



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo de Fin de Grado

Veterinaria

Estudio comparativo del uso de alfaxalona y de la combinación alfaxalona-ketamina en la inducción anestésica en perros sanos

Comparative study of the use of alfaxalone and alfaxalone-ketamine admixture for induction of anaesthesia in healthy dogs

Autor/es

Amaia Miren Bein Añorga

Director/es

Cristina Bonastre Ráfales y Amaya de Torre Martínez

Facultad de Veterinaria

2016



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1. La inducción anestésica.....	4
3.2. Alfaxalona como inductor.....	5
3.2.1. Historia.....	5
3.2.2. Mecanismo de acción.....	5
3.2.3. Características farmacológicas.....	7
3.3. Ketamina.....	8
3.4. Combinaciones farmacológicas en la inducción.....	9
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	11
5. METODOLOGÍA.....	12
5.1. Diseño del estudio y población animal.....	12
5.2. Protocolo anestésico.....	12
5.3. Metodología estadística.....	14
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSIÓN.....	20
8. CONCLUSIONES.....	23
9. CONCLUSIONS.....	24
10. VALORACIÓN PERSONAL.....	25
11. BIBLIOGRAFÍA.....	26
12. ANEXOS.....	29

1. RESUMEN

La inducción anestésica es una fase en la que, tras la administración de un agente anestésico, se produce la inconsciencia del animal y la pérdida de los reflejos protectores, permitiendo todo ello la intubación del paciente y el mantenimiento anestésico.

El objetivo principal de este trabajo fue comparar la calidad de la inducción anestésica en perros sanos usando alfaxalona o la combinación alfaxalona-ketamina.

El estudio fue prospectivo, ciego y randomizado. Se incluyeron en el estudio 28 perros sanos, clasificados como ASA I-II y que fueran a ser sometidos a una anestesia general en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. Tras una premedicación con dexmedetomidina y metadona intramuscular se administró, en función del grupo de estudio, alfaxalona o alfaxalona/ketamina intravenosa a dosis-efecto hasta la pérdida total de reflejos y por tanto hasta que la intubación endotraqueal fuera posible. Antes y después de la inducción se registraron distintos parámetros clínicos tales como: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, reflejos y posición del globo ocular. Además se valoró la calidad de la intubación, y se registraron las necesidades de agente inductor y el tiempo transcurrido hasta la primera respiración. Al acabar la intervención, también se valoró la calidad del despertar del paciente o si fue necesario volver a sedarlo en la recuperación anestésica.

Los resultados del estudio fueron los siguientes: la dosis de alfaxalona administrada en cada grupo fue menor con la administración de la combinación alfaxalona-ketamina ($0,7 \pm 0,072$ mg/kg) que con la alfaxalona sola ($1 \pm 0,097$ mg/kg) ($p=0,017$). La proporción acumulada de individuos que respiraron por primera vez en el mismo periodo de tiempo fue mayor con el grupo 1 de alfaxalona ($p=0,006$), pero el tiempo hasta la primera respiración fue más largo en el grupo de alfaxalona-ketamina ($p=0,003$). Los efectos en los valores postinducción de frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria fueron muy similares en ambos grupos, mientras que el uso de alfaxalona fue asociado a un ligero aumento de la presión arterial postinducción (de $134,8 \pm 4,618$ mmHg a $136,6 \pm 5,083$ mmHg) ($p=0,029$) y el uso de alfaxalona-ketamina a una disminución de ésta (de $134,600 \pm 8,231$ mmHg a $126,46 \pm 6,611$ mmHg) ($p=0,844$). Como conclusión final, parece ser que la combinación de alfaxalona-ketamina consigue reducir la dosis total de alfaxalona respecto al uso de alfaxalona sola para inducción en perros sanos, aunque la depresión respiratoria que produce esta mezcla es mayor.

2

Palabras clave: perros, inducción anestésica, ketamina, alfaxalona.

“Estudio comparativo del uso de alfaxalona y de la combinación alfaxalona – ketamina en la inducción anestésica en perros sanos” | Amaia Bein



2. ABSTRACT

Anaesthesia induction is a phase in which, following administration of an anaesthetic agent, the animal unconsciousness and loss of protective reflexes occurs, allowing endotracheal intubation and anaesthetic maintenance.

The main objective of this work was to compare the quality of anaesthetic induction in healthy dogs using alfaxalone or alfaxalone-ketamine combination.

The study was prospective, randomized and blind. Twenty eight dogs, classified as ASA I-II, which were to be subjected to general anaesthesia in the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza, were included in the study. After intramuscular dexmedetomidine and methadone premedication, either alfaxalone or alfaxalone/ketamine was administered intravenously until the total loss of reflexes and therefore endotracheal intubation was possible. Blood pressure, heart rate, respiratory rate, reflexes and position of the eyeball were registered before and after induction. Furthermore, the quality of intubation was assessed and the need of inducing agent was recorded as well as the time until the first breath. At the end of the intervention, the quality of the patient awakening was registered or whether it was necessary to sedate it in the anaesthetic recovery.

The study results were the following: alfaxalone dose administered in each group was lower when it was administered the combination of alfaxalone- ketamine (0.7 ± 0.072 mg/kg) than alfaxalone alone (1 ± 0.097 mg/kg) ($p = 0.017$). The cumulative proportion of individuals who breathed for the first time in the same time period was higher in group 1 with alfaxalone ($p = 0.006$), but the time to first breath was longer in alfaxalone- ketamine group ($p = 0.003$). Post-induction effects on heart rate and respiratory rate values were similar in both groups, while the alfaxalone use was associated with a slight increase in blood pressure post induction ($134.8 \pm 4,618 \pm 5,083$ mmHg to 136.6 mmHg) ($p = 0.029$) and the use of alfaxalone- ketamine a reduced of blood pressure (134.600 ± 8.231 mmHg of 126.46 ± 6.611 to mmHg) ($p = 0.844$). As a final conclusion, it appears that the combination of alfaxalone- ketamine reduce the total dose of alfaxalone regarding the use of alfaxalone alone for induction in healthy dogs, but respiratory depression produced by this mixture is greater.



3. INTRODUCCIÓN

La anestesia general se define como un estado de inconsciencia, es decir, de depresión de la corteza cerebral, causado por fármacos y que se caracteriza por ser controlable y reversible y en el que el animal no responde a estímulos (Rioja García, 2013).

La anestesia general quirúrgica, es un estado de anestesia general que implica tres componentes necesarios, también conocidos como “tríada anestésica”: inconsciencia, relajación muscular y analgesia (Fig. 1).

En la actualidad no existe ningún fármaco que consiga un estado de anestesia quirúrgico adecuado por sí solo, por lo que se deben utilizar combinaciones de éstos. A este concepto se le denomina anestesia equilibrada (Rioja García, 2013).

Los procedimientos anestésicos se dividen tradicionalmente en una secuencia de cuatro fases: premedicación, inducción, mantenimiento y recuperación (Salazar Nussio, 2013).

Una de las fases más importantes de la anestesia general es la inducción, que es determinante para conseguir un plano anestésico adecuado que haga posible llevar a cabo la intervención quirúrgica.

