



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1 INFUSIONES CONTINUAS.....	4
3.1.1 COMPLICACIONES DEL USO DE CRIS.....	5
3.1.2 INDICACIONES Y VENTAJAS DE LAS CRI.....	6
3.2 $\alpha$ 2 AGONISTAS.....	7
3.2.1 EFECTOS DE LOS $\alpha$ 2 AGONISTAS.....	8
3.2.2 DEXMEDETOMIDINA.....	10
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
5.1 POBLACIÓN ANIMAL.....	13
5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
7. CONCLUSIONES.....	20
8. VALORACIÓN PERSONAL.....	21
9. ANEXOS.....	22
9.1 ANEXO 1: FICHA CLÍNICA PARA LA TOMA DE DATOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO	22
9.2 ANEXO II: ESCALA DE GLASGOW DE EVALUACIÓN DEL DOLOR.....	24
10. BIBLIOGRAFÍA.....	25

## 1. RESUMEN

Las infusiones a ritmo constante (CRI) en veterinaria se usan para reducir a nivel intraoperatorio las necesidades de gases halogenados y las necesidades de analgesia de rescate.

Los objetivos de este estudio fueron valorar el efecto de una CRI de dexmedetomidina en las necesidades intraoperatorias de agentes inhalatorios, valorar las necesidades de analgesia de rescate intraoperatorias, la calidad del despertar y el control del dolor en el postoperatorio inmediato.

Para la realización del estudio se incluyeron 12 perras que iban a ser sometidas a OT/OHT electivas y que fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos, grupo 1 (control con suero salino fisiológico, SSF) o grupo 2 (CRI de dexmedetomidina a 1 µg/kg/h). Los animales fueron premedicados con dexmedetomidina y metadona e inducidos con propofol a dosis-efecto. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano en una mezcla de oxígeno y aire al 50%. Durante la cirugía se monitorizaron los pacientes y se llevó a cabo la recogida de los datos valorados en el estudio en diferentes momentos del procedimiento (T1-T7). A nivel intraoperatorio se registraron las necesidades de gases halogenados (Et ISO) y de analgesia de rescate así como también la calidad del despertar del animal. Posteriormente se valoró el dolor en el postoperatorio inmediato mediante la escala de Glasgow para dolor agudo.

No se han encontrado diferencias significativas respecto a las necesidades de anestésicos inhalatorios, de analgesia intraoperatoria y en la evaluación de dolor a 1, 2 y 4 h posoperatorias. Atendiendo a los resultados, la administración de un CRI de dexmedetomidina no supone ventajas respecto a la administración de SSF.

*Palabras clave:* Infusión continua, dexmedetomidina, analgesia, fentanilo, isoflurano, disforia

## 2. ABSTRACT

Continuous rate infusion (CRI) in veterinary medicine, are used on an intraoperative level to reduce the requirements of not only halogenated anesthetic agents but also of rescue analgesia.

The aim of this study was to evaluate the effects on the intraoperative requirements of inhalation anesthetic agents using a dexmedetomidine CRI. Evaluate the requirements of intraoperative rescue analgesia, the post anesthesia quality of recovery and the measurement of the postoperative immediate pain.

For this study, 12 bitches having elective surgery such as ovariectomy and ovari hysterectomy were included and randomly separated into two groups: group 1 (control via saline solution) and group 2 (control via dexmedetomidine CRI: 1 µg/kg/h). These animals were premedicated with dexmedetomidine and methadone and inducted with dose-response propofol. Isoflurane was used for anesthetic maintenance in a 50% mix of pure oxygen and medical air. During surgery all the data was collected through the anesthesia monitoring of the patients at different times of the procedure (T1 - T7). On an intraoperative level the requirements of halogenated anesthetic agents and rescue analgesia were registered including the post anesthesia quality of recovery of the patient. Subsequently, Glasgow Composite Measure Pain Scale was used to measure immediate postoperative acute pain.

No significant differences were found on the requirements of inhalation anesthetic agents, intraoperative analgesia nor pain evaluation at the first, second and fourth hours after the procedure

The results show that there are no benefits in the use of a dexmedetomidine CRI comparing it to the use of saline solution.

Key words: Constant Infusion, Dexmedetomidine, Analgesia, Fentanyl, Isoflurane, dysphoria

### **3. INTRODUCCIÓN**

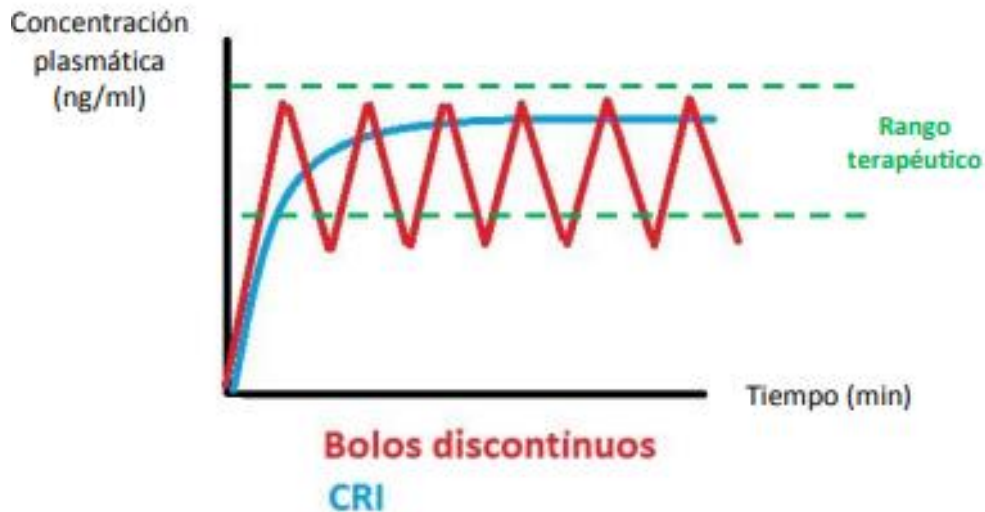
La anestesia se define como un estado de insensibilidad inducida por métodos farmacológicos que podemos dividir en anestesia general y locorreional. La anestesia general implica una pérdida transitoria y reversible de la consciencia. Clásicamente, la anestesia general debe tener tres cualidades: pérdida de consciencia, analgesia y relajación muscular (1).

Actualmente las técnicas anestésicas y del manejo del dolor se basan en el uso de una anestesia balanceada y de una analgesia multimodal. La técnica de la anestesia balanceada consiste en combinar varios fármacos con capacidades sedantes y analgésicas para poder combinar sus efectos y poder también reducir sus dosis a la vez que sus efectos secundarios. Este tipo de técnica anestésica también aporta analgesia de forma preventiva ya que se administran los fármacos antes de que se produzca el estímulo estresante o doloroso.

