mirakhur RK, Shepherd WFI, Darrah WC.** Propofol or thiopentone: effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). *Br J Anaesth*, 1987; 59(4):431-6.
- Misuhata H, Saitoh J, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y.** Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology*, 1994; 81(5): 1230-1234.
- Molinari C, Hrdalo J, Gil O, Coronas G, Armoa C.** La utilización de la romifidina en la práctica clínica-quirúrgica de los equinos. *Vet Arg*, 1995; XII(117):457-61.
- Morcós WE, Payne JP.** The induction of anaesthesia with propofol (Diprivan) compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 1985; 61(Suppl 3):62-3.
- Moss E, Price DJ.** Effect of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth*, 1990; 65(6):823-5.
- Muir WW, Gadawski J.** Cardiorespiratory effects of low-flow and closed circuit inhalation anesthesia, using sevoflurane delivered with an in-circuit vaporizer and concentrations of compound A. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 603-607.
- Muir W III, Hubbell J, Skarda R, Bednarski R.** *Manual de anestesia veterinaria* 3ªed. Madrid: Mosby, 2001.
- Munday IT, Ward PM, Foden ND.** Sevoflurane degradation by soda lime in a circle breathing system. *Anaesthesia*, 1996;51: 622-6.

- Mutoh T, Kanamaru A, Kojima K, Nishimura R, Sasaki N, Tsubone H.** Effects of volatile anesthetics on the activity of laryngeal 'drive' receptors in anesthetized dogs. *J Vet Med Sci*, 1999; 61(9): 1033-1038.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki N.** Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res*, 1997; 58(8):885-890.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Kadosawa T, Mochikuzi M, Sasaki N.** Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. *J Vet Med Sci*, 1995a; 57(6): 1007-1013.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Kadosawa T, Mochikuzi M, Sasaki N.** Clinical application of rapid induction of anesthesia using isoflurane with nitrous oxide in dogs. *J Vet Med Sci*, 1995b; 57(6):1121-1124.
- Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R.** Comparison of the effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1995; 81(2): 249-253.
- Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori K.** Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth*, 1993; 40(3): 257-261.
- Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, Nishiwada M, Toda H, Mori K.** Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth*, 1992; 68(2):193-7.
- Nakaoji T, Ochiai R, Takeda J, Fukushima K.** The effect of droperidol and sevoflurane on serotonin-induced bronchoconstriction in dog. *Masui*, 1996; 45(6): 698-706.
- Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF.** A comparison of the cerebral protective effect of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1987; 66: 453-64.

- Newberg LA, Michenfelder JD.** Cerebral protection by isoflurane during hypoxemia or ischemia. *Anesthesiology*, 1983; 59: 29-35.
- Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD.** The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology*, 1983; 59:23-8.
- Nilsfors L, Garmer L, Adolfson A.** Sedative and analgesic effects of medetomidine in dog - an open clinical study. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 155-9.
- Nishino T, Horda Y.** Changes in the respiratory pattern induced by halothane in the cat. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 1191-1196.
- Nolan A, Reid J.** Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth*, 1993; 70(5):546-51.
- Nolan AM, Reid J, Grant S.** The effects of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 1993; 16(3):335-42.
- Olofsen S.** Introduction to T.C.I.
[Http://www.inter.nl.net/hcc/stef.olofsen.post/tciintro.htm](http://www.inter.nl.net/hcc/stef.olofsen.post/tciintro.htm), 1996; 1-3.
- Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I.** Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonist in suppression of noxiously avoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology*, 1991; 74(4): 737-43.
- Ossipov MH, Harris S, Lloyd O, Messineo E; Lin BS, Bagley J.** Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology*, 1990; 73(6): 1227-35.
- Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC.** Antinociceptive interactions between alpha-2 adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rodents. *Anesth Analg*, 1989; 68(3): 194-200.
- Oyama T, Murakawa T, Matsuki A.** Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1989; 40: 269-274.