3.1. La inducción anestésica

La inducción anestésica es la fase en la que, tras la administración de un agente anestésico, se produce la inconsciencia del animal y la pérdida de los reflejos protectores, permitiendo todo ello la intubación del paciente y el mantenimiento anestésico.

En la mayoría de los casos se usan agentes inyectables que se administran vía intravenosa, aunque también es posible realizar una inducción vía intramuscular o inhalatoria (Martínez Fernández, 2013).



Figura 1. Componentes de la tríada anestésica necesarios para una anestesia quirúrgica.

Los fármacos más frecuentemente usados hoy en día en veterinaria para llevar a cabo la inducción son el propofol y la alfaxalona. Tanto uno como otro proporcionan una inducción anestésica suave y una recuperación tranquila (Chiu et al., 2016).

3.2. Alfaxalona como inductor

3.2.1. Historia:

La alfaxalona es un esteroide sintético neuroactivo, análogo de la progesterona, cuyas propiedades anestésicas son el resultado de sus efectos sobre el receptor GABA_A en el sistema nervioso central, convirtiendo a estos receptores más sensibles a la inhibición del neurotransmisor GABA (Rezende, 2015).

Ya en 1941 se pudo demostrar que algunos esteroides podían producir anestesia, pudiendo desarrollar así la alfaxalona (3α-hydroxy, 5α-pregnane-11, 20 dione); pero no fue hasta 1971 cuando fue utilizada como droga anestésica en combinación con otro neuroesteroide llamado alfadalona, comercializándose tanto para medicina humana (Althesin®, GlaxoSmithKline, UK), como en veterinaria (Saffan®, GSK, UK). Ambos compuestos usaban como diluyente un surfactante con aceite de castor llamado Cremophor EL, que como se demostró posteriormente provocaba una liberación de histamina que producía reacciones anafilácticas tanto en humanos como en animales. Es por ello que en 1984 se decidió eliminarla del mercado.

Años más tarde se comenzó a comercializar una nueva alfaxalona usando como diluyente una ciclodexrina, hasta que en 2001 se consiguió la formulación actual para uso veterinario (1% w/v de alfaxalona diluida con 2-hydroxypropyl-β-ciclodexrina) (Conde, 2016; Rezende, 2015).

3.2.2. Mecanismo de acción:

La alfaxalona produce una modulación alostérica positiva en el receptor GABA_A, un canal de iones de cloro que está situado en las membranas de las neuronas del sistema nervioso central (Conde, 2016). La modulación alostérica consiste, básicamente en un modo de regulación de las enzimas por el que la unión de una molécula en una ubicación (sitio alostérico) modifica las condiciones de unión de otra molécula, en otra ubicación: sitio catalítico (Monod et al., 1965).

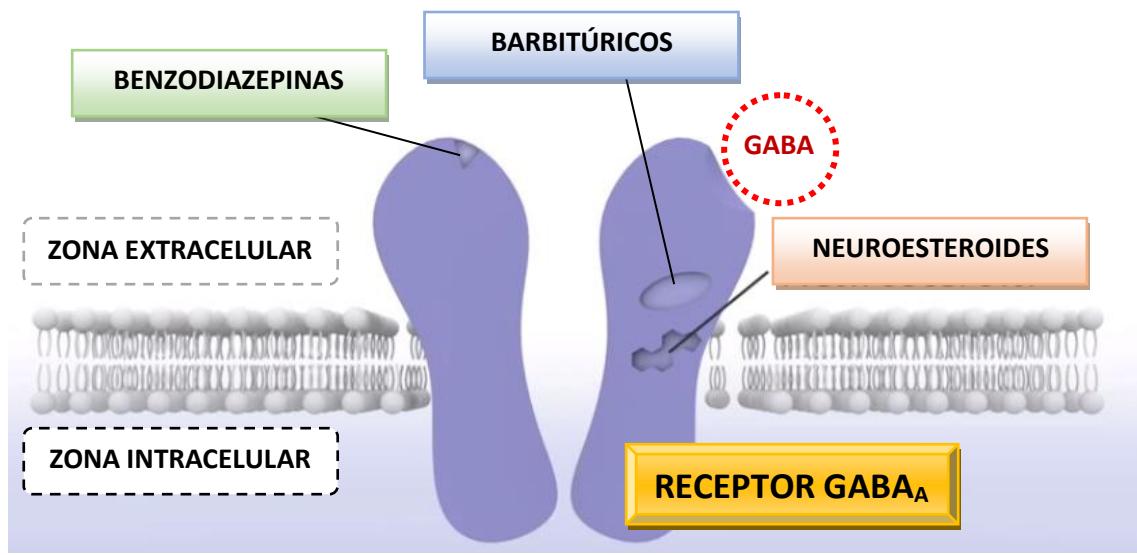


Figura 2: El receptor GABA_A tiene, además del sitio de unión del neurotransmisor GABA, otras zonas de unión específicas para cada sustancia. (Jurox (UK). Afaxan®. Recuperado de <http://www.alfaxan.co.uk>)

La alfaxalona se une a la localización específica de neuroesteroideos del receptor (Fig. 3), y al unirse potencia los efectos del neurotransmisor GABA, favoreciendo el movimiento del cloro dentro de la neurona. Esto provoca una hiperpolarización de su membrana (Fig. 4) que inhibe el potencial de propagación del impulso eléctrico, produciendo el efecto de sedación, anestesia y relajación muscular (Conde, 2016).

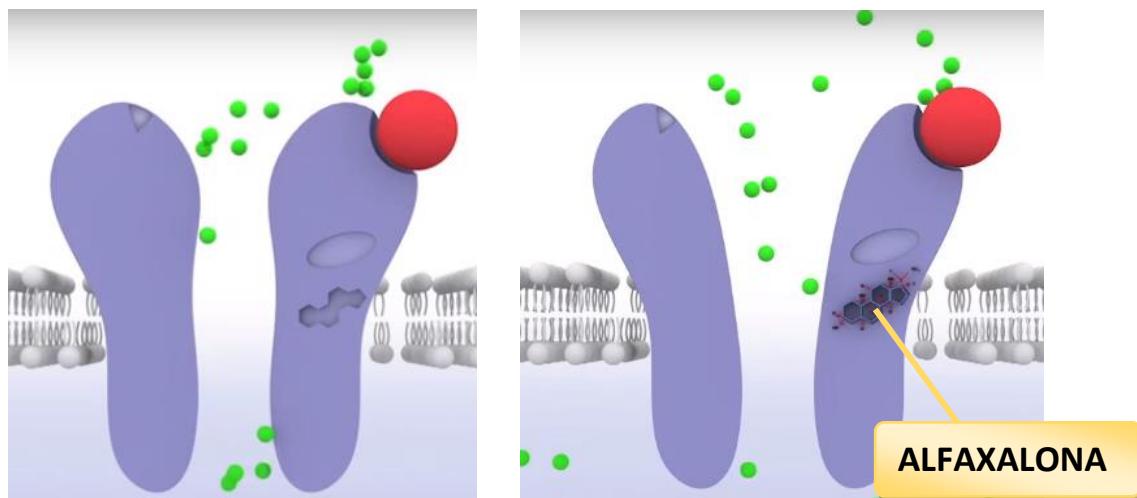


Figura 3: En la primera imagen se visualiza la apertura del receptor al unirse el neurotransmisor GABA, mientras que en la segunda imagen al unirse la alfaxalona se produce una mayor apertura del canal con su consiguiente hiperpolarización y mayor entrada de iones cloro. (Jurox (UK). Afaxan®. Recuperado de <http://www.alfaxan.co.uk>)

- IONES CLORO (Cl⁻)
- NEUROTRANSMISOR GABA

3.2.3. Características farmacológicas:

La alfaxalona es una neuroanestésico soluble en agua. Esta solubilidad la consigue gracias a la molécula cilodextrina mencionada anteriormente. Se metaboliza rápidamente por el hígado y no causa la liberación de histamina como lo hacía la anterior formulación que fue retirada (Nieuwendijk, 2011). Una vez metabolizada, la alfaxalona es excretada vía urinaria; aunque también es posible cierta excreción biliar (Sear, 1996).

