



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en

## Veterinaria

Anestesia libre de opioides

Opioid-free anaesthesia

Autor/es

Emilio Gracia López

Director/es

José Javier Aramayona Alonso

Facultad de Veterinaria

2021 - 2022

## ÍNDICE

<b>1) Resumen.....</b>	Pág. 5
<b>2) Introducción</b>	
<b>2.1) Uso de los opioides</b>	
2.1.1) Mecanismo de acción de los opioides.....	Pág. 7
2.1.2) Los receptores de los opiáceos y sus efectos.....	Pág. 8
2.1.3) Los principales opioides empleados en protocolos anestésicos	
2.1.3.1) Frente a un dolor severo.....	Pág. 9
2.1.3.2) Frente a un dolor moderado.....	Pág. 9
2.1.3.3) Frente a un dolor leve.....	Pág. 10
<b>2.2) Problemática en el uso de los opioides en animales</b>	
2.2.1) Efectos inmunomoduladores de los opioides.....	Pág. 11
2.2.2) Hiperalgesia inducida por los opioides (OIH).....	Pág. 11
2.2.3) Tolerancia a los opioides.....	Pág. 12
<b>2.3) Concepto de anestesia libre de opioides</b>	
2.3.1) Principales fármacos empleados	
2.3.1.1) Antagonistas NMDA.....	Pág. 13
2.3.1.2) Benzodiazepinas.....	Pág. 13
2.3.1.3) Alfa-dos-agonistas.....	Pág. 14
2.3.1.4) Anestésicos locales.....	Pág. 14
2.3.1.5) Fenotiacinas.....	Pág. 15
2.3.1.6) Agentes anestésicos volátiles.....	Pág. 15
2.3.1.7) Agentes inductores.....	Pág. 16

2.3.2) Argumentos en contra.....	Pág. 17
2.3.3) Argumentos a favor.....	Pág. 17
<b>3) Justificación y objetivos.....</b>	<b>Pág. 18</b>
<b>4) Metodología</b>	
<b>4.1) Para realizar la revisión bibliográfica.....</b>	<b>Pág. 18</b>
<b>4.2) Para realizar la encuesta.....</b>	<b>Pág. 19</b>
<b>4.3) Para realizar la experiencia práctica.....</b>	<b>Pág. 20</b>
<b>5) Resultados y discusión</b>	
<b>Utilización en la medicina actual.....</b>	<b>Pág. 20</b>
<b>5.1) Conocimiento actual de la OFA.....</b>	<b>Pág.20</b>
<b>5.2) Uso en medicina humana</b>	
5.2.1) Cirugía de dificultad intermedia o de gran calibre no cardíaca.....	Pág. 22
5.2.2) Colecistectomía laparoscópica.....	Pág. 22
5.2.3) Cirugía de pérdida de peso.....	Pág. 22
5.2.4) En pacientes pediátricos.....	Pág. 23
5.2.5) Cancer de mama.....	Pág. 23
<b>5.3) Uso en medicina veterinaria</b>	
5.3.1) Ovariohisterectomía.....	Pág. 24
5.3.2) Hemilaminectomía dorsal.....	Pág. 26
5.3.3) Fractura condilar humeral lateral.....	Pág. 26
5.3.4) Colecistectomía.....	Pág. 28
<b>5.4) Realización de TPLO con protocolo OFA.....</b>	<b>Pág. 29</b>
<b>6) Conclusiones .....</b>	<b>Pág. 31</b>

**7) Valoración personal.....**.....Pág. 33

**8) Bibliografía.....**.....Pág. 34

**9) Anexos**

**9.1) Anexo I.** Cuestionario sobre el conocimiento de la OFA.....Pág. 38

**9.2) Anexo II.** Resultados de la encuesta sobre el conocimiento de la OFA.....Pág. 40

**9.3) Anexo III.** Autorización para el uso de datos de animales anestesiados.....Pág. 42

**9.4) Anexo IV.** Monitorización de la anestesia durante la TPLO izquierda.....Pág. 43

**9.5) Anexo V.** Monitorización de la anestesia durante la TPLO derecha.....Pág. 44

## 1) RESUMEN

Los efectos analgésicos y sedantes de las sustancias narcóticas justifican su empleo en un buen número de protocolos anestésicos buscando conseguir, junto a otros fármacos, una anestesia balanceada. Sin embargo, su empleo no está exento de riesgos. Por ejemplo, en medicina humana y parcialmente en medicina veterinaria, se ha demostrado que tras su administración puede aparecer hiperalgesia post-operatoria, dependencia e incluso que pueden favorecer la aparición de metástasis, sin olvidar los principales efectos secundarios de los opiáceos (depresión cardio-respiratoria, disminución del tránsito gastrointestinal, náuseas y vómitos). Por todo esto, actualmente se cuestiona su uso generalizado, buscándose protocolos libres de opiáceos, que, para conseguir una anestesia balanceada y una analgesia multimodal, emplean otros principios activos tales como antagonistas N-metil-D-aspartato, benzodiazepinas, agonistas  $\alpha_2$ , fenotiazinas, anestésicos volátiles, agentes inductores (propofol y alfaxolona) y anestésicos locales. A pesar de no ser técnicas ampliamente difundidas en el campo de la veterinaria, los protocolos libres de opioides (OFA) evitan los efectos mencionados precedentemente, otorgando además mejores despertares y períodos de recuperación post-quirúrgicos más cortos. Cada vez, se publican más casos clínicos en cuyos protocolos anestésicos se prescinde de los opioides, obteniendo resultados variables, aunque generalmente satisfactorios. En el servicio de anestesia del hospital veterinario de pequeños animales de la Escuela Nacional Veterinaria de Alfort, cada vez se emplean menos opioides tanto en el periodo intra-operatorio como en el post-operatorio de los animales. Además de realizar una revisión bibliográfica sobre el tema, en este trabajo se expone información sobre una osteotomía niveladora del plato tibial (TPLO) empleando protocolos libres de opioides.

**Palabras clave:** opioides, analgesia, hiperalgesia post-operatoria, dependencia, metástasis tumorales, OFA, TPLO.

## ABSTRACT

The analgesic and sedative effects of narcotic substances justify their use in a good number of anesthetic protocols seeking to achieve, together with other drugs, a balanced anesthesia. However, their employment is not without risk. For example, in human medicine and partially in veterinary medicine, it has been shown that post-operative hyperalgesia, dependence, and even the appearance of metastasis can appear after their administration, without forgetting the main side effects of opiates (cardio-respiratory depression, decreased gastrointestinal

transit, nausea and vomiting). For all these reasons, its widespread use is currently being questioned, seeking opiate-free protocols that, in order to achieve balanced anesthesia and multimodal analgesia, use other active ingredients such as N-methyl-D-aspartate antagonists, benzodiazepines,  $\alpha$ 2-agonists, phenothiazines, volatile anesthetics, inducing agents (propofol and alfaxolone) and local anesthetics. Despite not being widely used techniques in the veterinary field, opioid-free protocols (OFA) avoid the aforementioned effects, also providing better awakenings and shorter post-surgical recovery periods. More and more clinical cases are being published in anesthetic protocols which do not include opioids, obtaining variable results, although generally satisfactory. In the anesthesia service of the small animal veterinary hospital of the National Veterinary School of Alfort, less and less opioids are used both in the intra-operative period and in the post-operative period of the animals. In addition to conducting a literature review on the subject, this paper presents information on a tibial plateau leveling osteotomy (TPLO) using opioid-free protocols.

**Key-words:** opioids, analgesia, postoperative hyperalgesia, dependence, tumor metastasis, OFA, TPLO

## 2) INTRODUCCIÓN

### 2.1) Uso de los opioides

El conocimiento sobre las acciones somníferas, analgésicas y sedantes de los extractos de la amapola real (*Papaver somniferum*) se remonta a los albores de la medicina. De hecho, existen datos sobre su cultivo en la región de Mesopotamia desde hace cinco mil años. No obstante, actualmente en clínica se emplean con frecuencia los denominados opioides sintéticos, evolucionando estos al unísono de las técnicas quirúrgicas. [Trescot, 2008]

Los opiáceos, también denominados narcóticos, agrupan tanto a las moléculas de origen natural derivadas del opio (morfina, y codeína entre otras) como las moléculas sintéticas que actúan sobre los mismos receptores, pero con origen químico diferente (p. e. fentanilo).

[Forget, 2018]

Su amplísimo uso hospitalario se justifica por la analgesia y sedación que proporcionan, por la reducción de la cantidad empleada de otros fármacos, por contribuir significativamente a la estabilidad hemodinámica durante la cirugía y anestesia y, sobre todo, debido a que, al ser empleados desde hace tiempo, y poseer una gran información experimental y clínica sobre

estas moléculas, es posible anticiparse y contrarrestar en la medida de lo posible los potenciales efectos adversos relativos a su uso. [White, 2017]

### 2.1.1) Mecanismo de acción de los opioides

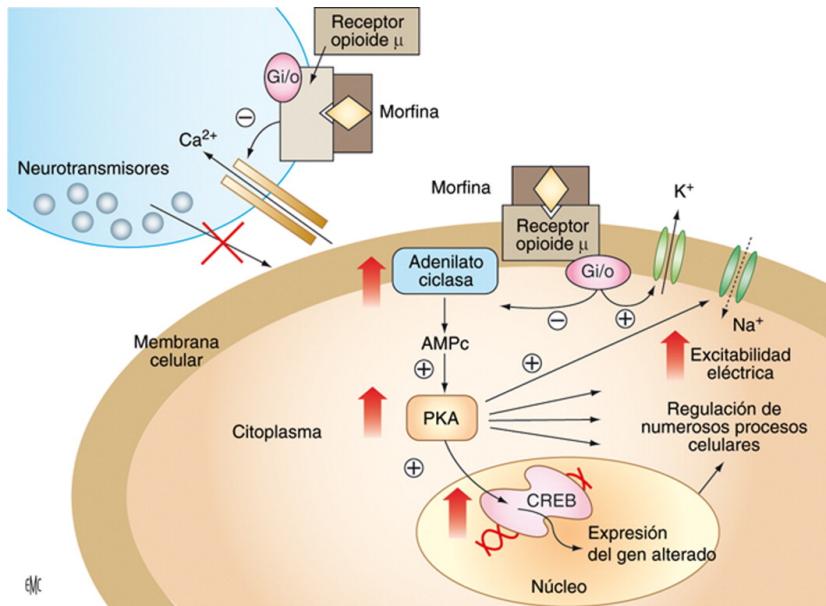


Figura 1. Acciones de los opioides a nivel celular. [Fletcher, 2011]

Los narcóticos actúan sobre receptores de opioides localizados a nivel del sistema nervioso central y acoplados a una proteína  $G i/o$ , que permite la transducción de la señal. Hay 4 tipos diferentes de receptores opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta

De forma muy resumida, cuando un opioide se fija sobre el receptor, se ocasiona una inhibición de la entrada de calcio en las neuronas en las que el receptor esté presente y se potencializa la salida de potasio (Figura 1). Asimismo, hay una inhibición de la adenilato ciclase, lo que ocasiona que haya menos adenosín monofosfato cíclico (AMPc). [Lee, 2021]

En conjunto, esto resulta en una excitabilidad neuronal reducida que ocasiona una reducción en la transmisión de estímulos nerviosos y una disminución de la liberación de neurotransmisores. [McDonald, 2014]

En función de su actividad intrínseca por el receptor, se pueden establecer tres tipos de opioides.

El primero está constituido por los agonistas totales, agonistas puros, moléculas que se unen a un receptor y, en función de la dosis, son capaces de activarlo con máxima actividad. En veterinaria, se emplean fundamentalmente la morfina, la metadona, el fentanilo y el tramadol. El segundo grupo, está constituido por los agonistas parciales, moléculas que al unirse a un receptor lo activan, pero que tienen un efecto máximo menor que al emplear un agonista

completo, independientemente de la dosis empleada, como por ejemplo la buprenorfina. El tercer grupo es el formado por los agonistas-antagonistas, capaces de actuar como agonistas sobre unos receptores mientras antagonizan a otros. Un ejemplo es el butorfanol, que se comporta como agonista parcial de los receptores  $\mu$ , agonista puro de los receptores  $\kappa$  y antagonista de los receptores  $\delta$ .