- Parma AK, Koay CK.** Pain on injection of propofol-A comparison of cold propofol with propofol premixed with lignocaine. *Anaesthesia*, 1998; 53:79-88.
- Parma A, Massei R, Pesenti A.** Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure after single bolus of propofol. *Neurol Res*, 1989; 11(3):150-2.
- Patel SS, Goa KL.** Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996; 51: 658-700.
- Paudit SK, Green CR.** General anesthetic techniques. *Int Anesthesiol Clin*, 1994; 32: 55-79.
- Pertovaara A.** Antinociception induced by alpha-2 adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol*, 1993; 40(6): 691-709.
- Pertovaara A, Kauppila T, Jyvasjarvi E, Kalso E.** Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience*, 1991; 44(3): 705-14.
- Pettifer GR, Dyson DH.** Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels. *Can J Vet Res*, 1993; 57(2): 99-105.
- Poulton TJ, Ellinson RJ.** *Anesthesiology*, 1984; 61: 471.
- Puttick RM, Diedericks J, Sear JW, Glen JB, Foëx P, Ryder WA.** Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth*, 1992; 69(4):375-81.
- Räihä JE, Räihä MP, Short CE.** Medetomidine as a preanaesthetic prior to ketamine-HCl and halothane anaesthesia in laboratory beagles. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 103-10.
- Raouf AA, Augustijns PF, Verbeeck RK.** In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res* 1996; 13(6):891-5.
- Ravussin P, Revely JP, Chiolero R.** Clinical use of propofol in neuroanesthesia.

Agressologie, 1991.

Redondo JI. Estudio experimental y clínico de la romifidina en la premedicación anestésica del perro. Tesis doctoral, Universidad de Córdoba, 1998.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Dominguez JM, Santisteban JM. Propofol or thiopentone agents in romifidine-sedate and halothane-N₂O-anesthetized dogs: a preliminary study. *Can J Vet Res*, 2000; 64(4):249-253.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Domínguez JM, Ruiz I, Ávila I. Romifidine, Medetomidine or Xylazine Before Propofol-Halothane-N₂O Anesthesia in Dogs. *Can Vet Res*, 1999a; 63:31-36.

Redondo JI, Gomez-Villamandos RJ, Dominguez JM, Ruiz I, Avila I. Signos neuromusculares en dos galgas con propofol-halotano. *Revista AVEPA*, 1999b; 19:40-45.

Redondo JI, Lucena R, Gómez-Villamandos R, López R, Molleda JM, Santisteban JM. Influencia de la atropina en el protocolo anestésico romifidina-propofol-halotano en el perro. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las VII Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria y I Certamen Internacional de Video Cirugía Veterinaria. Zaragoza: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1998; 273.

Redondo García JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Domínguez Pérez JM, Galka M, Ávila Jurado I. Eficacia clínica de los protocolos anestésicos acepromacina-propofol-halotano y xilacina-propofol-halotano en perros enfermos. *Revista de Medicina Veterinaria (Argentina)*, 1997; 78(3):202-10.

Redondo JI, Santisteban JM, Ruiz I, Avila I, Gómez-Villamandos R. Propofol vs tiopental en la inducción de la anestesia inhalatoria del perro. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de Cirugía Veterinaria. Lugo: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1996:308.

Rehder K, Forbes J, Helmut A. Halothane biotransformation in man. A quantitative study. *Anesthesiology*, 1967; 28: 711-5.