Se trata de un anestésico de vida media corta y con efectos secundarios mínimos.

Su uso clínico puede ser comparado con el propofol, y según los últimos estudios la alfaxalona tendría menos efectos cardiovasculares y respiratorios que éste (Suarez, 2010; Keates 2012; Muir, 2008).

La inducción con alfaxalona provoca depresión respiratoria y apnea en algunos casos, por lo que siempre es recomendable preoxigenar con una mascarilla e intubar una vez que obtenemos el plano anestésico adecuado. Debe administrarse de forma intravenosa lentamente, durante 60 segundos para limitar la aparición de apnea (Nieuwendijk, 2011).

En general, podemos resumir los efectos de la alfaxalona sobre el organismo en los siguientes puntos (Maddison et al., 2008; Conde, 2016):

- Inconsciencia y disminución de la actividad encefalográfica.
- Disminución del flujo sanguíneo cerebral, presión intracranal y de la demanda metabólica de oxígeno.
- Disminución dosis dependiente de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión arterial y resistencia vascular sistémica.
- Depresión respiratoria y apnea dosis dependiente.



3.3. Ketamina

La ketamina es uno de los anestésicos más utilizados en medicina veterinaria. Se trata de un anestésico bastante seguro debido a que no deprime en exceso los sistemas respiratorio y cardiovascular. Además, puede ser usado tanto de manera intramuscular, como intravenosa.

La historia de la ketamina para uso veterinario, comenzó cuando fue sintetizada por Calvin Stevens en 1962. Un año después se probó en seres humanos y en 1965 se clasificó como seguro para el uso en personas. En 1966 fue finalmente patentado para uso tanto humano como animal, por “Parke-Davis Laboratories” (Cruz et al., 2009).

Se trata de un agente analgésico-anestésico que actúa como antagonista no competitivo de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) relacionados con la transmisión y modulación de la información nociceptiva en la médula espinal. El impulso nervioso se bloquea a nivel de la corteza cerebral con alguna activación del área subcortical, lo que produce una anestesia disociativa que induce narcosis y analgesia superficial sin inducir depresión del tono muscular y bulbar, manteniéndose algunos reflejos, como la deglución (Salazar Nussio, 2013).

A dosis anestésicas, la ketamina produce un aumento importante de la presión intracranal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de oxígeno y presión intraocular.

Por otro lado provoca una estimulación del sistema cardiovascular, que se manifiesta con incremento en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica de 20-40 mmHg, resistencia vascular sistémica, presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar, gasto cardíaco y consumo de oxígeno. La razón por la cual ejerce estos efectos cardiovasculares es su efecto inotropo negativo directo sobre el corazón, pero dicho efecto es rebasado por un estímulo simpático central. Se ha demostrado que en altas concentraciones la ketamina deprime la contractibilidad del miocardio (Cruz et al., 2009; Salazar Nussio, 2013).

Por último, en cuanto al sistema respiratorio, se ha demostrado que la ketamina produce mínima depresión respiratoria, aunque en la fase inicial se deprime ligeramente la respiración (Cruz et al., 2009; Salazar Nussio, 2013).



3.4. Combinaciones farmacológicas en la inducción:

La combinación de dos o más drogas para conseguir la inducción se le denomina “coinducción”. Los objetivos de la coinducción son, por un lado reducir la dosis de cada uno de los fármacos usados en la combinación, y por otro lado reducir los efectos secundarios de éstos (Amrein et al., 1995).

Como ya se ha visto anteriormente, los inductores como el propofol o la alfaxalona aunque son bastante seguros, pueden ocasionar efectos secundarios negativos como la apnea o la disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.

Por ello, se han realizado diferentes estudios de ambos inductores en combinación con otros fármacos que puedan contrarrestar estos efectos o disminuir las dosis del agente inductor, como es el caso de la ketamina.

Esta asociación de propofol y ketamina (denominada coloquialmente como “ketofol”), ya fue estudiada con anterioridad en humanos, administrándose en infusión continua intravenosa para sedación y analgesia de pacientes voluntarios sanos (Morse et al., 2003) y pacientes clínicos de urgencias (Willman y Andolfatto, 2007; Andolfatto y Willman, 2010; Phillips et al., 2010; Da Silva et al., 2011).

El “ketofol” también ha sido investigado en veterinaria debido a su especial interés en la especie felina. Ravasio et al. (2012) ya elaboró un estudio sobre el uso de esta combinación de propofol y alfaxalona en infusión para la realización de ovariectomías en gatas; mientras que Zonca et al. (2012) documentaron los efectos farmacocinéticos en gatos tras la inducción con “ketofol” y con 25 minutos de infusión continua.

Uno de los trabajos publicados más importante es el de la comparación entre los efectos producidos por la inducción con propofol o con la combinación ketamina-propofol en 70 perros sanos que iban a ser sometidos a cirugía con anestesia general (Martínez-Taboada y Leece, 2014).

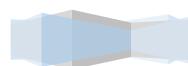
Los resultados de este estudio evidenciaron que: por una parte, la mezcla de ketamina y propofol requería menor dosis de propofol para permitir la intubación endotraqueal que el uso de propofol de manera individual, además de conseguir una mejor calidad de inducción e intubación. Por otro lado, el uso de “ketofol” fue asociado a una mayor presión arterial y frecuencia cardiaca, aunque también a una menor frecuencia respiratoria. Al ser el propofol un gran depresor de la presión arterial y frecuencia cardiaca, el incremento de ambas en el uso combinado con ketamina se evaluó como un efecto positivo en el estudio, compensándose los

efectos de ambas drogas. En cuanto a la depresión respiratoria mayor del ketofol, no está claro su origen ya que otros estudios sobre la ketamina y su asociación al propofol no demuestran que la ketamina tenga un mayor efecto depresor de la respiración cuando se asocia al propofol. Por tanto, se dedujo que era un posible efecto de una inadecuada dosis de administración o de sensibilidad individual a la ketamina de cada animal.

El propofol no es el único inductor en el que se ha probado esta combinación. En la actualidad también se ha estudiado el uso de la ketamina en coinducción con la alfaxalona, aunque los resultados no han sido todavía publicados, tan solo presentados en formato *abstract* en el Spring Meeting de la AVA en Lyon (Martínez-Taboada et al., 2016).