Existe un último grupo, constituido por los antagonistas competitivos, capaces de unirse a receptor, pero inhibiendo su actividad y haciendo que se revierta el efecto de casi todos los opioides, por ejemplo, la naloxona. Son por tanto considerados antídotos de la acción narcótica de los opioides. [Ferran, 2014]

Igualmente, es importante resaltar que el concepto de eficacia traduce sólo el impacto que una molécula tiene cuando actúa sobre su receptor. No obstante, este no debe de ser confundido con el término de potencia, que hace referencia a la afinidad de la molécula por su receptor, cuanto menor sea la dosis a la que aparezca un efecto, más potente será dicha molécula.

### 2.1.2) Los receptores de los opiáceos y sus efectos

Tabla 1 Efectos de los opiáceos en función del receptor sobre el que actúan

	M	$\kappa$	$\delta$
Analgesia supraespinal y espinal	+	+	+
Sedación	+	++	0
Depresión respiratoria y bradicardia	+	0	0
Disminución del tracto digestivo y secreciones digestivas	+	+	0
Diuresis	0	+	0
Neurotransmisores			
Disminución Acetilcolina	+	0	0
Disminución Dopamina	+	0	+
Hormonas			
Prolactina	+	0	0
Hormona del crecimiento	+	0	+

Disminución de vasopresina	<b>0</b>	+	<b>0</b>
Disforia	<b>0</b>	+	<b>0</b>
Euforia	+	<b>0</b>	<b>0</b>
Miosis	+	+	<b>0</b>

[Nguyen, 2018] [McDonald, 2014] [Kongara, 2017] [Connor, 1999] [Prouillac, 2019]

Tal y como se puede apreciar en la tabla (Tabla 1), los principales efectos que pueden ocasionar los opioides con afinidad por los receptores  $\mu$  (morfina, metadona y fentanilo) son: analgesia supraespinal, espinal y periférica, sedación, depresión cardio-respiratoria, disminución del tránsito gastrointestinal, disminución de la liberación de neurotransmisores, aumento de secreción de prolactina y hormona del crecimiento, euforia y miosis. Igualmente, diversos estudios han demostrado también la presencia de efectos antitusivos, convulsiones, náuseas, vómitos y estreñimiento, así como más raramente inmunodepresión e hipotermia.

[Hajj, 2012]

Por otra parte, los fármacos con afinidad por los receptores kappa (p.e. butorfanol, etorfina) provocan analgesia supraespinal y espinal, sedación, disminución del tránsito gastrointestinal, diuresis, disminución de la secreción de vasopresina, disforia y miosis.

### **2.1.3) Los principales opioides empleados en protocolos anestésicos**

#### **2.1.3.1) Frente a un dolor severo**

Cuando en una cirugía se prevé un dolor intenso, se suele hacer uso de los agonistas totales  $\mu$  descritos precedentemente, habitualmente morfina, metadona y fentanilo. Su principal papel es proporcionar una excelente analgesia, contribuyendo a conseguir una analgesia multimodal, ya que permiten disminuir las dosis de otros fármacos, como el isoflurano o los agonistas- $\alpha_2$ . No obstante, no cabe obviar sus efectos secundarios, ni la posibilidad de provocar dependencia y tolerancia; un problema de máxima actualidad en medicina humana y que se comentará en el apartado 2.2.3 de este trabajo en su vertiente veterinaria. [Lizuka, 2017]

#### **2.1.3.2) Frente a un dolor moderado**

En protocolos quirúrgicos donde el dolor se estima como moderado, se suelen emplear agonistas parciales de los receptores  $\mu$  como la buprenorfina y el butorfanol, siendo este último también un agonista total del receptor kappa. [Treskot, 2008]

### **2.1.3.3) Frente a un dolor leve**

Normalmente, en vez de opioides, en el periodo post-quirúrgico se suelen administrar los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), debido a sus propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Algunas de las moléculas empleadas en medicina veterinaria son el meloxicam y el carprofeno [Khan, 2012]

Igualmente, ampliamente utilizado frente al dolor leve, se encuentra el tramadol. Este es una mezcla racémica de dos enantiómeros, uno con baja afinidad por los receptores opioides  $\mu$  y  $\alpha_2$ -adrenérgicos que además inhibe la recaptación neuronal de serotonina, y otro enantiómero levogiro que se une a los receptores alfa-dos inhibiendo la recaptación de noradrenalina. En perros, se ha demostrado que tiene una eficacia baja. El tramadol se metaboliza en el hígado, formándose un metabolito activo, el O-desmetiltramadol con una actividad 200 veces más importante por el receptor  $\mu$ . Dicho metabolito, se produce de manera limitada en el perro, lo cual hace que el tramadol sea más efectivo en otras especies como el gato. [Donati, 2021]

## **2.2) Problemática en el uso de opioides en animales**

Tal como se ha descrito precedentemente, el uso de un narcótico implica el riesgo de la aparición de depresión respiratoria y bradicardia, así como una potencial disminución del tránsito gastrointestinal, entre otros efectos adversos. [Prouillac, 2019].

A estas consecuencias negativas ampliamente conocidas, se suman otras que han despertado el interés de reducir el uso de opioides en medicina humana tales como la hiperalgesia inducida por opioides (OIH), la tolerancia tras su uso continuado y ciertos efectos inmunomoduladores que pueden tener un efecto negativo en patologías infecciosas o cancerosas. [Beloel, 2019]

En animales, también se ha evidenciado la existencia de dichos efectos. No obstante, su aparición es en buena medida dependiente del animal. La variabilidad puede ser debida a

polimorfismos en los genes de los diferentes receptores sobre los que actúan los opioides. [Kongara, 2017]

### **2.2.1) Efectos inmunomoduladores de los opioides**

Los opioides son capaces de modular tanto la respuesta innata como la adquirida del sistema inmune. Tras la estimulación de los receptores opiáceos, se produce la liberación de ciertas citoquinas por parte de las células inmunes, ya que hay receptores a los opioides en los linfocitos T.

En lo que a los tumores respecta, los opioides pueden modular su potencial desarrollo influenciando tanto fenómenos de proliferación como de apoptosis, tal y como se ha comprobado al administrar altas dosis de fentanilo (70 – 100 µg/Kg). Para ello, cuarenta personas, recibieron dosis altas, intermedias o bajas de fentanilo y se estudiaron posteriormente sus efectos. [Lisowska, 2020] Por todo ello, a pesar de que en veterinaria no ha habido suficientes estudios al respecto, posiblemente sería interesante aplicar el principio de precaución.

### **2.2.2) Hiperalgesia inducida por los opioides (OIH)**

Uno de los principales motivos por los que surge la tendencia a la OFA es por la posibilidad de desarrollar hiperalgesia tras la administración de opioides; un fenómeno conocido desde el siglo XIX. Es cierto que los mecanismos responsables del desarrollo de la OIH son complejos y todavía están siendo investigados, pero cada vez hay más literatura científica que apoya el desarrollo de hiperalgesia inducida por el uso opioides. [Yi, 2015].

Una de las principales hipótesis planteadas para paliar este fenómeno es que la inhibición de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), previene la OIH. De ahí, el interés de emplear potentes antagonistas del receptor NMDA, siendo estos ampliamente utilizados en los protocolos de anestesias libres de opioides. [Silverman, 2019]

Al igual que en medicina humana, en medicina veterinaria existe también un gran debate sobre si la hiperalgesia inducida por los opioides es real. En un estudio analítico, prospectivo y aleatorio realizado en 9 perros Beagles, no se demostró la aparición de hiperalgesia en ningún caso. [Ruiz-López, 2020]

Sin embargo, el reducido número de participantes hace que los resultados no sean concluyentes. De hecho, aunque en animales no haya suficientes estudios al respecto, en humanos se ha demostrado que la genética individual desempeña un papel importante. En un estudio clínico en el que 43 personas fueron sometidas a un doloroso estímulo térmico, se demostró que en los individuos homozigotos para el polimorfismo met(158) del gen de la catecol-O-metiltransferasa, se desarrollaba una mayor hiperalgesia tras la administración de remifentanilo. [Harkouk, 2019]

### **2.2.3) Dependencia y tolerancia a los opioides**

La dependencia a los opioides en los humanos supone un gran problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula en unos 15 millones el número de personas dependientes de los opioides [Just, 2016]. En el año 2010, nada más que en Estados Unidos, se estimó en 16651 el número de muertes debidas a una sobredosis de opioides suministrados bajo prescripción [Saulle, 2017] frente a las 3036 muertes imputables a una sobredosis de heroína. [O'Donnell, 2017]

El estudio de la tolerancia y dependencia a los opioides es complicado en animales, ya que rara vez se administran durante un tiempo suficientemente prolongado y la evaluación del dolor es complicada en ellos. [Simon, 2016]

A pesar de ello, varios estudios, han mostrado que es posible el desarrollo de dependencia a los opioides en perros y otras especies animales. Por ejemplo, se ha demostrado en perros la aparición de un fenómeno de dependencia tras 8 días recibiendo opiáceos: los perros sometidos a este tratamiento desarrollaron una cierta hiperactividad, vocalización, escarbaban y parecían agitados. [Yoshimura, 1993].

Es muy infrecuente que se prescriban narcóticos a pacientes veterinarios por períodos de 8 o más días, pero el uso de, por ejemplo, parches de fentanilo, podría llegar a provocar un fenómeno de dependencia.

Por otra parte, se ha demostrado que la infusión continua de remifentanilo durante 90 minutos en conejos [Hayashida, 2003] y ratas [Gómez de segura, 2009], produce tolerancia, aunque esta aún no ha sido constatada en perros.

## **2.3) Concepto de anestesia libre de opioides (OFA)**

La OFA se define como “*la combinación de diversas técnicas que permiten evitar el uso de opioides, consiguiendo la desaparición de los opioides peri-operatorios*” [Florent, 2019]

### **2.3.1) Principales fármacos empleados**

#### **2.3.1.1) Antagonistas NMDA [Niesters, 2014]**

La ketamina es una fenilpiperidina derivada de la fenciclidina, sintetizada por primera vez en 1960 para buscar una alternativa más segura, constituyendo un agente anestésico disociativo que produce una profunda analgesia. La ketamina constituye un gran aliado contra el dolor crónico, ya que produce la regulación positiva y la fosforilación del receptor N-metil-D-aspartato.

El NMDA es un receptor glutamatérgico excitador que se encuentra en puntos espinales y supraespinales involucrados en la transmisión aferente de señales nociceptivas.

Por ello, la ketamina, al ser un antagonista de dicho receptor, es capaz de disminuir el exceso de información nociceptiva que llega al cerebro. No obstante, no cabe olvidar sus efectos adversos como la posible aparición de alucinaciones, hipertensión, así como un aumento del gasto cardiaco.

A pesar de ello, es una molécula muy segura, debido a que posee un elevado índice terapéutico y, su precio es bajo, lo que hace que sea de gran utilidad en medicina veterinaria.

#### **2.3.1.2) Benzodiazepinas**

Estos fármacos psicolépticos poseen propiedades ansiolíticas, sedantes, miorrelajantes y anti-convulsivantes. Sin embargo, no son capaces de brindar analgesia. Las moléculas de esta familia se fijan a un receptor específico: el receptor GABA. Al unirse a la subunidad alfa, se producen dos transiciones alostéricas : la primera facilita la fijación del GABA y la segunda permite la apertura de los canales de cloro post-sinápticos, lo cual ocasiona una hiperpolarización que limita la formación de potenciales de acción en la célula. Esto explica el efecto sedante y/o anticonvulsivante. [Szatkowska-Wandas, 2014]

A pesar de lo mencionado precedentemente, no cabe olvidar sus posibles efectos secundarios como la aparición de reacciones paradójicas imprevisibles, su efecto amnesiante que limita el aprendizaje y su toxicidad hepática, sobre todo en gato a causa de su déficit de glucurunconjugación.