El esfuerzo para tener cada vez más profesionales mejor cualificados junto con el desarrollo continuo de mejores técnicas y medicamentos ha minimizado el riesgo general de anestesia y de alivio del dolor (aunque siempre hay un riesgo anestésico) en un entorno de atención al paciente cada vez más amplio y sofisticado. Un ejemplo de estas continuas mejoras es el uso de infusiones continuas, formando parte de protocolos de analgesia multimodal que han sido objeto de múltiples estudios acerca de las ventajas derivadas de su uso en anestesia.

#### **3.1 INFUSIONES CONTINUAS**

Las infusiones a ritmo constante, *Constant Rate Infusion (CRI)* en inglés, es un método de administración de fármacos a ritmo constante que consiste en la administración de uno o varios fármacos por vía intravenosa a un ritmo de infusión constante hasta alcanzar una fase de meseta en la que la concentración del fármaco/fármacos en el organismo no aumentaría. En comparación con el otro método de administración de fármacos a ritmo constante, la administración de bolo intravenosos intermitentes, las infusiones a ritmo constante logran unos efectos de mejor calidad y reducen la dosis total de fármaco administrada. Además proporcionan una concentración plasmática estable en comparación con los picos y depresiones obtenidos con la administración en bolos intravenosos intermitentes, los cuales pueden estar fuera de la ventana terapéutica (1).



**Figura 1.** Gráfica comparativa entre las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado a bolos intravenosos intermitentes o en CRI. Adaptada de Otero, 2004.

Como se ve en la gráfica (Figura 1) al inicio de la CRI no hay concentraciones plasmáticas del fármaco, por lo que hasta que no se alcance una concentración terapéutica efectiva los efectos del CRI no serán visibles. Para evitar esto, lo que se hace es administrar un bolo de carga intravenoso previo al inicio de la CRI. Mediante esta acción se consigue alcanzar antes las concentraciones plasmáticas efectivas para poder continuar posteriormente con la infusión continua. Si no se administrase este bolo inicial, la concentración plasmática no alcanzaría niveles efectivos hasta pasadas 5 veces la vida media terminal del fármaco (1).

Para asegurarnos una buena precisión y mayor seguridad durante la administración de la CRI lo más adecuado es usar bombas o jeringas de infusión (2,3). Las bombas de infusión ofrecen más seguridad a la hora de administrar grandes volúmenes, mientras que las jeringas de infusión son más adecuadas para pequeños volúmenes a ritmo bajo (4).

### 3.1.1 COMPLICACIONES DEL USO DE CRIs

Algunos de los problemas que surgen con este método de administración de fármacos se deben al uso de la bomba de infusión necesaria para su administración. Puede producirse un fallo en la batería, que se infunda aire o bien que se continúe con la administración del fármaco a pesar de que el catéter esté fuera de la vena. Aunque todos estos problemas pueden ocurrir, actualmente la mayoría de las bombas de infusión son capaces de detectar alguno de estos problemas como por ejemplo la presencia de aire en el sistema (4).

Otra complicación que puede acontecer es la administración de CRI's de fármacos con vidas medias de eliminación relativamente prolongadas en cirugías de larga duración, donde las concentraciones plasmáticas del fármaco irán aumentando a medida que se acumulen las drogas. En el caso de las cirugías prolongadas, como consecuencia de esta acumulación, la concentración plasmática puede alcanzar un punto en el que empiecen a aparecer efectos secundarios debidos a la toxicidad del fármaco. Para minimizar o evitar esta acumulación y los consecuentes efectos secundarios, el clínico puede cambiar el ritmo de infusión de acuerdo con las necesidades observadas en el paciente (4).

Además, un error en el cálculo de la dosis necesaria o un error en el tiempo de administración, podría suponer la administración de la infusión continua a una velocidad mayor de la que se debería, sobrepasando por lo tanto la dosis tóxica de este fármaco en el organismo.

### **3.1.2 INDICACIONES Y VENTAJAS DE LAS CRI**

Las infusiones continuas se usan principalmente durante el mantenimiento anestésico, en el postoperatorio y también en la UCI de clínicas y hospitales.

Las CRI's se utilizan en algunos pacientes durante el mantenimiento anestésico con el fin de proporcionar una analgesia adecuada y reducir los requerimientos de anestésicos inhalatorios, minimizando así también la depresión cardiovascular causada por estos (5).

Durante el postoperatorio el objetivo de la CRI suele ser mantener un nivel de sedación adecuado en aquellos pacientes que lo requieran y proporcionar analgesia con la ventaja de que nos permitirá un mayor control analgésico con dosis menores de fármaco.

Además, las infusiones a ritmo constante también se utilizan en la UCI de hospitales y clínicas para tener un mayor control de los paciente hospitalizados con patologías concretas como patologías cardíacas, por ejemplo insuficiencias cardíacas (CRI de nitroprusiato) o arritmias (CRI de lidocaína) así como también en ataques epilépticos que no respondan a bolos de diazepam intravenosos (CRI diazepam), etc. (6).

Los fármacos más comúnmente empleados en CRI's en la especie canina incluyen opioides como la morfina y el fentanilo, lidocaína, ketamina, agonistas  $\alpha_2$  como la dexmedetomidina, o combinaciones de dos o más de los fármacos anteriores (7). Respecto al uso de este último fármaco en forma de administración continua, hecho que es además el objeto de nuestro estudio, se han descrito numerosas ventajas como su efecto en la CAM del isoflurano,

reduciéndola, además de su acción  $\alpha$ -2 agonista proporcionando analgesia y un mejor manejo del paciente (8).

### 3.2 $\alpha$ 2 AGONISTAS

Los  $\alpha$ 2 agonistas son un grupo de fármacos que se llevan utilizando en anestesiología veterinaria desde ya hace varias décadas con el objetivo de proporcionar, de forma dosis-dependiente, sedación, analgesia y relajación muscular. Es por esto que son un grupo de fármacos usados principalmente en la fase de premedicación de la anestesia.

En veterinaria los fármacos más usados dentro de este grupo son la xilacina, la detomidina, la medetomidina y la dexmedetomidina.