El estudio fue muy similar al realizado con el propofol, pero en el caso de la alfaxalona los resultados fueron algo diferentes. El volumen de inducción, a diferencia del resultado del estudio anterior, fue muy similar tanto en el uso de como en el uso de alfaxalona sola. Sí que se pudo apreciar un aumento en la frecuencia cardiaca con la administración de alfaxalona-ketamina, pero el resto de parámetros fueron muy similares en ambas inducciones. Por lo tanto este estudio parece indicar que el uso combinado de ketamina con alfaxalona no produce prácticamente efectos en comparación con el uso de alfaxalona sola (Martínez-Taboada et al., 2016).

Hasta la fecha, a excepción del *abstract* publicado por Martínez-Taboada et al. (2016) no hay más información en relación al uso de la mezcla de alfaxalona/ketamina en la inducción de perros, de la calidad de la inducción ni de los efectos a nivel cardiorrespiratorio que produce.



4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La inducción anestésica es de vital importancia para una buena anestesia general en cualquier intervención quirúrgica. En el caso de la especie canina dos de los inductores más usados habitualmente son el propofol y la alfaxalona.

Existen muchos estudios que demuestran la calidad como inductor de cada uno de estos fármacos pero, como todos los anestésicos, tienen ciertas desventajas que en ocasiones pueden complicar una cirugía.

Para contrarrestar estos efectos secundarios, se han estudiado y probado diferentes combinaciones con otros fármacos que puedan contribuir a que la anestesia sea más segura.

Teniendo en cuenta la bibliografía publicada hasta la fecha, se decidió realizar un estudio comparativo de la inducción con alfaxalona sola o en combinación con ketamina.

Los objetivos planteados en este estudio han sido:

- A) Comparar la calidad de la inducción con alfaxalona o con la combinación alfaxalona/ketamina.
- B) Comparar los parámetros cardiorrespiratorios antes y después de la inducción en ambos grupos.
- C) Valorar la calidad del despertar anestésico en ambos grupos.



5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio y población animal:

Se ha diseñado un estudio prospectivo, ciego y randomizado en el que se ha comparado la eficacia de dos protocolos diferentes de inducción anestésica en pacientes de la especie canina que iban a ser sometidos a una anestesia general.

En el estudio se incluyeron 28 pacientes clasificados en función de su riesgo anestésico como ASA I o II que iban a ser intervenidos bajo anestesia general en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

La distribución de la población incluida en ambos grupos del estudio se resume en la Tabla 1.

VARIABLES	GRUPO A (n=13)	GRUPO AK (n=15)	p
Sexo			
Machos	6 (46,15 %)	7 (46,67%)	
Hembras	7 (53,85 %)	8 (53,33 %)	
Edad	3,108 ± 0,788	4,233 ± 1,109	0,416
Peso	18,334 ± 3,037	17,703 ± 2,188	0,868
Clasificación ASA			
I	9 (69,23 %)	11 (73,33 %)	
II	4 (30,77 %)	4 (26,66 %)	

Tabla 1. Características de la población incluida en el estudio. Los datos se han expresado como porcentaje para las variables cualitativas y como media (\pm SE) para las variables cuantitativas.

5.2. Protocolo anestésico:

Con el fin de realizar el estudio con las mismas condiciones, se estableció un protocolo que fue utilizado por igual en todos los pacientes.

En primer lugar se realizó una valoración preoperatoria unos días antes de la intervención quirúrgica en la que se incluyó una anamnesis, examen físico y pruebas básicas de laboratorio, con el fin de valorar el estado general y el riesgo anestésico del paciente. Para valorar el riesgo anestésico se usó la clasificación ASA (*American Society of Anesthesiologists*, 2014), excluyéndose a los animales con un ASA igual o superior a III. Una vez realizada la valoración preoperatoria, los propietarios del animal fueron informados tanto de los riesgos asociados a

la anestesia como de los relacionados con la intervención, para así poder firmar el consentimiento informado.

Posteriormente, el día de la intervención, tras llegar con un ayuno de 12 horas y una restricción de agua de 2 horas, los pacientes fueron sometidos a una premedicación basada en la combinación de dexmedetomidina y metadona vía intramuscular a dosis de 3 µg/kg y 0,3 mg/kg respectivamente. Treinta minutos después se valoró el grado de sedación conseguido mediante una escala de 4 puntos (desde 0 = no sedado a 3 = sedación profunda) descrita por Murison et al. (2001) (Anexo 1). Acto seguido, se preoxigenaron con mascarilla y tras cateterizar la vena cefálica se administró como fluidoterapia Ringer Lactato a 3 ml/kg/h.

Después de rasurar y limpiar la zona a intervenir del perro, se le trasladó de la sala de preanestesia al quirófano correspondiente para realizarle la inducción.

Antes de esto, se registraron los valores preinducción de frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y presión arterial.

La inducción anestésica se realizó con un protocolo determinado en función del grupo al que habían sido asignados previamente de forma aleatoria:

- GRUPO 1: Alfaxalona
- GRUPO 2: Alfaxalona + Ketamina en una mezcla 1:1

Para inducir al animal se administró el protocolo correspondiente vía intravenosa a dosis efecto durante un minuto hasta conseguir la inconsciencia del animal, la rotación ventro-medial del ojo y la pérdida de los reflejos protectores, y poder proceder a la intubación endotraqueal. En este momento se registraron en la ficha del estudio los siguientes datos: volumen total de inducción usado, tiempo transcurrido hasta la primera respiración, posición del globo ocular, reflejo palpebral y calidad de la inducción. Para valorar esta última se usó una escala descrita por Murison (2001) (Anexo 1) con una clasificación de cuatro puntos (desde 0 = inducción suave hasta 3 = inducción muy escasa con sobreexcitación). Después de la inducción se volvieron a registrar los valores de frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y presión arterial.

Una vez intubado el paciente, se conectó a la maquina anestésica mediante un circuito circular, realizándose el mantenimiento anestésico con isofluorano en una mezcla de oxígeno y aire al 50%. La ventilación mecánica se usó en aquellos casos en los que se observó una apnea postinducción o en el caso de una ventilación inefectiva.

Por último, se valoró la calidad del despertar del paciente, si fue tranquilo o disfórico. En los casos en los que la recuperación fue disfórica se administró una microdosis de dexmedetomidina a 0,5-1 µg/kg vía intravenosa.

5.3. Metodología estadística:

Para las variables cualitativas:

- La comparación de proporciones se ha realizado mediante Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando en tablas de 2x2 el esperado de alguna casilla es menor de 5.

Para las variables cuantitativas:

- Para la comparación de varianzas se ha realizado la Prueba de Levene.
- En la comparación de medias con diversos factores de corrección se ha realizado un ANOVA.

Para estudios de tiempos hasta un evento y proporciones de individuos que presentan dicho evento se ha realizado un análisis de supervivencia y comparación mediante la prueba de Breslow.

La correlación de Pearson se ha realizado para comparar los valores de las variables antes o después de un evento.