- Rex MAE.** Stimulation of laryngospasm in the cat by volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1966; 38:569-71.
- Robinson EP, Sanderson SL, Machon RG.** Propofol: a new sedative hypnotic anesthetic agent. In: Bonagura JD, Kirk RW Ed. *Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*. 12 edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:77-81.
- Rodríguez Pereira EM.** Romifidina-ketamina en la anestesia general del perro. Tesina de Licenciatura, Universidad de Córdoba, 1997.
- Rogers KM, Dewar KM, McCubbin TD, Spence AA.** Preliminary experience with ICI 35 868 as an I.V. induction agent: comparison with althesin. *Br J Anaesth* 1980; 52(8):807-10.
- Rolf N, Van Aken H.** The cardiovascular effects of sevoflurane. *Anaesthesist*, 1996; 45(1 Suppl): 14-21.
- Rolly G, Versichelen L, Zubair NA.** Use of ICI 35 868 as an anesthetic induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1980; 31(4):241-7.
- Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED, and the Sevoflurane Ischemia Study Group.** The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. *Anesth Analg*, 1996; 82:1159-1165.
- Ruffolo RR.** Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 1985; 22(5): 827-33.
- Salonen JS.** Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 49-54.
- Sap R, Hellebrekers LJ.** Medetomidine/propofol anaesthesia for gastroduodenal endoscopy of dogs. *J Vet Anaesth*, 1993; 20: 100-2.
- Savola JM.** Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 39-47.

- Savola M, Savola JM, Puurunen J.** Alpha-2 adrenoceptor mediated inhibition of gastric acid secretion by medetomidine is efficiently antagonized by atipamezole in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1989; 301: 267-76.
- Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Karki NT.** Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2 adrenoceptors. *J Auton Pharmacol*, 1986; 5(4): 275-84.
- Schaepdrijver L, Simoens P, Lauwers H.** Fluorescein angiography of the canine retina. *Veterinary and Comparative Ophtalmology*, 1996;6(2):111-120.
- Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M.** Medetomidine- a novel alpha-2 adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989; 13(5): 635-51.
- Scheinin M, Mc Donald E.** An introduction to the pharmacology of alpha-2-adrenoceptor in the central nervous system. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 11-9.
- Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH.** The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology*, 1988; 68: 548-551.
- Schuttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H.** Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia*, 1988; 43(suppl):2-7.
- Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patient. *Postgrad Med J*, 1985; 61(Suppl 3):53-4.
- Segal IS, Vickery RG, Maze M.** Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 55-9.
- Servin F, Desmont JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R.**

Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69(6):887-91.

Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1988; 69(3):348-56.

Shearer ES. Convulsions and propofol. *Anesthesia*, 1990; 45:255-256

Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth*, 1990; 2: 381-86.

Short CE. Alpha 2-agents in animals. Sedation analgesia and anesthesia. Santa Barbara. Veterinary Practice Publishing Company, 1992.

Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory system in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec*, 1991; 129(14): 310-3.

Sigston PE, Jenkins AMC, Jackson EA. Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 362-5.

Simons PJ, Cockshott ID, Glen JB, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Disposition and pharmacology of propofol glucuronide administered intravenously to animals. *Xenobiotica* 1992; 22(11):1267-73.

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica*, 1991; 21(10):1243-56.

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴-C-propofol. *Xenobiotica*, 1988; 18(4): 429-40.

Sinn LC. Anesthesiology. En *Avian Medicine: Principles and application*. Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR (Eds.). Wingers Publishing, Inc., Lake Worth, Florida, 1994: 1060-1080.

- Smith I, Nathanson M, White PF.** Sevoflurane -a long awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*, 1996; 76:435.
- Smith JA, Gaynor JS, Bednarski RM, Muir WW.** Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1993; 202(7):1111-5.
- Soma LR.** Textbook of Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1971.
- Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB.** A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J*, 1985; 61(suppl 3):152-156.
- Steffey EP.** Inhalation anaesthesia. En *Anaesthesia of the cat*. Ed LW Hall and PM Taylor. Baillière Tindall, 1994; 157-94.
- Steffey EP.** Other new and potentially useful inhalation anesthetic. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1992; 22:245.
- Steffey EP, Howland D.** Potency of enflurane in dogs: Comparison with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res*, 1978; 39: 573-7.
- Steffey EP, Howland D.** Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res*, 1977; 38:1833-1836.
- Steffey EP, Woliner MJ, Howland P.** Accuracy of isoflurane delivery by halothane-specific vaporizers. *Am. J. Vet*, 1983; 44: 1071-78.
- Steffey EP, Farver T, Zinkl J, Wheat JD, Meagher DM, Brown MP.** Alteration in horse blood cell count and biochemical values after halothane anesthesia. *Am J Vet Res*, 1980; 41: 934-939.
- Steffey EP, Zinkl J, Howland D Jr.** Minimal changes in blood cell counts and biochemical values associated with prolonged isoflurane anesthesia of horses. *Am J Vet Res*, 1979; 40:1646-1648.
- Stein RC, Towler Sc, Withe PF.** Elimination kinetics of sevoflurane and halothane