Los receptores  $\alpha$ 2 agonistas están ubicados en todo el organismo, principalmente en el sistema nervioso. También están distribuidos extra-sinápticamente en el tejido vascular y plaquetas. Esta extensa distribución hace que haya una gran variedad de efectos no deseados cuando se administra un  $\alpha$ 2 agonistas para sedación/analgesia. Se han identificado diferentes subtipos de receptores  $\alpha$ 2 mediante técnicas moleculares. Dentro de estos principalmente se describe la acción de cuatro: los receptores  $\alpha$ 2<sub>a</sub> están localizados en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo y son la principal fuente de sedación y analgesia supraespinal además de causar bradicardia mediada central e hipotensión; los receptores  $\alpha$ 2<sub>b</sub> están localizados en la médula espinal y en el endotelio vascular. Mediante su estimulación se consigue analgesia espinal, vasoconstricción y una bradicardia mediada periférica; los receptores  $\alpha$ 2<sub>c</sub> también están localizados en la médula espinal, modulando la analgesia espinal y posiblemente la termorregulación; finalmente están los receptores  $\alpha$ 2<sub>d</sub>. Estos receptores se cree que han clonado y que tienen una acción y una distribución parecida a los receptores  $\alpha$ 2<sub>a</sub> (9).

Actualmente los agonistas de los receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos también tienen algún efecto en los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos. La acción de este receptor  $\alpha$ 1 resulta típicamente en una excitación y un aumento de la actividad motora de los animales. Cuanto menos selectivo sea el fármaco para el receptor  $\alpha$ 2, más posibilidades habrá de que se observe rigidez y/o excitación paradójica (4).

Los receptores  $\alpha$ 2 son proteínas G acopladas. Generalmente, cuando son estimulados producen la inhibición de la actividad de la enzima adenil-ciclasa, que a su vez produce la disminución de las concentraciones de cAMP en la célula. Eso sí, alguno de los efectos derivados de la estimulación de los receptores no necesitan el acoplamiento de las proteínas G, como por ejemplo la inhibición de la agregación plaquetaria (4).



### 3.2.1 EFECTOS DE LOS $\alpha_2$ AGONISTAS

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la amplia distribución de los receptores  $\alpha_2$  producen una gran variedad de efectos cuando son administrados.

En el sistema nervioso central, fundamentalmente, la ocupación de los receptores  $\alpha_2$  por un  $\alpha_2$  agonista reduce la liberación de norepinefrina y previene la ocupación de los receptores. En el tronco del encéfalo, la unión de los agonistas con los receptores  $\alpha_2$  en el *locus caeruleus* y en el área lateral rostroventral de la médula (primeras áreas de salida del nervio simpático desde el SNC) causa sedación a medida que disminuye la frecuencia de descarga en los diferentes tramos de la corteza (4).

Como consecuencia de estados de excitación, miedo, dolor o estrés, se puede producir un fallo en la sedación o bien una excitación paradójica. Esto es debido a que estas situaciones resultan en un elevado nivel de catecolaminas circulantes que son difíciles de reducir aunque le administremos estos fármacos (10).

La analgesia resulta de la unión de los  $\alpha_2$  agonistas con sus receptores en diferentes puntos de las vías nociceptivas. Estos receptores han sido aislados tanto en el asta dorsal de la médula espinal como en el tronco del encéfalo. La entrada aferente de los nociceptores en la periferia del asta dorsal continúa, pero es modulada y amortiguada por la disminución de la liberación de norepinefrina y la ocupación de esos receptores (4).

La presión intracraneal, al menos en perros, no parece resultar afectada por el uso de medetomidina, observándose un pequeño incremento de la presión de la perfusión cerebral (11). Otros estudios (12,13) han demostrado que la dexmedetomidina puede provocar una disminución del flujo de sangre cerebral en perros (esto tendería a disminuir la presión intracraneal pero también disminuiría la liberación de oxígeno); por lo tanto hay que tener cuidado a la hora de utilizar  $\alpha_2$  agonistas en pacientes con la hemodinámica intracraneal alterada (14).

En cuanto a la acción de los  $\alpha_2$  agonistas en el sistema respiratorio, cuando actúan solos, acostumbran a mantener los parámetros de gases en sangre en unos niveles normales (15–18). Cuando son usados en combinación con otros agentes sedantes, opioides o bien anestésicos, los valores de gases en sangre pueden ser variables, pero normalmente son indicadores de depresión respiratoria. El color de las mucosas con frecuencia se vuelve más pálido tras la administración de estos fármacos ya que la vasoconstricción periférica que producen disminuye el flujo de sangre en la periferia. El hecho de que haya un tiempo de tránsito capilar

aumentado hace que haya una mayor extracción de oxígeno y por lo tanto una mayor cantidad de desoxihemoglobina en el extremo de los capilares. Esta hemoglobina desoxigenada normalmente excede 5mg/dl el umbral de esta asociada a cianosis. Este dato debe considerarse en el contexto de que la presión parcial de oxígeno es normal o casi normal, y por lo tanto, la cianosis en este contexto tiene una implicación diferente a si este dato fuese de sangre arterial y fuese debido a una enfermedad respiratoria o a una hipoventilación severa. La actividad ventilatoria puede verse afectada y por eso hay que tener cuidado a la hora de utilizar estos fármacos en pacientes con una función respiratoria limitada o bien con una depresión a nivel del sistema nervioso central (18,19).

A nivel cardiovascular los efectos de los  $\alpha_2$  agonistas son posiblemente los que más preocupan acerca de su uso. En todos los fármacos y en todas las especies se da una marcada bradicardia, debida a la supresión del centro cardiovascular central y que está mediada a través del nervio vago. Puede haber también un componente reflejo en respuesta a una primera fase hipertensiva temprana, aunque no es la principal causa, ya que la bradicardia persiste cuando la fase hipertensiva disminuye (4).

El efecto de los  $\alpha_2$  agonistas en la presión arterial depende de los efectos relativos de la estimulación central o periférica. Existe, como se ha comentado anteriormente, una fase hipertensiva inicial, cuya magnitud y duración depende de la droga en particular, de su dosis, ruta de administración y la especie animal a la que se le ha administrado. Esta primera fase es seguida por una fase, de mayor duración, caracterizada por una presión arterial baja que a su vez también depende del tipo de droga, ruta de administración y animal. El output cardiaco disminuye normalmente. Esto es secundario a causa de la disminución de la frecuencia cardiaca, que disminuye para mantener una presión sanguínea fisiológica, en el momento del aumento de la resistencia vascular sistémica. Durante esta primera fase temprana de hipertensión con bradicardia, la resistencia periférica aumenta, posiblemente debido a la vasoconstricción. Es difícil determinar cuánto tiempo puede durar esta pobre perfusión periférica ya que la presión puede disminuir, por debajo de los valores previos a la administración del  $\alpha_2$ agonista, como resultado de la bradicardia (4).