Los detalles sobre esta metodología estadística se encuentran en el texto de Petrie y Watson (2013)



6. RESULTADOS

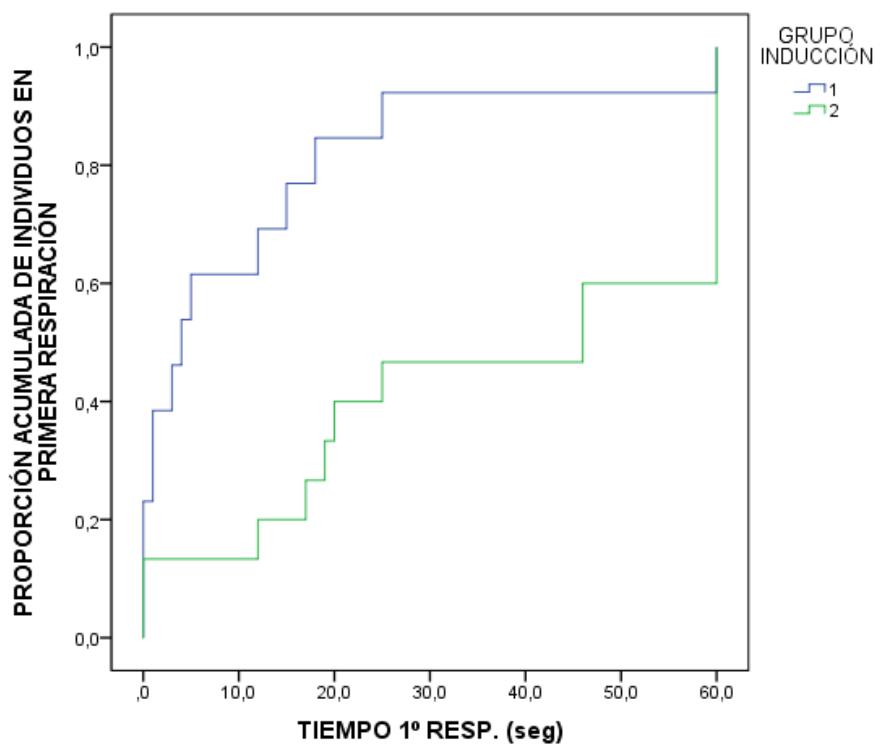
Los resultados de todas las variables analizadas en el estudio se resumen a continuación en la Tabla 2:

VARIABLES	GRUPO 1 (n=13)	GRUPO 2 (n=15)	P comparación varianzas	P comparación medias
Dosis alfaxalona (mg/kg)	1,003 ± 0,097	0,700 ± 0,072	0,881	0,017
Tiempo hasta la primera respiración (seg)	11,077 ± 4,651	36,333 ± 6,113	0,013	0,003
Apnea				0,084
Si	1 (7,7%)	6 (40%)		
No	12 (92,3%)	9 (60%)		
Calidad de la intubación				0,206
Buena	11 (84,6%)	15 (100%)		
Tos	2 (15,4%)	0 (0%)		
Ventilación mecánica				0,114
Si	2 (15,4%)	7 (46,7%)		
No	11 (84,6%)	8 (53,3%)		
Frecuencia cardiaca preinducción (lpm)	50,385 ± 2,630	49,733 ± 2,521	0,821	0,714
Frecuencia cardiaca postinducción (lpm)	70,615 ± 3,752	73,400 ± 3,740	0,606	0,041
Frec. respiratoria preinducción (rpm)	34,230 ± 6,503	29,600 ± 4,623	0,576	0,734
Frec. respiratoria postinducción (rpm)	12,308 ± 2,020	11,400 ± 1,728	0,359	0,936
Presión arterial sistólica preinducción (mm Hg)	134,800 ± 4,618	134,600 ± 8,231	0,084	0,594
Presión arterial sistólica postinducción (mm Hg)	136,666 ± 5,083	126,46 ± 6,611	0,862	0,465
Calidad del despertar				0,547
Tranquilo	9 (69,2%)	11 (73,3%)		
Algo agitado	0 (0,0%)	1 (6,7%)		
Excitado	4 (30,8%)	3 (20%)		
Necesidad de sedación en el despertar				0,100
Si	3 (23,1%)	3 (23,1%)		
No	10 (76,9%)	12 (80,0%)		
Tiempo de extubación (seg)	6,462 ± 1,003	5,800 ± 0,857	0,729	0,618
Tiempo de alta anestésica (seg)	8,077 ± 1,774	8,600 ± 1,301	0,614	0,811

Tabla 2. Resultados de las variables analizadas en el estudio para la alfaxalona (GRUPO 1) y para la alfaxalona/ketamina (GRUPO 2). Los datos se han expresado como porcentaje para las variables cualitativas y como media ± SE para las variables cuantitativas (p<0,05).

En relación a la **dosis de alfaxalona** administrada en cada grupo para conseguir la inducción, la prueba de Levene no ha detectado diferencias significativas entre las varianzas de los grupos ($F=0,023\text{NS}$; $p=0,881$). Para la comparación de las medias se ha utilizado un ANOVA, considerándose como factores fijos el grupo y el sexo y como covariables el peso y la edad. En este caso si se han detectado diferencias significativas entre las medias de los grupos ($F=6,673^*$; $p=0,017$). La media de la dosis total de alfaxalona necesaria para conseguir la inducción ha sido mayor en el Grupo 1 que en el 2.

En cuanto al **tiempo hasta la primera respiración**, la prueba de Breslow (Gráfica 1) detectó diferencias altamente significativas entre las dos curvas ($\chi^2=7,603^{**}$; $p=0,006$), observándose que para el mismo valor de tiempo, la proporción acumulada de individuos que han respirado por primera vez es mayor en el grupo 1.



Gráfica 1. Gráfica de proporciones acumuladas de individuos en cuanto al tiempo hasta la primera respiración.

La prueba de Levene ha detectado diferencias significativas entre las varianzas de los grupos ($F=7,090^*\text{NS}$; $p=0,013$). La varianza es mayor en el grupo 2.

Para estudiar el efecto del sexo, la edad y el peso en esta diferencia de medias, se ha utilizado un ANOVA, considerándose como factores fijos el grupo y el sexo y como covariables el peso y la edad.