En medicina veterinaria, las moléculas más utilizadas en los protocolos OFA son el diazepam (por vía intravenosa) y el midazolam (por vía intravenosa o intramuscular). Estas moléculas sufren múltiples biotransformaciones a nivel hepático y son principalmente eliminadas por vía urinaria. [Crowell-Davis, 2008]

### **2.3.1.3) Agonistas adrenérgicos α2**

El primer fármaco de esta familia en haber sido sintetizado es la xilazina, en el año 1962, para ser usado como agente anti-hipertensivo. No obstante, dados sus efectos analgésicos y sedantes, inmediatamente comenzó a ser empleado como agente preanestésico y tranquilizante en los protocolos anestésicos de muchas especies veterinarias. Posteriormente, en la década de los años 80, se demostró que dichos efectos eran debidos a una estimulación de los receptores α2-adrenérgicos pre- y postsinápticos. [Paddleford, 1999].

Estos fármacos son considerados como fundamentales en las anestesias libres de opioides, ya que producen sedación y analgesia sin depresión respiratoria, permitiendo reducir los requerimientos anestésicos cuando se asocian a los agentes inhalatorios. [Nora Romero, 2001].

La molécula más empleada actualmente en perro y gato es la medetomidina. Actualmente la forma dextro (dexmedetomidina) se emplea con mucha frecuencia, al presentar una especificidad por los receptores α2. Esto permite evitar efectos indeseables como vasoconstricción periférica, midriasis o fenómenos extrapiramidales.

### **2.3.1.4) Anestésicos locales [Soto, 2018]**

Esta familia de fármacos, constituye una excelente alternativa a los opioides, debido a sus propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias. El fármaco más empleado en perfusión es la lidocaína, una amida capaz de bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje en los tejidos neuronales, de manera que se inhibe la transmisión nerviosa.

El interés en los protocolos OFA de esta molécula radica en que ocasiona un aumento de los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo, desencadenando por consiguiente una inhibición descendente, inhibición de los receptores de glicina y liberación de los opioides endógenos.

Igualmente, la lidocaína cuenta con la ventaja de bloquear la liberación del factor de necrosis tumoral (FNT), otorgando un posible papel de esta molécula en los protocolos anestésicos libres de opioides para pacientes cancerosos con el fin de evitar futuras metástasis.

### **2.3.1.5) Fenotiacinas**

La acepromazina es un derivado de las fenotiacinas introducido en la década de los años 50 del siglo pasado, para el tratamiento de la esquizofrenia humana. A pesar de que pronto fue abandonado para este fin por sus efectos adversos y su falta de eficacia, hoy en día sigue siendo un fármaco ampliamente empleado como sedante en medicina veterinaria.

Actúa como un antagonista de los receptores dopaminérgicos D1–4 (mecanismo principal que explica su efecto sedante), así como antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT1 y,-2), histaminérgicos,  $\alpha$ 1-adrenérgicos y colinérgicos [Algren, 2015]

Debido a que es una molécula poco selectiva, puede ocasionar numerosos efectos secundarios como hipotensión seguida de taquicardia refleja a dosis elevada, ya que actúa inhibiendo los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos desencadenando vasodilatación. Asimismo, puede causar hipotermia, aumento transitorio de la glucemia y disminución de la agregación plaquetaria.

Habitualmente, se emplean en la pre-medicación de los protocolos OFA porque proporcionan una sedación de leve a moderada, poseen efecto antiarritmogénico y reducen la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación. Además, son antieméticos, y, sobre todo, potencian la acción de los anestésicos generales y mejoran la calidad de la inducción y del despertar de la anestesia [Rangel, 2021]

Se puede administrar por vía parenteral y oral, aunque con menor biodisponibilidad. Su efecto se prolonga entre 4 a 5 horas. [AEMPS, 2021]

### **2.3.1.6) Agentes anestésicos volátiles**

Los primeros anestésicos gaseosos fueron el éter, el cloroformo y el protóxido de nitrógeno, usados por primera vez alrededor de 1840. Estas moléculas han sido completamente reemplazadas por sustancias menos tóxicas como el halotano, constituyendo este el primer derivado halogenado moderno. Hoy en día, los más empleados son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano (sólo en medicina humana). [Jedlicka, 2021]

Los anestésicos volátiles son colinomiméticos, antagonistas del receptor NMDA (un neuromediador cuyo bloqueo permite obtener una analgesia moderada), agonistas del receptor GABA, activadores de los canales de potasio e, inhibidores de los canales de calcio de manera dependiente de la concentración [Hao, 2020], lo cual genera una relajación muscular en el miocardio y en los vasos que puede causar hipotensión. [Jedlicka, 2021]

A pesar de ser empleados en casi todos los protocolos libres de opioides, y ser moléculas muy seguras, no hay que olvidar los riesgos de hipotensión e hipotermia.

### **2.3.1.7) Agentes inductores**

Actualmente en medicina veterinaria, las dos moléculas más empleadas durante la fase de inducción de numerosos protocolos anestésicos son el propofol y la alfaxalona.

El propofol, fue sintetizado a principios de los años 1970 y su popularidad no ha cesado de aumentar desde entonces tanto en medicina humana como veterinaria, contando con una gran aceptación debido a su eficacia y la calidad de los despertares.

Actúa sobre el receptor GABA-A y produce una buena relajación muscular, siendo rápidamente metabolizado y eliminado. [Short, 1999]

La alfaxalona, también fue sintetizada en la década de los años 70. No obstante, la primera formulación, provocó un gran número de reacciones anafilácticas en humanos y animales, por lo que se prohibió su uso en personas. Sin embargo, la actual formulación comercializada en 2001 es más segura, ya que la alfaxalona viene solubilizada en una solución acuosa en forma de complejos con moléculas de un azúcar conocido como ciclodextrina eliminando tales efectos adversos. [Warne, 2015]

Al igual que el propofol, su mecanismo de acción consiste en la apertura de los canales GABA-A en las neuronas del sistema nervioso central, induciendo hiperpolarización de la célula post-sináptica e inhibición de la transmisión de potenciales de acción. Asimismo, es un inhibidor de

los receptores nicotínicos postsinápticos de las fibras musculares estriadas, lo que ocasiona miorrelajación. [Papich, 2016]. Los dos principales inconvenientes que presenta esta molécula son su precio (mayor que el del propofol) y producir un aumento de la liberación de noradrenalina, lo que puede desencadenar un despertar estresante y complicado. [Bayldon, 2016]

### **2.3.2) Argumentos en contra de la anestesia libre de opioides**

Un argumento en contra de la anestesia sin opioides es que los mamíferos poseemos sistemas fisiológicos que liberan péptidos endógenos (encefalinas y endorfinas, entre otros) diseñados para interaccionar con los receptores opioides. Este hecho haría que la anestesia libre de opioides fuese imposible por definición. Además, cualquier tipo de analgesia “fisiológica” conseguida por estas sustancias endógenas sería dependiente de la existencia o el agotamiento de las reservas internas. Es decir, podría ser suficiente en intervenciones menores, pero no en intervenciones de larga duración. Por ello, para ciertos autores, antes de prescindir de los opioides, hay que asegurarse que el posible agotamiento del sistema opioide fisiológico no aumenta el dolor postoperatorio y el riesgo de su cronificación. [Leitner, 2019]

Por otra parte, la OFA no debería utilizarse en animales que padeczan problemas cardíacos (bradicardia extrema, bloqueos auriculo-ventriculares, choque hipovolémico, trauma múltiple, etc.), ya que los agonistas alfa-dos, como la dexmedetomidina podrían afectar negativamente a la estabilidad hemodinámica del paciente. [Schären, 2020]

Igualmente, la mayoría de veterinarios no están aún familiarizados con la ausencia de opioides, por lo que esto dificulta la aplicación de la OFA.

### **2.3.3) Argumentos a favor de la anestesia libre de opioides**

La aplicación de un protocolo libre de opioides, evita la posible aparición de sus efectos adversos inmunomoduladores, de hiperalgesia post-quirúrgica y de tolerancia. Del mismo modo, al emplear menos opioides postquirúrgicos, se reducen las náuseas y vómitos postoperatorios. [Harkouk, 2019]

Asimismo, en una experiencia realizada por los responsables del servicio de anestesia del hospital veterinario de la Universidad de Sídney, al realizar tres ovariohisterectomías con un

protocolo OFA, observaron tanto una reducción de la hipotensión intraoperatoria como unos menores niveles de sedación post-quirúrgicos y despertares de una calidad excelente. [White, 2019]

### **3) JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Este trabajo ha sido elaborado con el fin de estudiar el interés de aplicar protocolos libres o aligerados en opiáceos en medicina veterinaria (OFA), cuyos principales objetivos son :

- Definir las bases fisiológicas y farmacológicas en las que se basa la analgesia libre de opioides.
- Valorar el papel de los fármacos más frecuentemente empleados en la OFA.
- Encontrar información sobre el conocimiento en técnicas OFA del personal sanitario.
- Buscar información sobre ensayos clínicos llevados a cabo en medicina humana y comparar sus resultados con los obtenidos en veterinaria.
- Definir los tipos de cirugías y los pacientes que podrían ser beneficiados con el uso de estas técnicas.
- Estudiar la viabilidad y pertinencia de los protocolos aligerados o libres en opiáceos.
- Valorar si es posible realizar una cirugía ortopédica empleando un protocolo anestésico aligerado en opiáceos.

Con todo esto, se podrá conocer más sobre este tema en medicina veterinaria, lo cual es de gran importancia, ya que cada vez se están publicando más artículos al respecto.

### **4) METODOLOGÍA**

#### **4.1) Para realizar la revisión bibliográfica**

En un primer momento, se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos procedentes de diferentes bases de datos. La búsqueda se ha efectuado inicialmente en PubMed, que incluye citaciones a MEDLINE, revistas médicas y libros online, empleando

combinaciones de términos como “opioid-free”, “pain”, “clinical trial”, “therapy”, “veterinary”, “anaesthesia”.

Posteriormente, en función de los resultados obtenidos, se ha refinado la búsqueda delimitando la información obtenida y accediendo a ella a través de ScienceDirect, préstamos interbibliotecarios y el Catálogo Roble de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

#### **4.2) Para la realizar la encuesta**

Una vez realizada la revisión bibliográfica, se ha llevado a cabo una encuesta a casi un centenar de personas para valorar el conocimiento en anestesia libre de opioides de los estudiantes de Alfort respecto a los de los otros grupos : farmacia, enfermería y medicina humana. Este formulario ha estado abierto desde el 5 de marzo hasta el 22 de abril de 2022.

Con el fin de evitar sesgos, como aproximadamente 2/3 de los estudiantes de veterinaria que han respondido al cuestionario había sido formados en Alfort o en Zaragoza, no se han tenido en cuenta los de otras universidades.

Igualmente, los resultados obtenidos por los estudiantes de farmacia han sido descartados, dado el reducido número de participantes respecto al de los otros grupos.

Para obtener los datos, se ha realizado un formulario por medio de Google Forms, redactado en inglés para poder llegar al máximo número de participantes. Este ha sido enviado de diferentes maneras en función del ámbito de ciencias de la salud. Para evitar que una misma persona realice varias veces el formulario, se han recogido las direcciones de correo electrónico de cada uno de los participantes.

Para obtener los datos de los estudiantes de veterinaria, el formulario ha sido enviado a alumnos de las tres universidades donde he realizado mis estudios (École Nationale Vétérinaire de Lyon, École Nationale Vétérinaire de Alfort y Universidad de Zaragoza).

Con el fin de estudiar la situación en los otros ámbitos, mis compañeros de veterinaria y yo, hemos contactado a los conocidos que cursaron el bachillerato especializado en ciencias de la salud. Al haber partido tras realizar el selectivo a diferentes ciudades, esto garantiza que los resultados obtenidos no se limitan a una universidad, sino a varias.