Esta vasoconstricción puede causar cambios en el flujo de sangre que llega a los órganos, hecho que puede ocasionar otros efectos. Por ejemplo, a nivel cerebral, puede producir la disminución de la presión intracraneal, así como también disminuyen la presión intraocular (4).

En cuanto a otros efectos ocasionados por este grupo de fármacos, todos los  $\alpha_2$  agonistas producen un aumento de la micción, posiblemente a causa de la inhibición de la liberación de

ADH. Además, en algunas especies, dosis elevadas producen hiperglucemia, factor que puede contribuir con la diuresis. Algunos  $\alpha_2$  agonistas producen una significativa estimulación uterina, por lo que su administración en hembras con estados de gestación temprana o tardía está contraindicada ya que podría producir abortos (20).

En dosis que producen sedación, la mayoría de estas drogas producen hipotermia, aunque parece ser que el mecanismo mediante el cual esta es producida es diferente en función de la especie animal y de la droga administrada (20).

En veterinaria, especialmente en la clínica de pequeños animales, los principales fármacos  $\alpha_2$  agonistas usados son la medetomidina y la dexmedetomidina.

### **3.2.2 DEXMEDETOMIDINA**

La dexmedetomidina, un isómero dextrógiro de la medetomidina, es el principal fármaco  $\alpha_2$  agonista usado en la clínica de perros y gatos. Es un agonista extremadamente selectivo del adrenoceptor  $\alpha_2$  (1620 veces mayor para el  $\alpha_2$  que para el  $\alpha_1$ ) siendo superior a otros fármacos del mismo grupo como la xilacina o la detomidina. Esta mayor afinidad sobre los receptores hace que este fármaco tenga un mayor efecto sedante y analgésico.

Actualmente la dexmedetomidina no solo se usa como sedante o en combinación con otros fármacos en preanestesia, sino que también se usa en forma de infusión continua tanto en medicina veterinaria como humana (21).

En cuanto a su farmacocinética, la dexmedetomidina y los  $\alpha_2$  agonistas, en comparación con otros sedantes, tienen unas tasas altas de aclaramiento y una vida media relativamente más corta (22). Presentan una vida media de distribución de unos 6 minutos aproximadamente y una vida media de eliminación de unas 2 horas (23–25).

Además presenta un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, alrededor del 94%(26)(23), y a las glicoproteínas  $\alpha_1$  (26), un volumen de distribución aparentemente alto, de 118-200 L, y un aclaramiento sistémico de 0,5 L/min después de la administración de una infusión intravenosa (27).

El metabolismo de la dexmedetomidina se lleva a cabo en el hígado y su excreción se realiza básicamente por vía renal(23)(28), aunque hay una pequeña parte (5%) que se excreta por las heces (28).

Por lo referente a su farmacodinámica la dexmedetomidina produce sedación y analgesia en perros y gatos. La dexmedetomidina además puede tener un impacto importante en las necesidades anestésicas de otros fármacos. Por ejemplo, una CRI de dexmedetomidina en perros, a 0,5 y 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , administrada después de un bolo de carga previo intravenoso de 0,5 y 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , redujo la CAM de isoflurano entre un 18 y un 59% respectivamente (8).

Finalmente, en cuanto a su aplicación clínica la dexmedetomidina (1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  en perros; 7-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en gatos) produce una fiable sedación y analgesia, debido a su acción  $\alpha_2$ -agonista, de variable duración en función de la especie a la que se le administre. A nivel presináptico producen una retroalimentación negativa sobre la liberación de noradrenalina, deprimiendo el SNC. A nivel postsináptico agonizan la actividad de la noradrenalina y, tal y como se ha comentado en los efectos de los  $\alpha_2$ -agonista, producen una hipertensión periférica e hipertensión arterial con una bradicardia refleja para minimizar esta hipertensión. Pueden observarse también bloqueos cardíacos y pueden inducir vómitos en perros y en gatos (29).

Es frecuente su combinación con los opioides para aumentar su poder analgésico (4). Este fármaco es usado principalmente como premedicación previa a una anestesia aunque, tal y como se ha mencionado anteriormente, también se usa a nivel intraoperatorio a modo de infusión continua.

Además, la dexmedetomidina presenta una ventaja frente a otros sedantes y es que su efecto es reversible mediante un antagonista  $\alpha_2$ : el atipamezol, administrado IM al mismo volumen en perros y la mitad en gatos que la dosis de dexmedetomidina inyectada (29).

En relación al uso de la dexmedetomidina en infusión continua se han descrito numerosas ventajas como su efecto en la CAM del isoflurano, reduciéndola, además de su acción  $\alpha_2$  agonista proporcionando analgesia y un mejor manejo del paciente (8).

#### **4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Los gases halogenados, como el isoflurano o el sevoflurano, son usados principalmente durante el procedimiento anestésico para mantener al paciente en un plano anestésico idóneo para la cirugía. Uno de los efectos secundarios del uso de gases halogenados es que producen una depresión a nivel cardiovascular, principalmente una vasodilatación, que puede ocasionar una hipotensión en el paciente.

El uso de infusiones continuas de dexmedetomidina se utiliza para disminuir las necesidades de agentes halogenados en el mantenimiento anestésico, pudiendo así disminuir los efectos secundarios derivados de su uso.

Por lo tanto, los objetivos de este estudio han sido:

- Evaluar el efecto de un CRI de dexmedetomidina en las necesidades de agentes inhalatorios durante el acto quirúrgico.
  
- Valorar el efecto de un CRI de dexmedetomidina en las necesidades de analgesia de rescate a nivel intraoperatorio y en el posoperatorio inmediato.
  
- Evaluar el efecto de un CRI de dexmedetomidina en la calidad del despertar.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 POBLACIÓN ANIMAL

En este estudio se incluyeron 12 perras que habían sido citadas para realizar una esterilización electiva (OT/OHT). Para su inclusión en el estudio, las perras debían estar sanas y tras la realización de una exploración física completa y una analítica sanguínea dentro de la valoración (VPO), y ser clasificadas como pacientes ASA I o II. Todas las perras se encontraban en ayuno de 12 horas de comida y 2 de agua.

Las perras fueron premedicadas con dexmedetomidina (0,004 mg/kg) y metadona (0,4 mg/kg) vía intramuscular. Mientras la premedicación iba haciendo efecto el material necesario para intubar, colocar catéter, fluidos, bomba de oxígeno, circuito anestésico, bolsa reservorio, material para medir la presión arterial (Doppler/oscilométrico) y los parches de electrodos iban siendo preparados. Una vez la premedicación había hecho efecto, la perra era subida a la mesa y, mientras se iba preoxigenando, se rasuraba y preparaba una de las dos extremidades anteriores para la introducción aséptica de un catéter (20G o 22G) IV en la vena cefálica y se empezaba a administrar la fluidoterapia con Ringer Lactato a 3 ml/kg/h. En este momento y, en función del grupo al que hubiese sido asignada la perra, se iniciaba la infusión continua a una velocidad de 2 ml/kg/h con Suero Salino Fisiológico (Grupo 1, control) y con Dexmedetomidina a 1 µg/kg/h (Grupo 2).