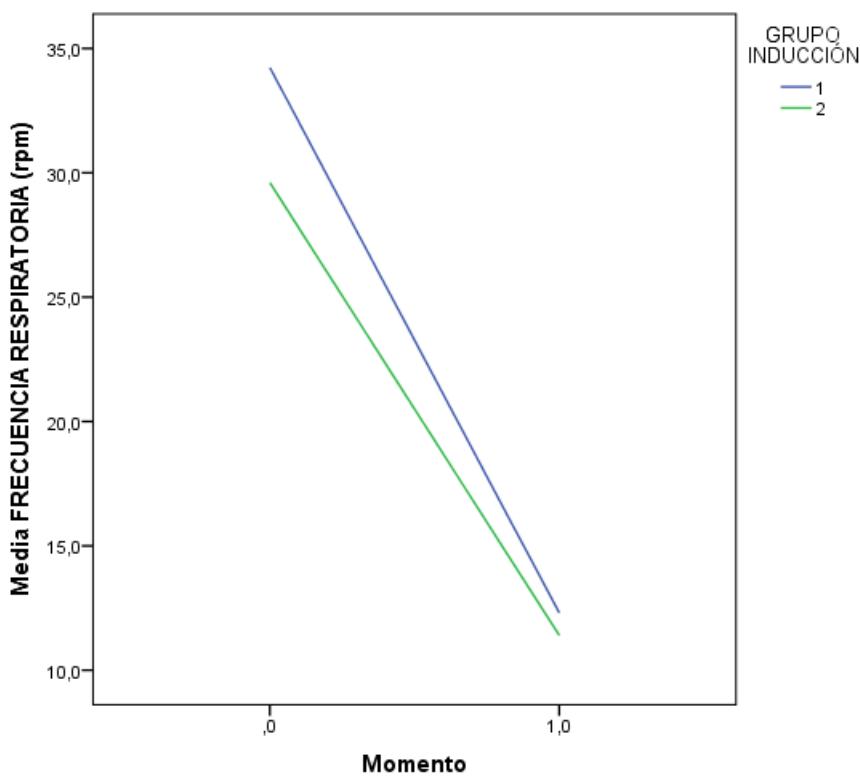
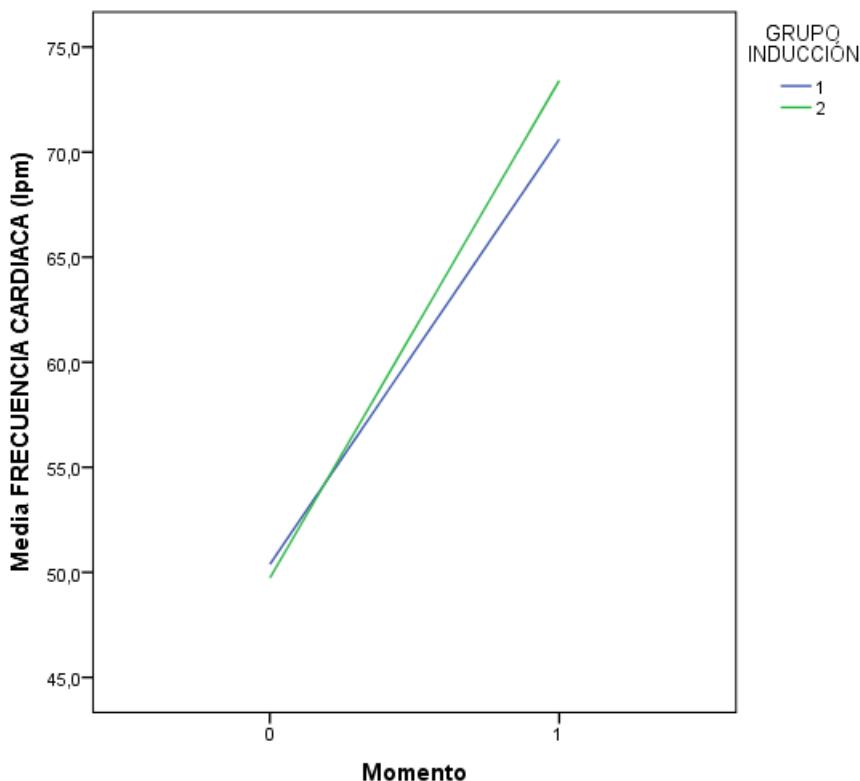
No se detectan efectos significativos del sexo, la edad, el peso ni la interacción sexo* grupo ($p<0,05$). Se detectan diferencias altamente significativas entre las medias de los grupos en cuanto al tiempo hasta la primera respiración ($F=11,552^{**}$; $p=0,003$).

El tiempo medio hasta la primera respiración es más largo en el grupo 2. La diferencia entre las medias es de 26,529 seg, con un intervalo de confianza al 95% comprendido entre 10,342 y 42,717 seg.

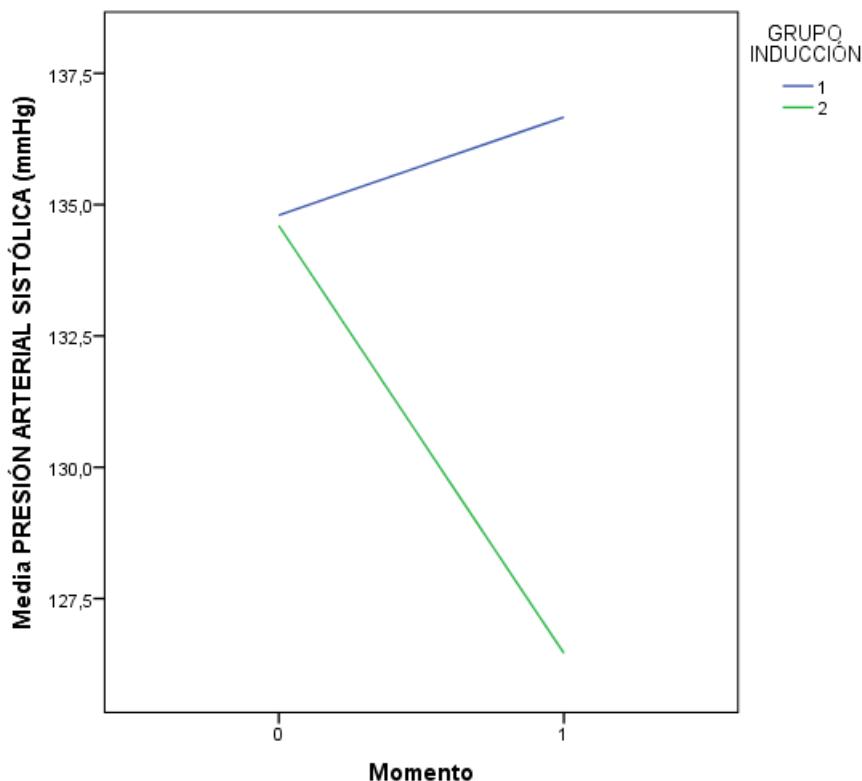
En cuanto a las variables apnea, calidad de la intubación y ventilación mecánica, no se han encontrado diferencias significativas en la comparación de los dos grupos, tal y como se muestra en la Tabla 2.

En cuanto al estudio de los parámetros cardiorrespiratorios (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial) pre- y post inducción, en todos los casos se ha realizado la prueba de Levene para el análisis de varianzas. En ningún caso los resultados fueron significativos, tal y como se reflejan en la Tabla 2. Seguidamente, para estudiar el efecto del sexo, peso y edad se ha realizado un ANOVA en todos los casos considerando como factores fijos el grupo y el sexo y como covariables el peso, la edad y, en el caso de los valores post-inducción, el valor de la misma variable en pre-inducción. En todos los casos los resultaron no significativos a excepción de la frecuencia cardiaca en post-inducción, para la que se detectó un efecto significativo de la frecuencia cardiaca medida antes de la inducción ($F=4,717^*$; $p=0,041$).