Tal y como se expone en el siguiente apartado, esto ha permitido comparar si los estudiantes de Alfort conocen más OFA que los estudiantes de veterinaria en Zaragoza, y si los estudiantes de veterinaria conocen más sobre este tema que otros estudiantes de ciencias de la salud.

#### **4.3) Para realizar la experiencia práctica**

La elección del hospital veterinario de pequeños animales de la ENVA para realizar esta experiencia, se justifica por la realización de mi formación clínica en él, y el contacto con la responsable del servicio de anestesia, Stéphanie Marotto, que en una ronda clínica despertó mi interés por este tema y posteriormente al haber elegido con mi tutor de TFG la OFA, me propuso elaborar un protocolo anestésico aligerado en opiáceos.

Respecto a la decisión de aplicar dicho protocolo a una cirugía ortopédica, cabe decir que esta ha sido tomada aunando numerosos argumentos. Fundamentalmente, que numerosas osteotomías niveladoras del plató tibial (TPLO) semanales son realizadas y que las descripciones de cirugías ortopédicas, son raramente descritas en la literatura. Por ello, la realización de esta experiencia, permite comparar la estabilidad peroperatoria de un protocolo aligerado en opiáceos y otro empleando opiáceos fuertes.

Por último, se ha elegido como paciente un animal precedentemente operado de una TPLO en el otro miembro anterior, con el fin de evitar las diferencias entre distintos individuos.

### **5) RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **Utilización en la medicina actual**

Por el momento, la mayoría de los protocolos OFA se están aplicando en humanos. No obstante, al ir ganando popularidad en su aplicación, se están empezando a implementar en medicina veterinaria. En un reciente estudio publicado por el *Centre Hospitalier Universitaire de Nice*, se concluye que la anestesia libre de opioides permite a sus pacientes beneficiarse de una analgesia de mayor calidad que empleando un protocolo anestésico clásico. [Venier, 2019]

#### **5.1) Conocimiento actual de la OFA en los diferentes sectores de ciencias de la salud**

Mediante la realización de un formulario, se ha analizado en estudiantes y profesionales de medicina, medicina veterinaria, enfermería y farmacia de diferentes países sus conocimientos sobre la anestesia libre de opioides.

Tabla 2. Conocimiento de la OFA en función de las diferentes ramas de las ciencias de la salud

Disciplina	Nº de participantes	Conocimiento OFA		Aprendido en la universidad	
		Sí	No	Sí	No
<b>Medicina veterinaria (Alfort)</b>	11/97 (11,3%)	8/11 (72,7%)	3/11 (27,3%)	4/8 (50%)	4/8 (50%)
<b>Medicina Veterinaria (Zaragoza)</b>	13/97 (13,4%)	9/13 (69,2%)	4/13 (30,8%)	5/9 (55,6%)	4/9 (44,4%)
<b>Enfermería</b>	16/97 (16,5%)	6/16 (37,5%)	10/16 (62,5%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
<b>Medicina humana</b>	29/97 (29,9%)	5/29 (17,2%)	24/29 (82,8%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)

Tal y como se aprecia en la tabla 2, el conocimiento de los estudiantes de veterinaria encuestados en la Escuela Nacional Veterinaria de Alfort (ENVA), es ligeramente superior al de los estudiantes de la misma carrera en la Universidad de Zaragoza (73% frente a un 69%). No obstante, en ambos casos sólo la mitad de los encuestados afirma haber aprendido sobre este tema gracias a la docencia impartida en la universidad.

Analizando los resultados obtenidos en otros ámbitos de ciencias de la salud, es apreciable como el conocimiento de la OFA en los estudiantes de enfermería interrogados es inferior al de los estudiantes de veterinaria de Alfort y Zaragoza, ya que únicamente un 16,5% afirma poseer conocimientos sobre este tema.

Del mismo modo, tal y como se aprecia en la tabla 2, entre los estudiantes entrevistados de medicina, únicamente un 17% de los estudiantes de medicina franceses interrogados afirma conocer la OFA, un porcentaje que es muy inferior al de los otros grupos.

A mi juicio, los resultados obtenidos en este pequeño sondeo son coherentes. El hecho de que el porcentaje de estudiantes de veterinaria conocedores de la OFA sea prácticamente idéntico entre los provenientes de ambas universidades, tiene sentido, ya que los estudios de medicina veterinaria están regulados por la Unión Europea.

## **5.2) Uso en medicina humana**

A día de hoy, sólo se han publicado algo más de 10 pruebas controladas aleatorias sobre este tema, todas ellas en la última década. En todas, se concluye el beneficio de la OFA, porque permite emplear menos morfina post-quirúrgica y reduce tanto el riesgo de aparición de hiperalgesia postoperatoria como las náuseas y vómitos postoperatorios. Sin embargo, como el número de estudios realizados respecto a este tema aún es limitado, los próximos artículos permitirán confirmar o replicar los beneficios mencionados. [Harkouk, 2019]

### **5.2.1) Cirugía de dificultad intermedia o cirugía de gran calibre no cardíaca**

Uno de los estudios de mayor resonancia en la comunidad científica es el realizado por los médicos franceses del Centro Hospitalario Universitario de Rennes (CHU Rennes). Este ensayo es de tipo prospectivo, aleatorio, paralelo, simple ciego y multicéntrico. En él están incluidos 400 pacientes sometidos a una cirugía intermedia o a una cirugía de gran calibre no cardíaca. Dichos pacientes son asignados al azar para recibir un protocolo OFA o uno estándar. Los datos aún están a la espera de ser analizados. [Beloel et al, 2018]

### **5.2.2) Colecistectomía laparoscópica**

Una prueba controlada aleatoria realizada en Turquía sobre 80 pacientes sometidos a una colecistectomía laparoscópica muestra como la analgesia libre de opioides realizada por vía intravenosa (dexmedetomidina, lidocaína y bolus de propofol) es significativamente superior a cuando se empleaba un protocolo estándar de analgesia con opiáceos (remifentanilo e infusiones de propofol), necesitándose menos ondansetrón y fentanilo en el periodo postoperatorio inmediato (0 – 2 horas), y obteniendo puntuaciones en las evaluaciones de dolor postoperatorio inferiores a las del grupo en el que fueron empleados opioides [Bakan, 2015]

### **5.2.3) Cirugía de pérdida de peso**

En un artículo muy significativo dado el número de participantes en el estudio (120), se estudió la posibilidad de usar un protocolo OFA en cirugías de pérdidas de peso. Antes de la operación

todos los pacientes recibieron midazolam y fueron inducidos con propofol y, o bien succinilcolina o bien rocuronium. Seguidamente, la mitad recibieron un protocolo de anestesia intravenosa libre de opioides (propofol, ketamina, y dexmedetomidina) y la otra mitad uno clásico compuesto de fentanilo. La conclusión a la que se llegó fue que el riesgo de desarrollar náuseas y vómitos post-operatorios era un 17,3% inferior en los pacientes anestesiados con el protocolo libre de opiáceos. [Ziemann-Gimmel, 2014]

#### **5.2.4) En pacientes pediátricos**

##### **5.2.4.1) Cirugía distal de las manos**

En un artículo se publica un estudio aleatorio en niños sometidos a una cirugía distal de la mano. Básicamente, en este se compara el hecho de emplear un protocolo anestésico con bloqueo de nervios periféricos con un protocolo anestésico intravenoso constituido de opioides.

Al igual que en el estudio tratado del apartado anterior, se observó una menor incidencia de náuseas y vómitos, así como el tiempo de alta hospitalaria, que es menor en el grupo en el que no se emplean opioides, ya que los opioides tienen efectos sedantes que pueden retardar el hecho de poder dar de alta a los niños. [De Windt, 2010]

##### **5.2.4.2 Amigdalectomía**

En un estudio realizado sobre 101 niños sometidos a una amigdalectomía se ha concluido, que la administración de dexmedetomidina tras la intubación endotraqueal en vez de fentanilo por vía intravenosa, permite reducir las necesidades en opioides en el periodo post-operatorio, lo cual es especialmente interesante en pacientes que sufren complicaciones respiratorias como apnea obstructiva del sueño. [Pestieau, 2011]

De todos modos, bajo mi punto de vista, sería interesante estudiar si la dexmedetomidina seguiría siendo recomendable si en vez de fentanilo se emplease otro narcótico de mayor duración.

#### **5.2.5 ) Cáncer de mama**

En la India, recientemente se llevó a cabo un estudio sobre cincuenta y ocho adultos cuyo estado ASA oscilaba entre I y III, correspondiendo el estado ASA I a un paciente normal sano. El ASA II a uno con una leve enfermedad sistémica, y el ASA III a una persona padeciendo una grave enfermedad sistémica. [Mayhew, 2019]

En este trabajo, se concluye que el hecho de realizar un bloqueo pectoral o paravertebral, junto a la administración de una sedación a base de dexmedetomidina e inducción con isoflurano, se puede utilizar como una técnica anestésica libre de opioides en pacientes sometidos a una mastectomía y disección axilar.

Los principales beneficios que relatan los autores al no emplear opioides son : mejora a largo término de la calidad de vida, reducción de la incidencia de dolor crónico después de la cirugía y posiblemente, la posibilidad de disminuir el riesgo de metástasis. [Tripathy, 2019]

### **5.3) Uso en medicina veterinaria**

#### **5.3.1) Ovariohisterectomías** [White, 2017]

En un célebre estudio del *University Veterinary Teaching Hospital of Sydney* (UVTH) se muestra cómo es posible aplicar un protocolo libre de opiáceos en cirugías tan habituales como son las esterilizaciones.

Concretamente, se establecen protocolos sin opioides en tres perras: una Bull Terrier de seis meses sin ningún problema relevante (caso 1, tabla II), una Shetland Sheepdog de dos años con un problema cardíaco (soplo de grado II/VI) (caso 2, tabla II) y una Labrador de cinco años que había parido hace tres meses (caso 3, tabla II).

En lo referente al protocolo, los autores se decantan por fármacos mencionados precedentemente. Como premedicación, se administran medetomidina, ketamina y acepromazina, mezcladas en la misma jeringuilla para aplicar intramuscularmente (IM). Para la inducción, se emplea alfaxalona sola o combinada con lidocaina.

Los autores también comentan qué fue necesaria la infusión de medetomidina y ketamina, para mejorar su hemodinámica, para obtener una mejor analgesia y para poder obtener una disminución de la concentración alveolar mínima (CAM).

Igualmente, cuando hay un leve plano de anestesia con respecto a la estimulación quirúrgica, el sistema simpático actúa aumentando la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea, por lo

que puede ser necesario un ajuste de la concentración de isoflurano o una inyección intraoperatoria de ketamina o lidocaína como analgésicos.

En los tres casos, fue preciso realizar un bloqueo del plano transverso del abdomen con bupivacaina.

Igualmente, con el fin de maximizar la denominada analgesia multimodal, se administró carprofeno por vía subcutánea (4 mg/Kg) y paracetamol (10 mg/Kg) vía intravenosa durante el periodo pre-operatorio y post-operatorio.

En esta tabla se pueden apreciar las dosis de los fármacos empleados

Tabla II. Dosis de las moléculas empleadas en las tres ovariohisterectomias

<b>Medicamento</b>	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
<b>Medetomidina (ug/Kg) IM</b>	10	5	5
<b>Ketamina (mg/Kg) IM</b>	2	2	2
<b>Acepromazina (mg/Kg) IM</b>	0,02	0,02	0,02
<b>Alfaxalona (mg/Kg) IV</b>	0,4	2	2,7
<b>Lidocaina (mg/Kg) IV</b>	1	-	-
<b>Isoflurano (ET%)</b>	0,8 – 1,4	0,9 – 1,1	0,9 – 1,3
<b>Ketamina CRI (ug/Kg/min)</b>	10	5 – 10	10
<b>Lidocaina CRI (ug/Kg/min)</b>	50	-	-
<b>Dex/Medeto CRI (ug/Kg/h)</b>	2 / 2,4	2 / 4,6	2 / 4,4
<b>Bolus ketamina IV (dosis total en mg/Kg)</b>	No	No	Sí (0'5)
<b>Bolus lidocaina IV (dosis total en mg/Kg)</b>	No	No	Sí (2)
<b>Bloqueo TAP</b>	Sí	Sí	Sí

La principal conclusión a la que llegan los autores tras realizar esta experiencia es la ventaja de la ausencia de hipotensión al emplear un protocolo libre de opiáceos, un despertar de excelente calidad y la ausencia de hiperalgesia al emplear antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato como la ketamina.