En esta fase también se colocaba el oscilométrico/Doppler para ir realizando mediciones de la PA. Este período de tiempo también era aprovechado para colocar los parches de los electrodos y realizar el rasurado y primeros lavados del abdomen del animal (campo quirúrgico).

Una vez realizadas estas acciones el animal era llevado al quirófano, allí se procedía a la inducción anestésica, con propofol a dosis efecto vía intravenosa y una vez asegurado un buen plano anestésico (ojo rotado ventro-medialmente, sin reflejo palpebral y sin tono mandibular) se procedía a la intubación endotraqueal. Una vez intubado el animal era conectado a la máquina anestésica mediante un circuito circular y comenzaba el suministro de gases (O<sub>2</sub>, aire e isoflurano). Se inició el mantenimiento a unas concentraciones tanto de oxígeno y aire como de isoflurano elevadas para facilitar una captación rápida por parte del paciente. Una vez el animal estuvo en plano de mantenimiento se ajustó el flujo de gases frescos (oxígeno y aire) a 40 ml/kg/min manteniendo el vaporizador de isoflurano en ese momento al 2%. Se observó inicialmente si el paciente mantenía una ventilación

espontánea efectiva; si no era así se conectaba la ventilación mecánica, controlando que las medidas de los parámetros respiratorios EtCO<sub>2</sub>, FR y EtISO, monitorizados mediante el capnógrafo, estuvieran dentro de rango. Seguidamente el animal era monitorizado, se colocaba el pulsioxímetro en la lengua para la medición de la SPO<sub>2</sub> y FC y los electrodos para una continua medición de la derivación II del ECG. Además entre el animal y la mesa de quirófano había una manta de calor para mantener una adecuada temperatura corporal.

Tras completar la instrumentación y asegurarnos que la monitorización de los parámetros a valorar era correcta (FC, SPO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, FR, Et ISO, PAS) el equipo quirúrgico acababa de preparar el animal y se procedía a empezar la cirugía.

Los datos de monitorización fueron tomados en 7 momentos específicos: inmediatamente tras la incisión de la piel (T1), tras la tracción y ligadura de cada ovario (T2 + T3), tras la histerectomía (T4), punto medio en el cierre de la línea alba (T5), un punto medio en el cierre del subcutáneo (T6) y en un punto medio de la sutura intradérmica (T7). A parte de estos 7 tiempos específicos, cada 5 minutos se recogían los datos de esos mismos parámetros en la hoja anestésica. En caso de tratarse de una ovariectomía en vez de una ovariectomía el punto T4 no se recogería.

La duración de la cirugía (tiempo desde que se empieza la primera incisión hasta que se da el último punto), la duración de la anestesia (tiempo desde que se enciende el vaporizador hasta que se apaga) y el tiempo de extubación (tiempo desde que se apaga el vaporizador hasta que se procede a la extubación) se anotaban también. Además se valoró la calidad de la recuperación anestésica/despertar en una escala del 1 al 4 siendo: (1) excelente, confortable, sin agitación, sin agresividad; (2) buena, confortable, media agitación, sin agresividad; (3) aceptable, moderada agitación, sin agresividad; y (4) pobre, con agitación y agresividad, disforia.

Respecto a las necesidades de isoflurano, se trató de disminuir lo máximo posible el Etiso para mantener el plano sin que el animal presentara signos de superficialización del mismo (reflejo palpebral, incremento del tono mandibular o movimientos espontáneos).

Durante la intervención se registraron las necesidades analgésicas de rescate con fentanilo a 5 µg/kg en bolo IV lento.

Por último, mediante la escala de evaluación de dolor de Glasgow (Anexo 2), se evaluó el dolor posquirúrgico a la hora, a las dos y a las cuatro horas poscirugía. La infusión continua se mantenía hasta terminar la última valoración de la escala de Glasgow. La escala de

Glasgow evalúa 5 ítems a los que les otorga una puntuación. Si la puntuación final resultante de la suma de todos ellos es  $\geq 6/24$  es indicativo de dolor en el paciente y se requiere una analgesia de rescate. En nuestro caso se pautó la administración de metadona 0,2 mg/kg IV lento.

## 5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos estadísticos se analizaron utilizando el software IBM SPSS 19.0 para Windows, estableciendo un nivel de significación de 0,050 en todos los casos. Las variables cualitativas se describieron de acuerdo con sus frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética como una medida de la tendencia central y la desviación estándar y el error estándar como medidas de dispersión. Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas, la prueba de Chi-cuadrado de Pearson se realizó cuando menos del 20% de las frecuencias esperadas eran menores de 5. En los casos en que no fue aplicable, se realizó la prueba exacta de Fisher (para la contingencia 2x2 tablas) o prueba de razón de verosimilitud (en otras situaciones). Para comparar las medias de dos variables cuantitativas, se probó la normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk, que determina el uso de pruebas paramétricas (cuando se supone una distribución normal) o pruebas no paramétricas (en el caso contrario). La prueba t de Student se usó para muestras independientes (o dependientes si los datos están emparejados), y la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no paramétrica (o la prueba de Wilcoxon si los datos estaban emparejados). Para estudiar la correlación entre los datos, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson (paramétrico) o Spearman (no paramétrico) y los coeficientes de determinación correspondientes ( $r^2$ ). En el caso de mediciones cuantitativas repetidas, los promedios se compararon utilizando un modelo lineal general (GLM) de mediciones repetidas.



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio se han incluido 12 animales, todos ellos hembras, clasificadas según el riesgo anestésico como ASA I/II y que iban a ser sometidas a una ovariectomía u ovariectomía electiva. La mitad de ellas se distribuyeron en el grupo 1 (control) y la otra mitad en el grupo 2 (CRI de dexmedetomidina).