- from blood, brain, and adipose tissue in the rat, *Anesth Analg*, 1990; 71: 658-64.
- Stenberg D.** The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet Scand*, 1986; 82(Suppl): 29-34.
- Stenberg D, Salven O, Miettinen MV.** Sedative action of alpha 2-agonist medetomidine in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 1987; 10(4): 319-23.
- Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ.** The cardiovascular effect of a new inhalation anesthetic: forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, 1971; 335: 8-16.
- Tan CH, Onsiung MK.** Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*, 1998; 53:468-476.
- Tanifuji Y, Takagi K, Kobayashi K, Yasuda N, Eger EI II.** The interaction between sevoflurane and soda lime or baralyme (abstract). *Anesth Analg*, 1989; 68: S285.
- Targ AG, Yasuda N, Eger EI II.** Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*, 1989; 69:218-25.
- Taylor M.** General cautions with isoflurane. *AAV Today*, 1988; 2: 96-97.
- Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M.** Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia*, 1986; 41(8):816-20.
- Todd MM, Drummond JC.** A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology*, 1984; 60: 276-82.
- Toller WG, Kersten JR, Pagel PS.** Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemia preconditioning in dog. *Anesthesiology*, 1999; 91:1437-1446.
- Thurmon JC, Benson GJ.** Injectable anesthetics and anesthetic adjuncts. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1987; 3(1): 15-36.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ.** *Lumb&Jones Veterinary Anesthesia*. 3rd.De. Baltimore, USA. Williams & Wilkins-Lea&Febiger, 1996.

- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Ko JCH.** Clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine. *Canine Pract* 1995; 20(1):21-5.
- Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA.** Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J Vet Res*, 1994; 55(3): 363-7.
- Todd MM, Weeks J.** Comparative effects of propofol, pentobarbital, and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1996; 8(4):296-303.
- Tomizawa N, Yamazaki M, Nakamura K.** Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-induced sedation in dogs. *Journal of the Agriculture Iwate University*, 1993; 21(1): 119-27.
- Tomizawa N, Yamazaki M, Nakamura K.** Sedative-analgesic effect of medetomidine in dogs. *Journal of the Agriculture Iwate University*, 1993; 21(1): 119-27.
- Torri G.** Cardiovascular effects of halogenated agents. En *VIMA with Sevoflurane: a new balance in anesthesia*. International Proceedings Journal, Anesthesiology. Ed. M Harmer and E Kharasch. Worldwide Medical Communications, New York, 1998; 23.
- Turner AS.** Principles and techniques of equine anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1990; 6(3): 485-781.
- Turtle MJ, Cullen P, Prys-Roberts C, Coates D, Monk CR, Faroqui MH.** Dose requirements of propofol by infusion during nitrous oxide anaesthesia in man. II. Patients premedicated with lorazepam. *Br J Anaesth*, 1987; 59:283-7.
- Vähä-Vahe AT.** The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*, 1990; 13(2): 198-205.
- Vähä-Vahe T.** The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet Scand*, 1989a; 85(Suppl): 151-3.
- Vähä-Vahe T.** Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand*, 1989;30(3): 267-73.