Se han realizado también, mediante la correlación de Pearson, correlaciones entre los valores de los parámetros cardiorrespiratorios antes y después de la inducción, obteniéndose valores significativos y positivos, aunque de valor bajo, para la frecuencia cardiaca ($r= 0,420$; $p=0,026$) y para la frecuencia respiratoria ($r=0,415$; $p=0,028$). La correlación para la frecuencia arterial antes y después no es significativa ($p=0,583$). Sin embargo, al llevar a cabo esta prueba para cada uno de los grupos por separado para la presión arterial, la correlación es positiva y significativa ($r=0,683$; $p=0,029$) para el grupo 1, mientras que para el grupo 2, aunque no es significativa ($p=0,844$), la correlación es negativa ($r=- 0,071$). Esto se observa perfectamente en las gráficas 2, 3 y 4.

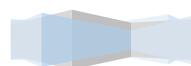


Gráfica 3. Evolución de la frecuencia respiratoria antes y después de la inducción.



Gráfica 4. Evolución de la presión arterial sistólica antes y después de la inducción.

Respecto a las variables calidad del despertar, necesidades de sedación en el despertar, tiempo de extubación y tiempo de alta anestésica, no se han detectado diferencias significativas en la comparación de ambos grupos, tal y como se refleja en la Tabla 2.



7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se han comparado dos protocolos de inducción con alfaxalona con el fin de observar las posibles ventajas o inconvenientes de la adición de ketamina a ésta.

Como se ha podido comprobar en los resultados, la dosis total de alfaxalona necesaria para conseguir la inducción fue significativamente mayor ($p=0,007$) en el grupo 1 cuando se administró la alfaxalona sola ($1,003 \pm 0,097$ mg/kg) que en el grupo 2 en el que se administró alfaxalona-ketamina ($0,700 \pm 0,072$ mg/kg).

Otros autores estudiaron también la dosis de alfaxalona para inducción en perros tras la administración de medetomidina y butorfanol como premedicación (Maddern et al., 2010), registrándose una dosis muy similar a la obtenida en nuestro estudio con la alfaxalona en el grupo 1 ($1,2 \pm 0,4$ mg/kg).

Otros autores en cambio, han comparado la dosis de inducción con diferentes protocolos de premedicación, como es el caso del estudio llevado a cabo por Herbert et al., (2013), en el cual se comprobó que la dosis de alfaxalona para la inducción en perros después de la premedicación con acepromacina por un lado, y dexmedetomidina por otro, eran muy similares ($1,7 \pm 0,47$ mg/kg y $1,4 \pm 0,63$ mg/kg respectivamente).

Por lo tanto, podemos ver que en nuestro trabajo la coinducción de alfaxalona y ketamina ha permitido rebajar la dosis de ésta última. También en el estudio llevado a cabo por Martínez-Taboada y Leece (2014) se observó una disminución de la dosis de propofol cuando se combinó con ketamina, (4 ± 1 mg/kg para el propofol frente a $1,8 \pm 0,9$ mg/kg para la combinación propofol-ketamina).

Por el contrario, en el trabajo presentado como *abstract* en el Spring Meeting de la AVA en Lyon, Martínez-Taboada et al., (2016), no se obtuvieron diferencias significativas para las dosis entre ambos grupos ($0,18 \pm 0,4$ mg/kg para alfaxalona frente a $0,16 \pm 0,03$ mg/kg para alfaxalona-ketamina).

En nuestro estudio comprobamos que el tiempo medio hasta la primera respiración fue más largo en la asociación de alfaxalona con ketamina que solo con alfaxalona, además de presentar mayor proporción de individuos que no desarrollaron una apnea en el grupo de la alfaxalona. En este sentido, la combinación de alfaxalona y ketamina ocasiona una depresión respiratoria mayor que la alfaxalona sola.



Los efectos en los valores postinducción de frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria fueron muy similares en ambos grupos, mientras que el uso alfaxalona fue asociado a un aumento de la presión arterial postinducción y el uso de alfaxalona-ketamina a una disminución de ésta.

Como ya se ha visto con anterioridad, la alfaxalona tiene efectos de disminución de la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Especialmente significativa es la depresión respiratoria que produce, ya que en muchas ocasiones puede producir apneas de duración más o menos larga. Un estudio llevado a cabo por Keates et al., (2012), comparó las apneas de inducción producidas por alfaxalona y propofol mediante el aumento de una dosis establecida para cada uno de ellos (2 mg/kg para alfaxalona; 6,5 mg/kg para propofol). De esta manera comprobó que todos los perros volvían a respirar de manera espontánea a dosis de 1x, mientras que seguían apnéticos a dosis 5x de propofol y 20x de alfaxalona, demostrando así que la alfaxalona producía menos apnea.

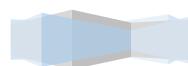
Otro de los parámetros más importantes asociados a los efectos de la alfaxalona es la disminución de la presión arterial. Este parámetro es de especial importancia debido a las repercusiones negativas que puede ocasionar una presión arterial baja a lo largo de un procedimiento anestésico. Al igual que la alfaxalona, el propofol también puede ocasionar de forma dosis-dependiente esta disminución de la presión arterial; tal y como demostró el estudio realizado por Martínez-Taboada (2014), la asociación de propofol con ketamina reduce de manera significativa los valores de presión arterial.

Los efectos en la presión arterial producidos por la alfaxalona también fueron estudiados por Muir et al. (2008), viéndose una disminución de la presión arterial de unos 15-20 mmHg tras la administración de una dosis de alfaxalona de 6 mg/kg. Estos valores disminuidos no volvieron a los valores basales dentro de los 60 minutos posteriores a la administración de una dosis mayor (20 mg/kg) de alfaxalona, sugiriendo como causas primarias de hipotensión la vasodilatación periférica con una posible disminución en la fuerza contráctil cardiaca.

En cuanto a la ketamina, aunque hay estudios que demuestran el aumento de presión arterial que produce (White et al., 1982), hay otros como el llevado a cabo por Ilkiw et al. (2013) en el cual se demostraba que la adición de ketamina no tenía ningún tipo de alteración al añadirse al propofol para la anestesia en gatos. Ya en 1973 se llevó a cabo un estudio por Stanley en humanos que demostró que el uso de ketamina durante la anestesia general con agentes simpaticomiméticos como el halotano, pueden encubrir los efectos inotropos negativos de la ketamina y bajar la presión arterial. En el presente estudio, se observó precisamente este

efecto con la combinación de ketamina y alfaxalona, mientras que con el grupo de alfaxalona sola, la presión arterial postinducción se incrementó.

A la vista de los resultados obtenidos, sería muy interesante continuar con el estudio e incrementar el número de perros en cada grupo para comprender y determinar mejor las características y efectos a nivel cardiorrespiratorio de la inducción con alfaxalona-ketamina vs. alfaxalona.



8. CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que pudimos llegar tras el estudio fueron las siguientes:

- Tanto la alfaxalona como la combinación de alfaxalona-ketamina son opciones adecuadas para la inducción de perros sanos.
- La combinación alfaxalona-ketamina permite reducir la dosis total de alfaxalona necesaria para conseguir la inducción en perros sanos.
- La combinación alfaxalona-ketamina en la inducción produce una mayor depresión respiratoria que la que produce la alfaxalona sola.
- La adición de ketamina a la alfaxalona no produce prácticamente ningún cambio en la frecuencia cardiaca.
- El uso alfaxalona fue asociado a un aumento de la presión arterial postinducción mientras que el uso de alfaxalona-ketamina a una disminución de ésta.