Las características de la población animal estudiada (n=12 perras), se resumen en la **Tabla 1**:

	<b>Grupo 1</b> <b>n= 6</b> <b>(50%)</b>	<b>Grupo 2</b> <b>n= 6</b> <b>(50%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	1,92 ± 0,92	1,97 ± 0,59	0,913
<b>Peso (kg)</b>	24,50 ± 8,21	22,52 ± 12,66	0,754
<b>ASA:</b>			1,000
<b>I</b>	4 (66,7%)	4 (66,7%)	
<b>II</b>	2 (33,3%)	2 (33,3%)	
<b>Tipo de intervención:</b>			1,000
<b>OHT</b>	3 (50%)	3 (50%)	
<b>OV</b>	3 (50%)	3 (50%)	

**Tabla 1:** Valores medios ( $\pm$  desviación estándar) de las variables de la población estudiada ( $p < 0,05$ ).

En relación a las razas que participaron en el estudio 11 de los 12 animales de nuestra población eran mestizos (91,66%) y solo una perra era de raza, concretamente una Mastín del Pirineo (8,33%).

No se han detectado diferencias significativas entre los grupos para las variables edad, peso, ASA y tipo de intervención, por lo que podemos decir que partimos de dos poblaciones muy parecidas (**Tabla 1**).

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las variables cuantitativas estudiadas en relación con la administración o no de la CRI de dexmedetomidina. (**Tabla 2**):

Variable	GRUPO				
	Grupo 1 (Control)		Grupo 2 (CRI dex)		p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Tiempo total cirugía (min)	108,83 ± 26,39		106,17 ± 34,84		0,884
Tiempo total anestesia (min)	129,17 ± 33,90		122,67 ± 37,92		0,761
Tiempo extubación (min)	9 ± 7,01		6,33 ± 3,08		0,414
<b>End tidal Isoflurano (%):</b>					
T1	1,28 ± 0,17		1,08 ± 0,25		0,120
T2	1,23 ± 0,24		1,06 ± 0,33		0,330
T3	1,21 ± 0,24		1,03 ± 0,30		0,283
T4	1,37 ± 0,12		1,00 ± 0,44		0,105
T5	1,28 ± 0,22		1,03 ± 0,29		0,134
T6	1,41 ± 0,34		1,03 ± 0,25		<b>0,048</b>
T7	1,27 ± 0,30		1,12 ± 0,24		0,338
<b>Evaluación Dolor Escala Glasgow</b>					
1 h PO	5,00 ± 3,52		4,60 ± 0,89		0,842
2 h PO	3,50 ± 1,64		3,17 ± 1,17		0,452
4 h PO	3,17 ± 1,72		1,83 ± 1,72		0,210

Tabla 2: Valores medios (± desviación estándar) de las variables cuantitativas de la población estudiada.

No se han encontrado diferencias significativas entre las variables cuantitativas estudiadas y el uso de un CRI de dexmedetomidina o no, a excepción de la Et Iso en el T6 (p=0,048) (Tabla 2).

La valoración de las necesidades de isoflurano (Et Iso), que en perros se calculan en función de la CAM y que están alrededor del 1,3% según Rioja et al. (2013), ha sido un parámetro estudiado en otros trabajos como por ejemplo en el de Pascoe et al. (2006) en el que se consiguió reducir la CAM del isoflurano un 60% con una CRI de 3 µg/Kg/h de dexmedetomidina. También en el estudio de Simon et al. (2018) se consiguió una reducción de la CAM un 21% con una CRI de 0,5 µg/Kg/h de dexmedetomidina y en el de Escobar et al. (2012), en el que se consiguió reducir la CAM del Iso aproximadamente un 42% en gatos con la administración intravenosa de dexmedetomidina a 1 ng/mL. A pesar de que en nuestro estudio tan solo se hayan encontrado diferencias significativas entre los grupos en el Et Iso en T6 (p=0,048), que fue menor para el grupo 2 que para el 1, sí se han conseguido disminuir las necesidades intraoperatorias de este anestésico respecto de la CAM. En los resultados se observa que los valores de Et Iso del grupo 1 están alrededor de los valores CAM del Isoflurano que, como se ha dicho anteriormente y según Rioja et al. (2013) son de 1,3%, en cambio en el

grupo 2 se observan unos valores inferiores a la CAM del Iso, reduciendo ésta en un 15-20%. El hecho de que haya salido un resultado no significativo se podría atribuir al escaso número de individuos incluidos en el estudio (n=12).

En cuanto a los resultados de la evaluación del dolor en el postoperatorio inmediato (Tabla 2), cuantificados mediante la Escala de Glasgow, no se han observado diferencias significativas entre ambos grupos a 1, 2 y 4 h posoperatorias (p=0,842, p=0,452 y p=0,210 respectivamente). A pesar de esto hay que destacar que en el grupo 2 ningún individuo necesitó analgesia de rescate posoperatoria mientras que alguna de las perras del grupo 1 si necesitó rescate en la 1ª hora posoperatoria. Los valores observados son menores en el grupo 2 respecto al grupo 1. Esto quizá podría atribuirse al efecto analgésico que proporciona la dexmedetomidina o bien pudiese estar influido por el tramadol administrado como analgesia una vez finalizado el efecto de la metadona. En este punto Gutiérrez Blanco, et al. (2015) discrepan ya que consideran que la dexmedetomidina no es efectiva para proporcionar analgesia postoperatoria.

Sin embargo, en el de Valtolina, et al. (2009) consideran la eficacia analgésica posoperatoria de una CRI de 1,2µg/Kg/h de dexmedetomidina similar a la de una de morfina en un estudio realizado en perros en el que los resultados demuestran que las infusiones continuas de dexmedetomidina contribuyen a mantener un plano analgésico posoperatorio estable durante más de 24 horas en pacientes críticos y además sin la aparición de efectos clínicos adversos relevantes.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las variables cualitativas estudiadas en relación con la administración o no del CRI de dexmedetomidina (Tabla 3):

Variable	GRUPO				p
	Grupo 1 (Control)		Grupo 2 (CRI dex)		
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	
<b>Rescate fentanilo intraoperatorio</b>					0,080
<b>Sí</b>	5	83,30%	1	16,70%	
<b>No</b>	1	16,70%	5	83,30%	
<b>Calidad del despertar</b>					0,452
<b>No disforia</b>	2	33,30%	3	50,00%	
<b>Disforia leve</b>	3	50,00%	1	16,70%	
<b>Disforia moderada</b>	1	16,70%	2	33,30%	

Tabla 3: Frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas de la población estudiada.

No se han encontrado diferencias significativas en las necesidades de rescate con fentanilo a nivel intraoperatorio ( $p=0,080$ ) ni en cuanto a la calidad del despertar ( $p=0,452$ ) entre ambos grupos (**Tabla 3**).