Sin embargo, también existen inconvenientes relevantes, como el empleo del doble de las dosis habituales de medetomidina, lo cual muestra como en una anestesia OFA se priva al animal del efecto sinérgico de los opioides y los agonistas  $\alpha_2$ . En la misma línea, es relevante mencionar que se deben emplear dosis más altas de ketamina, lo cual favorece hiperrigidez muscular.

### **5.3.2) Hemilaminectomía dorsal [Zannin, 2020]**

Se ha descrito una hemilaminectomía dorsal en una hembra Teckel de seis años y, ocho kilos de peso, cuya condición corporal fue de 5/9. Esta hembra presentaba una hernia discal entre las vértebras torácicas 12 – 13.

En lo que respecta al protocolo, se empleó una premedicación a base de acepromazina a dosis de 0,02 mg/kg por vía intravenosa (IV).

Como inducción se opta por midazolam a la dosis de 0,3 mg/kg por vía IV, ketamina a la dosis de 3 mg/kg por vía IV y propofol a dosis de 2 mg/kg por vía IV.

Durante los 90 minutos de duración de la cirugía se emplearon para el mantenimiento una infusión continua de propofol (a dosis de 0,2 mg/kg/minuto), dexmedetomidina (bolus de 2 µg/Kg y en perfusión continua a dosis de 1 µg/Kg/h) y ketamina como co-inductor a dosis de 0,6 µg/Kg/h.

En lo referente al bloqueo, este fue realizado con una inyección de 0,25% de bupivacaina sin epinefrina (4ml inyectados por hemiabdomen) para el bloqueo del erector de la columna. Durante toda la intervención, la ventilación es de tipo automática.

Al haber intervenido sólo un animal en el estudio los resultados son poco fiables. No obstante, los autores describieron la anestesia como fácil de practicar y efectiva, sin complicación alguna relacionada con el manejo del dolor perioperatorio.

### **5.3.3) Fractura condilar humeral lateral [Geddes, 2019]**

En el *Queen Mother Hospital for Animals* del *Royal Veterinary College*, se prueba como aplicando un protocolo OFA, se pudo resolver una fractura condilar de húmero en un perro Springer Spaniel de dos años y tres meses.

En este caso, antes de proceder a la anestesia, se procede a la colocación de un catéter en el plexo braquial con la ayuda de un ecógrafo y realizando un bloqueo a base de bupivacaina. Asimismo, durante la hospitalización, se controla el dolor administrando bupivaina cada siete horas y con 0,2 mg/kg de meloxicam por vía IV.

El paciente es operado con un protocolo en el que se emplea una premedicación a base de acepromazina a la dosis de 0,0075 mg/kg por vía IV. Para la inducción, se emplea propofol a dosis de 5,5 mg/kg por vía IV.

En lo que respecta al mantenimiento de la anestesia, se opta por el isoflurano, administrando al mismo tiempo una dosis de 1,37 mg/kg de bupivacaina.

Una vez en quirófano, cuando se detectó una presión de 60 mm Hg, se disminuyó la cantidad suministrada de anestésico volátil y se administraron bolus de fluidos de tipo cristaloides a razón de 5 ml/kg durante 10 minutos.

Igualmente, con el fin de obtener una adecuada profilaxis antibiótica perioperatoria, se administró cefuroxima a la dosis de 20 mg/kg.

Durante la anestesia, al no detectar por parte del animal ninguna respuesta a la estimulación quirúrgica, no se hizo uso alguno de opioides.

En el periodo post-operatorio, el animal recibió bupivacaina 0,2% a dosis de 0,55 mg/kg siendo administrada por el catéter colocado en el plexo braquial cada siete horas. Igualmente, aparte de anestésicos locales, el paciente también recibió meloxicam a la dosis de 0,1 mg/Kg por vía oral, una vez por día.

El animal estuvo hospitalizado durante 3 días después de retirar los catéteres intravenosos y perineurales. Se procedió igualmente a la prescripción de tramadol, a dosis de 2,7 mg/kg dos veces por día vía oral, durante diez días y 0,1 mg/kg de meloxicam una vez por día, durante dos semanas.

En sus conclusiones los autores consideran la experiencia exitosa, aunque no dudan en resaltar lo desafiante que resulta trabajar prescindiendo de los opiáceos. Sobre todo, porque los fármacos que son empleados como alternativas, no están exentos de riesgos, debiendo por ello ser empleados cautelosamente.

No obstante, además de haber demostrado que es posible abstenerse de los opioides, se comprobó la capacidad de iniciar el cuidado postoperatorio del área intervenida y la fisioterapia postoperatoria, mucho antes que empleando opioides sistémicos.

Por ejemplo, el paciente toleró de forma satisfactoria tanto la aplicación de compresas frías como un gran abanico de ejercicios de locomoción el mismo día de la cirugía.

### **5.3.4) Colecistectomía [Martínez-Albiñana, 2021]**

En el caso clínico publicado por el servicio de anestesiología de la Universidad CEU-Cardenal Herrera, se demuestra que es posible realizar una colecistectomía por mucocele biliar empleando un protocolo anestésico libre de opiáceos en una perra Schnauzer Miniatura, de estado ASA II, castrada, de 10 años y 5 kg de peso, con un diagnóstico de shunt porto-ácigos congénito.

Como premedicación anestésica se usó dexmedetomidina a dosis de 2 µg/kg por vía IV y como inducción alfaxolona a dosis de 2 mg/kg por vía IV. Para el mantenimiento, se hace uso de sevofluorano con ventilación mecánica.

Con el fin de que la analgesia intraoperatoria sea adecuada, se efectuó una analgesia epidural con abordaje lumbo-sacro administrando 0,3 ml/kg de bupivacaína al 0,37 %, mediante una aguja espinal.

En este caso, la única complicación descrita es la presencia de hipotensión media (presión arterial = 56 mmHg) durante la anestesia, que se solventó con un bolus de Ringer lactato de 10 ml/kg en 15 minutos y tras un segundo episodio de hipotensión con una infusión continua de noradrenalina.

No obstante, los autores se muestran satisfechos con la gestión del dolor perioperatorio y postoperatorio al emplear este protocolo OFA, constituyendo un ejemplo del manejo anestésico y del dolor postoperatorio empleando anestésicos locales por vía epidural sin emplear opioides en ningún instante.

### **5.4) Realización de Osteotomía Niveladora de la meseta tibial (TPLO) con protocolo OFA**

En el *Centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort* (ChuvA), bajo la supervisión de los responsables de servicio, Stéphanie Marotto y Patrick Verwarde, se han realizado dos osteotomías de nivelación de la meseta tibial (TPLO), en las que he participado en forma directa y activa, en un perro de raza Staffordshire Bull Terrier, menor de un año, afectado por una ruptura bilateral del ligamento cruzado.

En este paciente se realizó una primera cirugía en el miembro posterior izquierdo empleando un protocolo tradicional, en el que se hace uso de la metadona, un agonista µ puro, y posteriormente, para el miembro posterior derecho, se emplea un protocolo aligerado en

opiáceos en el que únicamente se emplea un narcótico débil, el butorfanol, un agonista casi exclusivo de los receptores κ.

#### Examen clínico y análisis pre-operatorios

Previamente a la realización de las dos intervenciones quirúrgicas, se procedió a la realización del examen clínico del animal, cuyos valores están en el rango de referencia, a excepción de la frecuencia respiratoria, ya que debido a la excitación del animal, éste se encontraba en taquipnea. Su estado anestésico es definido como ASA II.

Los análisis revelaron un hematocrito igual a 45%, las proteínas totales a 62 g/l y la creatinina a 8 mg/dl.

#### Aplicación de ambos protocolos anestésicos

Tabla III – Comparación entre la experiencia A (protocolo a base de opioides) y la experiencia B (protocolo aligerado en opioides)

	Experiencia A (TPLO Izquierda)	Experiencia B (TPLO derecha)
<b>Opioid-free anaesthesia</b>	No	Sí
<b>Fecha de realización</b>	25 de enero de 2022	7 de marzo de 2022
<b>Duración de la anestesia</b>	Aproximadamente 2 horas	Aproximadamente 2 horas
<b>Duración de la operación</b>	1 hora y 40 minutos	40 minutos
<b>Premedicación</b>	Metadona a dosis de 0,15 mg/kg por vía IM Medetomidina a dosis de 10 µg/kg por vía IM	Butorfanol a dosis de 0,3 mg/kg por vía IM Medetomidina a dosis de 10 µg/kg por vía IM
<b>Inducción</b>	Propofol administrado por bolus a dosis de 1 a 4 mg/kg Midazolam a dosis de 0,2 mg/Kg por vía IV	Propofol administrado por bolus a dosis de 1 a 4 mg/kg Ketamina a dosis de 1 mg/kg por vía IV
<b>Mantenimiento</b>	Isoflurano 1,2% de CAM	Isoflurano 1,7% de CAM
<b>Otros</b>	Bloqueo femoro-ciático a base	Bloqueo femoro-ciático a

	de bupivacaína a dosis de 1 mg/kg Fluidoterapia a base de Ringer Lactato en perfusión continua a dosis de 8 ml/kg/h	base de bupivacaína a dosis de 1 mg/kg Fluidoterapia a base de Ringer Lactato en perfusión continua a dosis de 5ml/kg/h
<b>Ventilación</b>	Controlada a un ritmo de 16 movimientos por minuto	Espontánea
<b>Comparación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leve depresión cardiaca</li> <li>- Presencia de apnea tras la administración de propofol en quirófano</li> <li>- Dos bolus de propofol debido a una inducción no lo suficientemente profunda</li> <li>- Hipotermia postoperatoria <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración de dexmedetomidina necesaria para evitar despertar disfórico</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabilidad cardiorrespiratoria durante toda la anestesia</li> <li>- Bolus de butorfanol a 0,2 mg/kg por vía IV necesario antes de la operación</li> <li>- Hipotermia postoperatoria <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración de dexmedetomidina para evitar despertar disfórico</li> </ul> </li> </ul>

En cuanto al despertar, ha sido necesario administrar en ambos casos agonistas  $\alpha_2$  para evitar la aparición de disforia. En ambas experiencias, la hipotermia es progresivamente corregida aplicando calentadores, tal y como se puede ver en la siguiente tabla (Tabla IV)

Tabla IV – Valores recogidos desde la extubación del animal hasta paliar la hipotermia

Hora	T + 0 minutos		T + 15 minutos		T + 30 minutos		T + 45 minutos	
	Experiencia A	Experiencia B	A	B	A	B	A	B
<b>Frecuencia cardiaca (FC)</b>	64 lpm	65 lpm	64 lpm	85 lpm	60 lpm	85 lpm	68 lpm	85 lpm
<b>Frecuencia respiratoria (FR)</b>	16 mpm	10 mpm	28 mpm	10 mpm	28 mpm	10 mpm	24 mpm	10 mpm
<b>Temperatura (<math>^{\circ}</math>C)</b>	35 $^{\circ}$	35,7 $^{\circ}$	35,2 $^{\circ}$	35,8 $^{\circ}$	35,8 $^{\circ}$	36,3 $^{\circ}$	36,8 $^{\circ}$	36,6 $^{\circ}$

Al realizar esta experiencia, se aprecia como la analgesia proporcionada por el protocolo aligerado en opiáceos, es igual o superior a la del protocolo basado en el uso de potentes  $\mu$ -agonistas, ya que las constantes cardiorrespiratorias (frecuencia cardiaca y respiratoria) son más estables (Tabla III, Anexo IV y V)

Del mismo modo, cabe resaltar el importante papel de la ketamina como co-inductor, ya que esta proporciona en la experiencia B una inducción de mayor calidad que la del midazolam junto al propofol en la experiencia A. La prueba de lo anterior, es que en la experiencia A ha sido necesario administrar dos bolus de propofol en el periodo peri-quirúrgico, ocasionando además una apnea respiratoria, que ha motivado la aplicación de una ventilación controlada a un ritmo de 16 movimientos por minuto. (Anexo IV)

Igualmente, en ambas experiencias, se demuestra como la realización de bloqueos a base de anestésicos locales como la bupivacaina, ayuda a mantener una analgesia estable, constituyendo por ello junto a los alfa-dos agonistas, medicamentos prácticamente indispensables en la realización de un protocolo OFA.