- Vainio O.** Alpha-2 adrenergic agonists and antagonists. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings of the 6th International Congress of Veterinary Anesthesia. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997: 75-7.
- Vainio O.** Propofol infusion anesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *J Vet Anaesth*, 1991; 18: 35-7.
- Vainio O.** Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet Rec*, 1990; 127(3): 447-50.
- Vainio O.** Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 85-8.
- Vainio O.** Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use [Academic Dissertation]. Helsinki: University of Helsinki, 1985; 41-43.
- Vainio O, Ojala M.** Medetomidine, an alpha-2-agonist, alleviates post-thoracotomy pain in dogs. *Lab Anim*, 1994; 28(4):369-75.
- Vainio O, Vähä-Vahe T.** Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 1990; 13(1): 15-22.
- Vainio O, Palmu L.** Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand*, 1989; 30(4): 401-8.
- Vainio O, Vähä-Vahe T, Palmu L.** Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 1989; 12(2): 225-31.
- Vandesteene A, Trempont V, Engelman E.** Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*, 1988; 43(Suppl):42-3.
- Venugopalan CS, Holmes EP, Fuci V, Keefe TJ, Crawford MP.** Cardiopulmonary effects of medetomidine in heartworm-infected and noninfected dogs. *Am J Vet Res*, 1994; 55(8): 1148-52.
- Verstegen J, Fargetton X, Donnay I, Ectors F.** Comparison of the clinical utility of

medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovarioectomy of cats. *Vet Rec*, 1990;127(17): 424-6.

Veterinary Learning Systems Co. Propofol, an intravenous anesthetic for dogs. Proceeding of a roundtable discussion. Supplement to *Comp. On Cont. Education for the practicing veterinarian*, 1997.

Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl):29-37.

Viviand X, Guidon-Attali C, Granthil C, Martin C, Francois G. Computer-assisted intravenous anesthesia: value, method and use. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12(1):38-47.

Voegtli K. Studies on the sedative and analgesic alpha-2 adrenoceptors agonist (STH 2310, Boheringer Ingelheim) in horses [Tesis Doctoral]. Hannover: University of Hannover, 1988.

Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anaesthetic agent. *Anesth Analg*, 1975; 54: 758-766.

Wallner BM, Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Clark JD, Brown J. Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine: antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res*, 1982;43(12): 2259-65.

Wandel C, Neff S, Keppler G. The relationship between cytochrome P4502E1 activity and plasma fluoride levels after sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg*, 1997; 85: 924-30.

Wartier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: Is desflurane different from isoflurane?. *Anesth Analg*, 1992; 75(suppl): S17.

Waterman, AE, Lucke, JN. Intravenous anaesthesia. En: Hilbery, A.D.R. *Manual of anaesthesia for small animal practice*. Third Revised Edition. British Small Animal Veterinary Association 1992; 9-16.

Webb AI, McMurphy RM. Effects of anticholinergic preanesthetic medicaments on the requirements of halothane for anesthesia in the cat. *Am J Vet Res*, 1987; 48:

1733-1736.

Weiskopf RB, Calahan MK, Ionescu P. Desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. *Anesth Analg*, 1991; 73:165-174.

White PF. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth*, 1988; 7(Suppl 1): 4-20.

Whitten CW, Elmore JC, Latson TW. Desflurane: A review. *Progress in Anesthesiol*, 1993; 7: 43.

Wooten TL, Lowrie CT. Comparison of cerebrospinal fluid pressure in propofol and thiopental-anesthetized eucapnic dogs. *Vet Surg*, 1993; 22(2):148-50.

Yasuda N, Lockhart SH, Eger II EI. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*, 1991; 72: 316-24.

Yasuda N, Targ AG, Eger EI II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in human tissues. *Anaesth Analg*, 1989; 69:370.

Young LE, Brearly JC, Richards DLS, Bartram DH, Jones RS. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *J Small Anim Pract*, 1990; 31: 554-9.

Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am J Vet Res* 1993; 54(5):775-60.