A pesar de que los resultados no son significativos, hay que resaltar que la mayoría de las perras del grupo 1 tuvieron que ser rescatadas con fentanilo, al contrario que en el grupo 2, en el que solo 1 perra tuvo que ser rescatada. Esto podría ser debido al efecto analgésico de la dexmedetomidina, que se suma al efecto de la metadona, proporcionando un aporte extra de analgesia a los individuos del grupo 2. De nuevo en este punto el escaso tamaño de la población del estudio es nuestro factor limitante. No se ha encontrado en la bibliografía ningún trabajo en relación a las necesidades de analgesia de rescate durante el uso de una CRI de dexmedetomidina a nivel intraoperatorio.

Finalmente, en cuanto a la calidad del despertar podríamos decir que es el parámetro valorado que más disparidad de resultados nos ha dado, teniendo en cuenta que los resultados son no significativos, hecho que puede ser debido al igual que en los otros parámetros estudiados al escaso tamaño de la población. La aparición o no de disforia en nuestros pacientes ha podido variar debido a la raza de las perras, al tiempo transcurrido desde la premedicación, ya que en función de la cirugía realizada el tiempo era mayor o menor, o también debido al carácter del animal, si era muy nervioso o no ya de por sí, además de otros factores. En este sentido tampoco hay estudios en cuanto a la incidencia de disforia tras el uso de una infusión continua de dexmedetomidina a nivel intraoperatorio.

## 7. CONCLUSIONES

Tras el estudio de los resultados obtenidos podemos concluir que:

- El uso de una CRI de dexmedetomidina a nivel intraoperatorio no disminuyó de manera significativa las necesidades de agentes inhalatorios respecto al grupo control.
- Las necesidades de analgesia de rescate intraoperatorio no se vieron significativamente afectadas por el uso o no de una CRI de dexmedetomidina.
- No se observaron diferencias significativas en cuanto a la calidad del despertar entre el grupo control y la CRI de dexmedetomidina.
- Las evaluaciones de dolor con la escala de Glasgow en el posoperatorio inmediato se mantuvieron por debajo del nivel de intervención analgésica en ambos grupos.

## CONCLUSIONS

With the results of the study, we can conclude that:

- The requirements of inhalation anesthetic agents were not significantly reduced with the use of a dexmedetomidine CRI when it is compared with the control group.
- The requirements of intraoperative rescue analgesia were not affected by the use of a dexmedetomidine CRI
- Non significant differences were found in terms of post anesthesia quality of recovery of the control group and the dexmedetomidine CRI group.
- The measurement of postoperative pain using Glasgow Composite Measure Pain Scale showed that the pain was below the level of intraoperative analgesia intervention in both groups.

## 8. VALORACIÓN PERSONAL

Desde que llegó el momento de elegir el tema del trabajo de fin de grado tuve claro el área que quería escoger, la Anestesiología, ya que era una disciplina sobre la que consideraba que podría aprender muchas cosas útiles para mi futura vida profesional, que me motivaba y que además me podría permitir realizar una parte experimental en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

Este trabajo, por lo tanto, ha consistido de una revisión bibliográfica y de una parte experimental realizada en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. La realización de esta parte experimental ha consistido en asistir durante varios meses a cirugías de casos clínicos como ovariectomías u ovariectomías incluidas en mi trabajo además de muchas otras intervenciones. Esto me ha permitido ampliar mucho más los conocimientos que había adquirido hasta ahora, tanto de cirugía como de anestesia pero principalmente de anestesia, ya que además, al realizar el estudio en periodo docente, estuve presente en las explicaciones sobre anestesia y cirugía que se daban en la asignatura del prácticum de animales de compañía. Por lo tanto puedo decir que he adquirido muchos más conocimientos sobre fármacos usados durante la anestesia (desde la premedicación al posoperatorio) así como también el manejo del material necesario para la premedicación e inducción y el funcionamiento de la máquina anestésica y la monitorización del paciente.

También, gracias al tema de este trabajo, he aprendido a calcular y administrar infusiones continuas así como valorar las ventajas que ofrece este método de administración de fármacos en comparación, por ejemplo, con la administración de bolos intermitentes intravenosos.

Además de esta parte práctica el trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica en la que he tenido aprender a manejar diferentes plataformas de búsqueda de artículos (Pubmed, Scopus, Alcorze,..) así como a utilizar el gestor bibliográfico Mendeley.

Finalmente agradecer al personal del Hospital Clínico Veterinario, tanto a los profesores como a los residentes, ya que en todo momento me he sentido arropado con ellos durante la realización de la parte experimental. También agradecer a Sergio Rodríguez Zapater por todo el trabajo realizado en la parte estadística y extracción de resultados, a Amaya de Torre Martínez por sus explicaciones en quirófano y su aportación en la parte práctica y sobre todo, agradecer a Cristina Bonastre Ráfales por darme la oportunidad de realizar este trabajo, por su dedicación, por la aportación de bibliografía y por transmitir y compartir conmigo sus amplios conocimientos en esta rama tan importante de la Veterinaria.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1: FICHA CLÍNICA PARA LA TOMA DE DATOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

#### DATOS GENERALES

Nombre:

Nº ficha:

Edad:

Peso:

	TIEMPO INICIO	TIEMPO FINAL	TIEMPO TOTAL
DURACIÓN CIRUGÍA			
DURACIÓN ANESTESIA			
TIEMPO DE EXTUBACIÓN			

(Duración cirugía: tiempo desde que se da la primera incisión hasta que se da el último punto; duración anestesia: tiempo desde que se enciende el vaporizador hasta que se apaga; tiempo extubación: tiempo desde que se apaga el vaporizador hasta que se procede a la extubación)

	FC	SPO <sub>2</sub>	EtCO <sub>2</sub>	FR	EtISO	PAS	PAD	PAM
T1								
T2								
T3								
T4								
T5								
T6								
T7								

(T1: inmediatamente tras la incisión de la piel; T2+T3: tras tracción y ligadura de cada ovario; T4: tras la histerectomía; T5: punto medio en el cierre de la línea alba; T6: punto medio en el cierre del subcutáneo; T7: punto medio de la sutura intradérmica)

### ANALGESIA DE RESCATE

FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO	DOSIS	TIEMPO	DOSIS	TIEMPO

	1 NO DISFORIA	2 DISFORIA LEVE	3 DISFORIA MODERADA	4 DISFORIA SEVERA
CALIDAD DEL DESPERTAR				

**1:** La perra se despierta tranquila, levanta la cabeza con calma, de forma suave, no se muestra agitada.

**2:** La perra se despierta quejándose, con un breve lloriqueo o con pataleo de las extremidades delanteras, traseras o todas a la vez, después de la extubación. **3:** La perra se despierta con aullidos, lloriqueando o jadeando y muestra una incoordinación general con brusquedad en los movimientos, hipersensible a cualquier estímulo (táctil o ruidoso). El comportamiento se mantiene en el tiempo pudiendo empeorar. **4:** La perra se muestra agitada, tratando incluso de morder, autolesionándose sin control de sus movimientos, como si pareciese no estar presente.