Por último, en ambos casos, se ha mantenido a los animales con calentadores para poder paliar la hipotermia. Tal y como se puede observar en la Tabla IV, 45 minutos después de ser extubado el animal se encuentra en eutermia.

## **6) CONCLUSIONES**

En este trabajo, se ha estudiado el uso de los opioides y la problemática que ocasiona dicho uso (immunomodulación, hiperalgesia postoperatoria y tolerancia), que hace que profesionales de medicina humana y medicina veterinaria opten por la anestesia libre de opioides. Por ello, estos protocolos tienen un interés relevante en ser aplicados en pacientes cancerosos, con el fin de evitar las posibles metástasis.

Tal y como se ha visto, aunque para ciertos autores parece inadecuado prescindir de los opioides, existen argumentos a favor de las técnicas libres de opioides que van ganando peso. Prueba de ello, es la reciente aparición de varias publicaciones sobre el tema en prestigiosas revistas de ámbito veterinario.

Asimismo, los estudiantes de veterinaria de Alfort y de Lyon, poseen conocimientos en anestesia libre de opioides superiores a los de otras ramas de ciencias de la salud. El hecho que los porcentajes de conocimiento de la OFA entre los estudiantes sean iguales en las dos universidades podría ser debido a la uniformidad de los estudios de veterinaria en Europa.

Igualmente, las experiencias realizadas tanto en medicina humana como en veterinaria han sido calificadas como satisfactorias por los profesionales que las han llevado a cabo. Del mismo modo, la efectuada en el hospital de animales de compañía de la Escuela Nacional Veterinaria de Alfort, muestra cómo es posible obtener una anestesia estable aplicando protocolos aligerados en opioides en cirugías ortopédicas como una osteotomía niveladora de la meseta tibial (TPLO).

En virtud de lo expuesto precedentemente, se puede concluir que la posibilidad de emplear técnicas OFA aún está por demostrar en medicina humana y veterinaria, aunque se dispone de suficientes argumentos para augurar la realización y publicación en los próximos años de nuevos estudios de los protocolos libres o aligerados en opiáceos.

## **CONCLUSIONS**

In this work, the use of opioids and the problems caused by such use (immunomodulation, postoperative hyperalgesia and tolerance) have been studied, which makes human medicine and veterinary medicine professionals opt for opioid-free anesthesia. Therefore, these protocols have a relevant interest in being applied in cancer patients, in order to avoid possible metastases.

As it has been seen, although for certain authors it seems inappropriate not to use opioids, there are arguments in favor of opioid-free techniques that are gaining in importance. Proof of this is the recent appearance of several publications on the subject in veterinary journals.

Likewise, the veterinary students of Alfort and Lyon have knowledge in opioid-free anesthesia superior to those of other branches of health sciences, possibly due to the uniformity of veterinary studies in Europe.

In addition, the veterinary students of Alfort and Lyon have knowledge in opioid-free anesthesia superior to that of other branches of health sciences. The fact that the percentages of knowledge of the OFA among the students are the same in the two universities is possibly due to the uniformity of veterinary studies in Europe.

In the same way, the experiences carried out in both human and veterinary medicine have been rated as satisfactory by the professionals who have carried them out. In the same way, the one carried out in the pet hospital of the National Veterinary School of Alfort, shows how it is possible to obtain stable anesthesia by applying protocols lightened in opioids in orthopedic surgeries such as a tibial plateau leveling osteotomy (TPLO).

Based on the above, it can be concluded that the possibility of using OFA techniques has yet to be demonstrated in human and veterinary medicine, although there are sufficient arguments to predict the performance and publication in the coming years of new studies of free protocols or lightened in opiates.

## **7) VALORACIÓN PERSONAL**

La realización de este trabajo me ha aportado numerosas competencias. La primera, ser capaz de buscar y analizar numerosos artículos científicos sobre un tema de interés, en este caso, sobre la anestesia libre de opiáceos.

Igualmente, al no haber demasiada bibliografía sobre este tema, ha sido realmente un reto encontrar información al respecto. No obstante, el hecho de haber consultado fuentes bibliográficas en inglés, francés, español y alemán, me ha ayudado a instruirme más sobre este tema.

Del mismo modo, realizar este trabajo ha supuesto haber podido poner en práctica todo lo que me han enseñado los docentes en lo que a realización de trabajos académicos respecta, tanto a nivel de conocimientos académicos, como en cuestiones de estilos (citas bibliográficas, bibliografía, búsqueda de artículos, espíritu crítico, ...)

Asimismo, la realización del TFG, demuestra algo que siempre he defendido, el hecho de que es de suma importancia contar con asignaturas como inglés científico para la veterinaria en el grado de veterinaria, porque dado que la mayoría de información disponible está en inglés, haber cursado esta asignatura me ha ayudado a poder entender mejor y más rápidamente la literatura científica.

En la misma línea, me siento realmente afortunado de haber podido realizar este trabajo sobre la anestesia libre de opioides, un tema del que cada vez se habla más, y que personalmente me parece apasionante. Francamente, me parece muy importante que se siga permitiendo al alumnado escoger libremente su tema de realización del TFG, ya que para efectuarlo se le han

de dedicar numerosas horas y es más agradable emplearlas cuando se realiza sobre un tema de elección y no asignado al azar.

Al mismo tiempo, me ha gustado mucho haber contado con la ayuda y apoyo de mi tutor de TFG, José Aramayona, que me ha permitido realizar libremente todas las experiencias deseadas para poder realizar un buen trabajo controlándome al mismo tiempo, lo cual me ha ayudado a aumentar mi autonomía.

Por último, también he de agradecer la ayuda de Stéphanie Marotto, que en una de sus rondas clínicas supo cautivar me con este tema y que ha estado a mi lado en la realización e interpretación de la experiencia práctica realizada.

## 8) BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS (2021). Resumen de las Características del Producto (RCP) : Aceprovet. Departamento de medicamentos sanitarios. Ministerio de sanidad.
- Algren et al., (2015). Acute acepromazine overdose: clinical effects and toxicokinetic evaluation. *Journal of medical toxicology*, 11(1), 121–123.
- Bakan et al., (2015). Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian journal of anaesthesiology*, 65(3), 191–199.
- Bayldon et al., (2016). Accidental alfaxalone overdose in a mature cat undergoing anaesthesia for magnetic resonance imaging. *JFMS open reports*, 2(1)
- Beloeil et al., (2018). POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*, 8(6)
- Beloeil H. (2019) Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. Sep;33(3):353-360.
- Connor M, MacDonald J Christie (1999). Opioid receptor signalling mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 26, 493–499
- Crowell-Davis S. L. (2008). Benzodiazepines: pros and cons for fear and anxiety. *Compendium on continuing education for the Practising Veterinarian*, 30(10), E1.

- De Windt et al., (2010). An opioid-free anaesthetic using nerve blocks enhances rapid recovery after minor hand surgery in children. *European Journal of Anaesthesiology*, 1.
- Diep et al., (2020) Anesthetic and analgesic effects of an opioid-free, injectable protocol in cats undergoing ovariohysterectomy. *Can Vet J*. 2020 Jun;61(6):621-628.
- Donati et al., (2021). Efficacy of tramadol for postoperative pain management in dogs: systematic review and meta-analysis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 48(3), 283–296.
- Ferran Aude. (2014). Opioïdes. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).
- Fletcher D. (2011). Farmacología de los opioides. , 37(2), 0–24.
- Florent, Venier. (2019). Évaluation des pratiques professionnelles anesthésiques au bloc opératoire d'Antibes suite à la mise en place de protocole d'anesthésie sans morphinique.
- Forget, Patrice (2018). Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*
- Franks N. P. (2006). Molecular targets underlying general anaesthesia. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), 72–81.
- Geddes et al., (2019). Opioid-free anaesthesia (OFA) in a springer spaniel sustaining a lateral humeral condylar fracture undergoing surgical repair. *Veterinary Record Case Reports*, 7(1)
- Gómez de Segura et al., (2009) Opioid tolerance blunts the reduction in the sevoflurane minimum alveolar concentration produced by remifentanil in the rat. *Anesthesiology*, 110.
- Hajj A. (2012). Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'université de Paris Descartes et de Saint-Joseph du Liban.
- Hao et al., (2020). The Effects of General Anesthetics on Synaptic Transmission. *Current neuropharmacology*, 18(10), 936–965.
- Harkouk, H.; Fletcher, D.; Beloeil, H. (2019). Opioid free anaesthesia: myth or reality?. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*
- Hayashida et al., (2003) Detection of acute tolerance to the analgesic and nonanalgesic effects of remifentanil infusion in a rabbit model. *Anesth Analg* 97, 1347-1352.
- Jedlicka et al., (2021). Inhalationsanästhetika. *Der Anaesthetist*, 70(4), 343–355.

- Just, Johannes et al. "Dependence on Prescription Opioids." *Deutsches Arzteblatt international* vol. 113,13 (2016): 213-20.
- Khan et al. (2012). Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 42(2)
- Kongara, K. (2017). Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(2), 195–204.
- Lee et al., (2021). d,l-Methadone causes leukemic cell apoptosis via an OPRM1-triggered increase in IP3R-mediated ER Ca<sup>2+</sup> release and decrease in Ca<sup>2+</sup> efflux, elevating [Ca<sup>2+</sup>]i. *Scientific Reports*, 11(1).
- Leitner H. (2019). Opioidfreie Anästhesie – Pro und Contra. *Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)*.
- Lisowska B et al. (2020). Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J Inflamm Res*. 2020 Nov 5;13:859-869
- Martínez-Albiñana et al., (2021). Manejo sin opioides mediante analgesia epidural del dolor perioperatorio en una colecistectomía en un perro. *Clin Vet Peq Anim* 2021, 41 (2): 93-99
- Mayhew, D., Mendonca, V., & Murthy, B. (2019). A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3), 373–379.
- McDonald J, Lambert DG. (2014). Opioid receptors. *British Journal of Anaesthesia*.
- Nassif et al., (2019). Evolving the Management of Acute Perioperative Pain Towards Opioid Free Protocols: A Narrative Review. *Current Medical Research and Opinion*, 1–1.
- Nguyen A. (2018). Pharmacologie des opioïdes. Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Centre affilié de l'Université de Montréal
- Niesters et al., (2014). Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British journal of clinical pharmacology*, 77(2), 357–367.
- Nora Romero et al., (2001) Una nueva droga alfa2: la dexmedetomidina. *Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación (FAAAAR)*

- O'Donnell et al., (2017). Trends in Deaths Involving Heroin and Synthetic Opioids Excluding Methadone, and Law Enforcement Drug Product Reports, by Census Region - United States, 2006-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 66(34), 897–903.
- Paddleford, R. R., & Harvey, R. C. (1999). Alpha 2 agonists and antagonists. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 29(3), 737–745.
- Papich, Mark G. (2016). Alfaxalone. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*, 17–18
- Pascoe, P. J. (2000). Opioid Analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 757–772
- Pestieau et al., (2011). High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*, 58(6), 540–550.
- Prouillac, C. (2019). Anesthésie. Pharmacologie. Les analgésiques centraux [Apuntes]. 3er Curso Grado en Veterinaria 2019-2020. École nationale vétérinaire de Lyon (ENVL)
- Rangel et al., (2021). Hemodynamic effects of incremental doses of acepromazine in isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 48(2), 167–173.
- Ruíz-López et al., (2019). Determination of acute tolerance and hyperalgesia to remifentanil constant rate infusion in dogs undergoing sevoflurane anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.
- Saulle et al., (2017). Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4)
- Schären et al., (2020). Anästhesie bei adipösen Patienten. *Berner Bildungszentrum Pflege Nachdiplomstudium HF Anästhesiepflege Studiengang*.
- Short et al., (1999). Propofol anesthesia. *Vet Clin Small Anim Pract*. May;29(3):747-78.
- Silverman S. (2009). Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*;12:679–84.
- Soto G, et al. (2018). Perfusion de lidocaína intravenosa. *Revista Española Anestesiología y Reanimación*

- Simon, B. T., & Steagall, P. V. (2016). The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(4), 315–326
- Simonds, WF. (1988). The Molecular Basis of Opioid Receptor Function. *Endocrine Reviews*, 9(2), 200–212.
- Szatkowska-Wandas et al., (2014). Analytical methods for determination of benzodiazepines. A short review. *Central European Journal of Chemistry*.
- Trescot et al., (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2 Suppl), S133–S153.
- Tripathy et al., (2018). Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery. A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*; 35:475-80
- Warne et al., (2015). A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 203(2), 141–148.
- White et al., (2017). Opioidfree anaesthesia in three dogs. *Open Veterinary Journal*, 7(2), 104
- Yi et al., (2015). Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Medicine*, 16(suppl 1), S32–S36.
- Yoshimura et al., (1993). Physical dependence on morphine induced in dogs via the use of miniosmotic pumps. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 30(2), 85–95.
- Zannin et al., (2020). Opioid-free total intravenous anaesthesia with bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block for perioperative pain control in a dog undergoing dorsal hemilaminectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*
- Ziemann-Gimmel et al., (2014). Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces PONV in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*, 112(5), 906–911

## 9) ANEXOS

### 9.1) Anexo I – Cuestionario sobre el conocimiento de la OFA

#### Opioid-free anaesthesia knowledge

Hello! In order to carry out a study on the interest of using opioid-free protocols in veterinary anaesthesia, I need you to briefly answer the following questions to compare how much is known about this topic in the different sectors of health sciences and among the general population. It won't last more than two minutes!!!!

Please, If you have any questions, do not hesitate to contact: 766711@unizar.es

Thanks in advance!!!

**Mail address .....**

**Gender**

Male       Female       Another

**Age**

1. 18 – 30 years old
2. 31 – 40 years old
3. 41 – 60 years old
4. More than 60 years old

**Where do you come from ?**

France     Spain     Belgium     Italy     Germany     England     Australia  
 Canada     United States of America     Another country in Europe     Asia

**Are you a student or a worker?**

Student     Worker

**Do you work or study in any of these sectors: veterinary medicine, human medicine, nursing or pharmaceuticals?**   Yes       No

**If the previous answer is yes, in which of them?**

Veterinary medicine     Human medicine     Dentistry     Nursing     Pharmaceuticals

**Have you ever heard of opioid-free anaesthetic protocols?**

Yes       No

**OFA Knowledge in health sciences**

All these questions are only for students and professionals of health sciences. Please, do not answer them if you don't belong to this field.

**Has your university of origin taught you about the potential interest of the opioid-free anaesthesia?**

Yes       No

**Have any of your profession colleagues ever talked to you about this topic?**

Yes       No

**Do you think pain can be properly managed without opioids?**

- Yes       No       Maybe

**Why do you think a professional might want to avoid using opioids?**

- They are expensive  
 They may promote tumor metastasis  
 They are ineffective in most patients  
 There are new powerful drugs to manage pain

Este formulario ha sido realizado desde la plataforma Google Forms, estando disponible en este enlace : <https://forms.gle/P9CbKCot6QtP8C5u6>

**9.2) Anexo II - Resultados de la encuesta sobre el conocimiento de la OFA**

Abreviaturas

G = Género H= Hombre M=Mujer O=Otro

E = Edad 1 = 18 – 30 años 2 = 31 – 40 años 3=41 – 60 años 4= Más de 60 años

P = País Fr= Francia Esp = España EL = Estatus Laboral Est = Estudiante Trab= Trabajador

D =Disciplina MH = Medicina Humana MV = Medicina Veterinaria F= Farmacia E = Enfermería

CO= Conocimiento OFA PMU = Por medio de Universidad PMP = Por medio de profesionales

PCDSO = Posible controlar el dolor sin opioides Quiz = Quizás

PREG = Pregunta Cor = Correcto Inc = Incorrecto

<u>G</u>	<u>E</u>	<u>P</u>	<u>EL</u>	<u>D</u>	<u>CO</u>	<u>PMU</u>	<u>PMP</u>	<u>PCDSO</u>	<u>PREG.</u>
M	1	Fr	Est	MV	Sí	Sí	No	Sí	Cor
M	3	Esp	Est	MV	Sí	Sí	Sí	Quiz	Inc
H	1	Esp	Est	MV	Sí	No	Sí	No	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	No	Sí	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc
M	1	Esp	Est	MV	Sí	Sí	No	Quiz	Inc
M	1	Esp	Est	MV	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Esp	Est	MV	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MV	No	No	Sí	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	Sí	No	Quiz	Cor
M	1	Esp	Est	MV	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	No	No	No	Inc

M	1	Esp	Est	MV	Sí	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MV	No	No	No	No	Inc
M	1	Esp	Trab	E	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Esp	Trab	E	Sí	No	No	Quiz	Inc
H	1	Esp	Trab	E	No	Sí	No	Sí	Inc
M	1	Esp	Est	E	No	No	No	Quiz	Cor
M	1	Esp	Est	E	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Esp	Est	E	Sí	Sí	No	No	Inc
M	1	Esp	Trab	E	Sí	Sí	Sí	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	No	No	Quiz	Cor
H	1	Esp	Trab	E	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Esp	Trab	E	No	No	No	Quiz	Inc
H	1	Esp	Est	MV	Sí	No	Sí	Quiz	Inc
M	1	It	Est	MV	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	No	Sí	Sí	Inc
H	1	Esp	Trab	E	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc
H	1	Esp	Est	E	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Esp	Est	MV	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc
M	1	Esp	Trab	E	No	No	No	Sí	Inc
H	1	Esp	Trab	E	Sí	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	E	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Trab	MV	Sí	Sí	Sí	No	Inc
M	1	Esp	Est	E	No	Sí	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Trab	E	Sí	No	Sí	Quiz	Inc
H	1	Esp	Est	MV	No	No	Sí	Quiz	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Cor
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	No	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Cor
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	No	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	Sí	No	Sí	Cor
O	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
H	1	Asia	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	Sí	Sí	Sí	Quiz	Inc
H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc

H	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	Sí	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Sí	Inc
H	1	Fr	Est	MH	Sí	No	Sí	Sí	Inc
M	1	Fr	Est	MH	No	No	No	Quiz	Inc
H	1	Fr	Est	MH	Sí	Sí	Sí	Sí	Cor
M	1	Fr	Est	MV	Sí	No	No	Quiz	Inc
M	1	Fr	Est	MV	No	No	No	No	Inc
M	1	Fr	Est	MV	Sí	Sí	Sí	Sí	Inc

Estudiantes de veterinaria de Unizar    Estudiantes de veterinaria de Alfort

### **9.3) Anexo III – Autorización para el uso de datos de animales anestesiados en la EnvA**

**Authorisation d'use de données des animaux anesthésiés à l'EnvA (Authorization of anesthetized animals data use at the Alfort National School of Veterinary Medicine )**

Entre (between)

M./Mme. (Mr. / Ms.) .....  
 Prénom (Name) .....  
 Nom de famille (Surname) .....  
 Né(e) le (born the) .....  
 à (in) .....  
 Travaillant en (working in) .....

Et (and)

M./Mme. (Mr. / Ms.) .....  
 Prénom (Name) .....  
 Nom de famille (Surname) .....  
 Né(e) le (born the) .....  
 à (in) .....  
 Travaillant en (working in) .....

Dans le cadre de la réalisation du travail de fin d'études *Anesthésie libre d'opioïdes* par l'étudiant de l'Université de Saragosse GRACIA LÓPEZ Emilio et tutorisé par le professeur ARAMAYONA ALONSO José. L'exploitation des données sur les anesthésies réalisées à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, c'est autorisée afin de pouvoir étudier le potentiel intérêt de l'anesthésie libre d'opioïdes. Ce droit est accordé sous condition de respecter la confidentialité des propriétaires en préservant son anonymat.

*As part of the development of the final degree work Opioid-free anesthesia by the student of the University of Zaragoza GRACIA LÓPEZ Emilio and tutored by the Professor ARAMAYONA ALONSO José. The exploitation of data on anesthesia performed at the National Veterinary School of Alfort is authorized in order to be able to study the potential interest of opioid-free anesthesia (OFA). This right is granted on the condition of respecting the confidentiality of the owners by preserving their anonymity.*

Fait à (Done in) ..... le (at the) .....

Étudiant en médecine vétérinaire  
*(Veterinary medicine student)*  
 M. GRACIA LÓPEZ Emilio

Responsable du service d'Anesthésie  
*(Head of the Anaesthesia Department)*  
 M. VERWAERDE Patrick