## 9.2 ANEXO II: ESCALA DE GLASGOW DE EVALUACIÓN DEL DOLOR

FORMULARIO CORTO DE LA ESCALA COMPUESTA DE GLASGOW PARA MEDIR EL DOLOR  
(SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE MEASURE PAIN SCALE)

Nombre del perro \_\_\_\_\_

Número del hospital \_\_\_\_\_ Fecha / / Hora

Cirugía Sí/No (tachar según corresponda)

Intervención o afección \_\_\_\_\_

En las listas que aparecen en las secciones siguientes, marque con un círculo la puntuación correspondiente y sume todas las puntuaciones para obtener la puntuación total.

### A. Observe al perro en la jaula.

¿Cómo está el perro?

(i)		(ii)	
Tranquilo	0	Ignora las heridas o las zonas dolorosas	0
Llora o gime	1	Se mira la herida o la zona dolorosa	1
Se queja	2	Se lame la herida o la zona dolorosa	2
Aúlla	3	Se frota la herida o la zona dolorosa	3
		Se muerde la herida o la zona dolorosa	4

En caso de existir fracturas en la columna vertebral, en la pelvis o en más de una extremidad o si el perro necesita ayuda para moverse, sátese la sección B y vaya a la C. Marque la casilla si se trata de uno de estos casos  y vaya a la sección C.

### B. Póngale una correa al perro y guíelo fuera de la jaula.

Cuando el perro se levanta/camina, ¿cómo lo hace?

(iii)	
Con normalidad	0
Cojea	1
Lentamente o se resiste	2
Está agarrotado	3
No quiere moverse	4

### C. Si presenta una herida o tiene dolor en alguna zona, incluido el abdomen, presione suavemente alrededor de la zona a una distancia de 5 cm.

¿Qué hace el perro?

(iv)	
No hace nada	0
Mira a su alrededor	1
Se encoge de dolor	2
Gruñe o se protege la zona	3
Suelta una dentellada	4
Llora	5

### D. Estado general.

¿Cómo está el perro?

(v)	
Alegre y contento o alegre y con ganas de jugar	0
Tranquilo	1
Indiferente o no reacciona ante lo que le rodea	2
Nervioso, ansioso o temeroso	3
Abatido o no reacciona a los estímulos	4

¿Cómo está el perro?

(vi)	
Relajado	0
Inquieto	1
Agitado	2
Encorvado o tenso	3
Rígido	4

Puntuación total (i+ii+iii+iv+v+vi) = \_\_\_\_\_

© 2014 NewMétrica Ltd. Solo se permite la reproducción para fines personales y educativos. Se prohíbe su copia, alquiler o préstamo con fines comerciales. Utilizando questo modulo si accetta il contratto di licenza disponibile a <http://www.newmetrica.com/it/faq/commercial>

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Rioja E, Salazar V, Martínez M, Martínez F. Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales. Zaragoza: Servet; 2013: 60–61.
2. Smith I, White P. Intravenous anaesthesia delivery and monitoring systems. In: Hahn C, Adams A, editors. Total Intravenous Anaesthesia. London: BMJ Books; 1998: 98–127.
3. Beths T. Total intravenous techniques for anaesthesia. In Pract. 2007;29 (7): 410–4.
4. Grimm K, Lamont L, Tranquili W, Greene S, Robertson S. Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones. Fifth. WILEY Blackwell; 2015: 200.
5. Dyson D. Perioperative Pain Management in Veterinar y Patients. Vet Clin NA Small Anim Pract. 2008;38(6):1309–27.
6. Font A. Utilización en bomba de infusión continua de medicamentos y sueros en el perro. Clínica Veterinaria Pequeños Animales 2001; 21(2): 86-101.
7. Chitro N, Barderas E, Benito J, Cediell R. Valoración clínica intraoperatoria de la infusión continua de fentanilo-lidocaína-ketamina (FLK) en perros: estudio retrospectivo (2006-2013). 2013:275–283.
8. Pascoe P, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. Vet Anaesth Analg. 2006;33:97–103.
9. Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2004.
10. Clarke K. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. J small Anim Pr. 1989;30:343–8.
11. Keegan R, Greene S, Bagley R, et al. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane anesthetized dogs. Am J Vet Res. 1995;56:193–8.
12. Ishiyama T, Dohi I, Iida H, et al. Mechanisms of dexmedetomidine induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. Anesth Analg. 1995;81:1208–15.
13. Zornow M, Fleischer J, Scheller M, et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;70:500–6.
14. Bell M, Puskas F, Bennet D, et al. Dexmedetomidine, al alpha-2a adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:500–6.
15. Klide A, Calderwood H, Soma L. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. Am J Vet Res. 1975;36:931–5.
16. Selmi AL, Barbudo-selmi GR, Carla F. Evaluation of sedative and cardiorespiratory effects of romifidine and romifidine-butorphanol in cats. J Am Vet Med Assoc. 2002;221:506–10.

17. Lamont L, Bulmer B, Grimm K, Tranquilli W, Sisson D. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *Am J Vet Res.* 2001;62(11):1745–9.
18. Bloor B, Abdul-Rassol I, Temp J. The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand.* 1989;85:65–70.
19. Lerche P, Muir WW. Effect of medetomidine on breathing and inspiratory neuromuscular drive in conscious dogs. 2004;65(6): 720-724.
20. Clarke K, Trim C, Hall L. *Veterinary Anesthesia.* Eleventh. Elsevier Ltd; 2014: 88.
21. Guan-Yu L, Robben J, Murrell J, Aspegren J, McKusick B, Hellebrekers L. Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35:141–53.
22. Salonen J. Chemistry and pharmacokinetics of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists. In: *Animal Pain.* New York; 1992: 191–200.
23. Bhana N, Goa K, McClellan K. Dexmedetomidine. *Drugs.* 2000;59:263–8.
24. Szumita P, Baroletti S, Anger K, Wechsler M. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Heal Syst Pharm.* 2007;64:37–44.
25. Yazbek-Karam V, Aouad M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *M E J Anesth.* 2006;18:1043–58.
26. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today.* 1999;35:151–7.
27. Saavedra C, Augusto C, Anestesiología U De. Dexmedetomidina – Dexmedetomidine. 2011;12:1–11.
28. Maze M, Scarfini C, Cavallere R. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001;17:881–97.
29. Laredo F, Belda E, Granados M, Morgaz J. ACTUALIZACIÓN en anestesia y analgesia. *Proceedings formación continua* 2014.