#### 9.4) Anexo IV – Monitorización de la anestesia durante la realización de la TPLO izquierda

| Heure | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | 125 | 130 | 135 | 140 | 145 | 150 | 155 | 160 | 165 | 170 | 175 | 180 | 185 | 190 | 195 | 200 | 205 | 210 | 215 | 220 | 225 | 230 | 235 | 240 | 245 | 250 | 255 | 260 | 265 | 270 | 275 | 280 | 285 | 290 | 295 | 300 | 305 | 310 | 315 | 320 | 325 | 330 | 335 | 340 | 345 | 350 | 355 | 360 | 365 | 370 | 375 | 380 | 385 | 390 | 395 | 400 | 405 | 410 | 415 | 420 | 425 | 430 | 435 | 440 | 445 | 450 | 455 | 460 | 465 | 470 | 475 | 480 | 485 | 490 | 495 | 500 | 505 | 510 | 515 | 520 | 525 | 530 | 535 | 540 | 545 | 550 | 555 | 560 | 565 | 570 | 575 | 580 | 585 | 590 | 595 | 600 | 605 | 610 | 615 | 620 | 625 | 630 | 635 | 640 | 645 | 650 | 655 | 660 | 665 | 670 | 675 | 680 | 685 | 690 | 695 | 700 | 705 | 710 | 715 | 720 | 725 | 730 | 735 | 740 | 745 | 750 | 755 | 760 | 765 | 770 | 775 | 780 | 785 | 790 | 795 | 800 | 805 | 810 | 815 | 820 | 825 | 830 | 835 | 840 | 845 | 850 | 855 | 860 | 865 | 870 | 875 | 880 | 885 | 890 | 895 | 900 | 905 | 910 | 915 | 920 | 925 | 930 | 935 | 940 | 945 | 950 | 955 | 960 | 965 | 970 | 975 | 980 | 985 | 990 | 995 | 1000 | 1005 | 1010 | 1015 | 1020 | 1025 | 1030 | 1035 | 1040 | 1045 | 1050 | 1055 | 1060 | 1065 | 1070 | 1075 | 1080 | 1085 | 1090 | 1095 | 1100 | 1105 | 1110 | 1115 | 1120 | 1125 | 1130 | 1135 | 1140 | 1145 | 1150 | 1155 | 1160 | 1165 | 1170 | 1175 | 1180 | 1185 | 1190 | 1195 | 1200 | 1205 | 1210 | 1215 | 1220 | 1225 | 1230 | 1235 | 1240 | 1245 | 1250 | 1255 | 1260 | 1265 | 1270 | 1275 | 1280 | 1285 | 1290 | 1295 | 1300 | 1305 | 1310 | 1315 | 1320 | 1325 | 1330 | 1335 | 1340 | 1345 | 1350 | 1355 | 1360 | 1365 | 1370 | 1375 | 1380 | 1385 | 1390 | 1395 | 1400 | 1405 | 1410 | 1415 | 1420 | 1425 | 1430 | 1435 | 1440 | 1445 | 1450 | 1455 | 1460 | 1465 | 1470 | 1475 | 1480 | 1485 | 1490 | 1495 | 1500 | 1505 | 1510 | 1515 | 1520 | 1525 | 1530 | 1535 | 1540 | 1545 | 1550 | 1555 | 1560 | 1565 | 1570 | 1575 | 1580 | 1585 | 1590 | 1595 | 1600 | 1605 | 1610 | 1615 | 1620 | 1625 | 1630 | 1635 | 1640 | 1645 | 1650 | 1655 | 1660 | 1665 | 1670 | 1675 | 1680 | 1685 | 1690 | 1695 | 1700 | 1705 | 1710 | 1715 | 1720 | 1725 | 1730 | 1735 | 1740 | 1745 | 1750 | 1755 | 1760 | 1765 | 1770 | 1775 | 1780 | 1785 | 1790 | 1795 | 1800 | 1805 | 1810 | 1815 | 1820 | 1825 | 1830 | 1835 | 1840 | 1845 | 1850 | 1855 | 1860 | 1865 | 1870 | 1875 | 1880 | 1885 | 1890 | 1895 | 1900 | 1905 | 1910 | 1915 | 1920 | 1925 | 1930 | 1935 | 1940 | 1945 | 1950 | 1955 | 1960 | 1965 | 1970 | 1975 | 1980 | 1985 | 1990 | 1995 | 2000 | 2005 | 2010 | 2015 | 2020 | 2025 | 2030 | 2035 | 2040 | 2045 | 2050 | 2055 | 2060 | 2065 | 2070 | 2075 | 2080 | 2085 | 2090 | 2095 | 2100 | 2105 | 2110 | 2115 | 2120 | 2125 | 2130 | 2135 | 2140 | 2145 | 2150 | 2155 | 2160 | 2165 | 2170 | 2175 | 2180 | 2185 | 2190 | 2195 | 2200 | 2205 | 2210 | 2215 | 2220 | 2225 | 2230 | 2235 | 2240 | 2245 | 2250 | 2255 | 2260 | 2265 | 2270 | 2275 | 2280 | 2285 | 2290 | 2295 | 2300 | 2305 | 2310 | 2315 | 2320 | 2325 | 2330 | 2335 | 2340 | 2345 | 2350 | 2355 | 2360 | 2365 | 2370 | 2375 | 2380 | 2385 | 2390 | 2395 | 2400 | 2405 | 2410 | 2415 | 2420 | 2425 | 2430 | 2435 | 2440 | 2445 | 2450 | 2455 | 2460 | 2465 | 2470 | 2475 | 2480 | 2485 | 2490 | 2495 | 2500 | 2505 | 2510 | 2515 | 2520 | 2525 | 2530 | 2535 | 2540 | 2545 | 2550 | 2555 | 2560 | 2565 | 2570 | 2575 | 2580 | 2585 | 2590 | 2595 | 2600 | 2605 | 2610 | 2615 | 2620 | 2625 | 2630 | 2635 | 2640 | 2645 | 2650 | 2655 | 2660 | 2665 | 2670 | 2675 | 2680 | 2685 | 2690 | 2695 | 2700 | 2705 | 2710 | 2715 | 2720 | 2725 | 2730 | 2735 | 2740 | 2745 | 2750 | 2755 | 2760 | 2765 | 2770 | 2775 | 2780 | 2785 | 2790 | 2795 | 2800 | 2805 | 2810 | 2815 | 2820 | 2825 | 2830 | 2835 | 2840 | 2845 | 2850 | 2855 | 2860 | 2865 | 2870 | 2875 | 2880 | 2885 | 2890 | 2895 | 2900 | 2905 | 2910 | 2915 | 2920 | 2925 | 2930 | 2935 | 2940 | 2945 | 2950 | 2955 | 2960 | 2965 | 2970 | 2975 | 2980 | 2985 | 2990 | 2995 | 3000 | 3005 | 3010 | 3015 | 3020 | 3025 | 3030 | 3035 | 3040 | 3045 | 3050 | 3055 | 3060 | 3065 | 3070 | 3075 | 3080 | 3085 | 3090 | 3095 | 3100 | 3105 | 3110 | 3115 | 3120 | 3125 | 3130 | 3135 | 3140 | 3145 | 3150 | 3155 | 3160 | 3165 | 3170 | 3175 | 3180 | 3185 | 3190 | 3195 | 3200 | 3205 | 3210 | 3215 | 3220 | 3225 | 3230 | 3235 | 3240 | 3245 | 3250 | 3255 | 3260 | 3265 | 3270 | 3275 | 3280 | 3285 | 3290 | 3295 | 3300 | 3305 | 3310 | 3315 | 3320 | 3325 | 3330 | 3335 | 3340 | 3345 | 3350 | 3355 | 3360 | 3365 | 3370 | 3375 | 3380 | 3385 | 3390 | 3395 | 3400 | 3405 | 3410 | 3415 | 3420 | 3425 | 3430 | 3435 | 3440 | 3445 | 3450 | 3455 | 3460 | 3465 | 3470 | 3475 | 3480 | 3485 | 3490 | 3495 | 3500 | 3505 | 3510 | 3515 | 3520 | 3525 | 3530 | 3535 | 3540 | 3545 | 3550 | 3555 | 3560 | 3565 | 3570 | 3575 | 3580 | 3585 | 3590 | 3595 | 3600 | 3605 | 3610 | 3615 | 3620 | 3625 | 3630 | 3635 | 3640 | 3645 | 3650 | 3655 | 3660 | 3665 | 3670 | 3675 | 3680 | 3685 | 3690 | 3695 | 3700 | 3705 | 3710 | 3715 | 3720 | 3725 | 3730 | 3735 | 3740 | 3745 | 3750 | 3755 | 3760 | 3765 | 3770 | 3775 | 3780 | 3785 | 3790 | 3795 | 3800 | 3805 | 3810 | 3815 | 3820 | 3825 | 3830 | 3835 | 3840 | 3845 | 3850 | 3855 | 3860 | 3865 | 3870 | 3875 | 3880 | 3885 | 3890 | 3895 | 3900 | 3905 | 3910 | 3915 | 3920 | 3925 | 3930 | 3935 | 3940 | 3945 | 3950 | 3955 | 3960 | 3965 | 3970 | 3975 | 3980 | 3985 | 3990 | 3995 | 4000 | 4005 | 4010 | 4015 | 4020 | 4025 | 4030 | 4035 | 4040 | 4045 | 4050 | 4055 | 4060 | 4065 | 4070 | 4075 | 4080 | 4085 | 4090 | 4095 | 4100 | 4105 | 4110 | 4115 | 4120 | 4125 | 4130 | 4135 | 4140 | 4145 | 4150 | 4155 | 4160 | 4165 | 4170 | 4175 | 4180 | 4185 | 4190 | 4195 | 4200 | 4205 | 4210 | 4215 | 4220 | 4225 | 4230 | 4235 | 4240 | 4245 | 4250 | 4255 | 4260 | 4265 | 4270 | 4275 | 4280 | 4285 | 4290 | 4295 | 4300 | 4305 | 4310 | 4315 | 4320 | 4325 | 4330 | 4335 | 4340 | 4345 | 4350 | 4355 | 4360 | 4365 | 4370 | 4375 | 4380 | 4385 | 4390 | 4395 | 4400 | 4405 | 4410 | 4415 | 4420 | 4425 | 4430 | 4435 | 4440 | 4445 | 4450 | 4455 | 4460 | 4465 | 4470 | 4475 | 4480 | 4485 | 4490 | 4495 | 4500 | 4505 | 4510 | 4515 | 4520 | 4525 | 4530 | 4535 | 4540 | 4545 | 4550 | 4555 | 4560 | 4565 | 4570 | 4575 | 4580 | 4585 | 4590 | 4595 | 4600 | 4605 | 4610 | 4615 | 4620 | 4625 | 4630 | 4635 | 4640 | 4645 | 4650 | 4655 | 4660 | 4665 | 4670 | 4675 | 4680 | 4685 | 4690 | 4695 | 4700 | 4705 | 4710 | 4715 | 4720 | 4725 | 4730 | 4735 | 4740 | 4745 | 4750 | 4755 | 4760 | 4765 | 4770 | 4775 | 4780 | 4785 | 4790 | 4795 | 4800 | 4805 | 4810 | 4815 | 4820 | 4825 | 4830 | 4835 | 4840 | 4845 | 4850 | 4855 | 4860 | 4865 | 4870 | 4875 | 4880 | 4885 | 4890 | 4895 | 4900 | 4905 | 4910 | 4915 | 4920 | 4925 | 4930 | 4935 | 4940 | 4945 | 4950 | 4955 | 4960 | 4965 | 4970 | 4975 | 4980 | 4985 | 4990 | 4995 | 5000 | 5005 | 5010 | 5015 | 5020 | 5025 | 5030 | 5035 | 5040 | 5045 | 5050 | 5055 | 5060 | 5065 | 5070 | 5075 | 5080 | 5085 | 5090 | 5095 | 5100 | 5105 | 5110 | 5115 | 5120 | 5125 | 5130 | 5135 | 5140 | 5145 | 5150 | 5155 | 5160 | 5165 | 5170 | 5175 | 5180 | 5185 | 5190 | 5195 | 5200 | 5205 | 5210 | 5215 | 5220 | 5225 | 5230 | 5235 | 5240 | 5245 | 5250 | 5255 | 5260 | 5265 | 5270 | 5275 | 5280 | 5285 | 5290 | 5295 | 5300 | 5305 | 5310 | 5315 | 5320 | 5325 | 5330 | 5335 | 5340 | 5345 | 5350 | 5355 | 5360 | 5365 | 5370 | 5375 | 5380 | 5385 | 5390 | 5395 | 5400 | 5405 | 5410 | 5415 | 5420 | 5425 | 5430 | 5435 | 5440 | 5445 | 5450 | 5455 | 5460 | 5465 | 5470 | 5475 | 5480 | 5485 | 5490 | 5495 | 5500 | 5505 | 5510 | 5515 | 5520 | 5525 | 5530 | 5535 | 5540 | 5545 | 5550 | 5555 | 5560 | 5565 | 5570 | 5575 | 5580 | 5585 | 5590 | 5595 | 5600 | 5605 | 5610 | 5615 | 5620 | 5625 | 5630 | 5635 | 5640 | 5645 | 5650 | 5655 | 5660 | 5665 | 5670 | 5675 | 5680 | 5685 | 5690 | 5695 | 5700 | 5705 | 5710 | 5715 | 5720 | 5725 | 5730 | 5735 | 5740 | 5745 | 5750 | 5755 | 5760 | 5765 | 5770 | 5775 | 5780 | 5785 | 5790 | 5795 | 5800 | 5805 | 5810 | 5815 | 5820 | 5825 | 5830 | 5835 | 5840 | 5845 | 5850 | 5855 | 5860 | 5865 | 5870 | 5875 | 5880 | 5885 | 5890 | 5895 | 5900 | 5905 | 5910 | 5915 | 5920 | 5925 | 5930 | 5935 | 5940 | 5945 | 5950 | 5955 | 5960 | 5965 | 5970 | 5975 | 5980 | 5985 | 5990 | 5995 | 6000 | 6005 | 6010 | 6015 | 6020 | 6025 | 6030 | 6035 | 6040 | 6045 | 6050 | 6055 | 6060 | 6065 | 6070 | 6075 | 6080 | 6085 | 6090 | 6095 | 6100 | 6105 | 6110 | 6115 | 6120 | 6125 | 6130 | 6135 | 6140 | 6145 | 6150 | 6155 | 6160 | 6165 | 6170 | 6175 | 6180 | 6185 | 6190 | 6195 | 6200 | 6205 | 6210 | 6215 | 6220 | 6225 | 6230 | 6235 | 6240 | 6245 | 6250 | 6255 | 6260 | 6265 | 6270 | 6275 |
<th
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

## 9.5) Anexo V – Monitorización de la anestesia durante la realización de la TPLO derecha