Como conclusión final, parece ser que la combinación de ketamina-alfaxalona consigue reducir la dosis total de alfaxalona respecto al uso de alfaxalona sola para inducción en perros sanos, aunque la depresión respiratoria que produce esta mezcla es mayor.

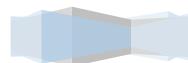


9. CONCLUSIONS

The conclusions that we arrive after the study were as follows:

- Both of the induction groups are suitable options for the induction of healthy dogs.
- Alfaxalone-ketamine combination reduces the total dose of alfaxalone necessary to achieve induction in healthy dogs.
- The combination of alfaxalone and ketamine induction produces a greater respiratory depression than alfaxalone alone produced.
- The addition of ketamine to induction with alfaxalone produces virtually no change in heart rate.
- The use of alfaxalone was associated with an increased blood pressure while the use of alfaxalone-ketamine decreased it.

As a final conclusion, it appears that the combination of alfaxalone- ketamine reduce the total dose of alfaxalone regarding the use of alfaxalone alone for induction in healthy dogs, but respiratory depression produced by this mixture is greater.



10. VALORACIÓN PERSONAL

En primer lugar, considero que a través de este trabajo he podido profundizar en muchos aspectos relacionados no sólo relacionados con veterinaria, sino también a nivel científico en general.

A pesar de haber realizado múltiples trabajos a lo largo de mi carrera, la elaboración de un estudio científico, como ha sido este trabajo, creo que puede ser de gran ayuda para un futuro. De esta manera he podido profundizar en temas como la revisión bibliográfica, búsqueda de artículos científicos y la elaboración de un estudio propio y de aplicación práctica. Teniendo en cuenta que una profesión como veterinaria necesita un aprendizaje continuo a lo largo de toda la actividad profesional, creo que es muy importante saber manejarse en estos ámbitos.

Por otro lado, gracias a la parte experimental del estudio, he podido poner en práctica mis conocimientos en Anestesiología y reforzarlos. Debido a la gran importancia de la anestesia en las intervenciones quirúrgicas, este trabajo me ha ayudado a dominar mejor los procedimientos anestésicos, desde el momento de llegada del animal hasta el despertar de éste.

Por último, quiero agradecer a la profesora Teresa Tejedor Hernández su ayuda fundamental en el tratamiento estadístico de los datos. Agradecer también a mis tutoras Cristina Bonastre Ráfales y Amaya de Torre Martínez su ayuda, sin las cuales la realización del trabajo no podría haberse llevado a cabo ya que me acompañaron en los casos clínicos realizados en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza y me guiaron en la redacción del estudio.



11. BIBLIOGRAFÍA

American Society of Anesthesiologists. ASA physical status classification system. 2014; Disponible en: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed 09/13, 2016.

Amrein R, Hetzel W, Allen S. Co-induction of anaesthesia: the rationale. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1995; 12:5-11.

Andolfatto G, Willman E. A prospective case series of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department using single-syringe ketamine-propofol combination (ketofol). Acad Emerg Med. 2010;17(2):194-201.

Chiu K, Robson S, Devi J, Woodward A, Whittem T. The cardiopulmonary effects and quality of anesthesia after induction with alfaxalone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in dogs and cats: a systematic review. J Vet Pharmacol Ther. 2016 May 18.

Conde Ruiz C. Alfaxalona, el retorno de un conocido anestésico: uso en cesáreas y otras indicaciones. Proceedings del XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria. Sevilla, España. 2016 Sábado 4 de junio del 2016:32-36.

Cruz A. JM, Giraldo CE, Fernández EF, Tovar OE. Farmacología y uso clínico de la ketamina. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2009;4:68-79.

Da Silva P, de Aguiar V, Waisberg D, Passos R, Park M. Use of ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases. J Anesth Clin Res. 2011;53:62-67.

Díaz Portillo J. Guía Práctica del Curso de Bioestadística Aplicada a las Ciencias de la Salud. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. 2011.

Herbert G, Bowlt K, Ford-Fennah V, Covey-Crump G, Murrell J. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. Vet Anaesth Analg. 2013;40(2):124-133.

Illiwi J, Pascoe P. Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats. Am J Vet Res. 2003;64(7):913-917.

Jurox (UK) Limited. What is Alfaxan? 2013; Disponible en: <http://www.alfaxan.co.uk/what-is-alfaxan>.

Keates H, Whittem T. Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. Res Vet Sci. 2012;93(2):904-906.

Maddern K, Adams V, Hill N, Leece E. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. Vet Anaesth Analg. 2010;37(1):7-13.

Maddison J, Page S, Church D. Injectable anesthetics. En: Small animal clinical pharmacology. 2nd ed.: Elsevier Health Science; 2008. p. 101-102.

Martínez Fernández M. Inducción anestésica. Anestesia general. En: Manual de anestesia y analgesia de pequeños animal Zaragoza, España: SERVET; 2013. p. 23-31.

Martinez Taboada F, Burrows C MA. Alfaxalone or “ketaxalone”(an alfaxalone/ketamine admixture) for induction of anaesthesia in dogs [Abstract]. Vet Anaesth Analg. 2016; 43:A1-A27.

Martinez-Taboada F, A Leece E. Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs. Vet Anaesth Analg. 2014;41(6):575-582.

Monod J, Wyman J, Changeux J. On the nature of allosteric transitions: A plausible model. J. Mol. Biol. 1965;12:88-118.

Morse Z, Sano K, Kanri T. Effects of a propofol-ketamine admixture in human volunteers. Pacific Health Dialog. 2003;10(1):52-54.

Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. Vet Anaesth Analg. 2008;35(6):451-462.

Murison PJ, Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. J Small Anim Pract. 2001;42:71–74.

Nieuwendijk H. Alfaxalone; Alfaxan®. 2011; Disponible en: http://www.vasg.org/pdfs/alfaxalone_vasg_05_11.pdf.

Petrie A, Watson P. Statistics for veterinary and animal science. Blackwell Science Ltd. 3rd ed. Oxford; 2013.

Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, et al. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: Clinical and Bispectral Index Scale comparison. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2010;24(4):349-355.

“Estudio comparativo del uso de alfaxalona y de la combinación alfaxalona – ketamina en la inducción anestésica en perros sanos” | Amaia Bein

Ravasio G, Gallo M, Beccaglia M, Comazzi S, Gelain M, Fonda D, et al. Evaluation of a ketamine-propofol drug combination with or without dexmedetomidine for intravenous anesthesia in cats undergoing ovariectomy. J Am Vet Med Assoc. 2012;241(10):1307-1313.

Rezende M. Reintroduced anesthetic alfaxalone. Clinician's Brief. 2015:61-63.

Rioja García E. Anestesia general. En: Anestesia general. Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales Zaragoza. España: SERVET; 2013. p. 53-65.

Salazar Nussio V. Premedicación. En: Anestesia general. Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales Zaragoza. España: SERVET; 2013. p. 11-22.

Sear J. Steroid anesthetics: old compounds, new drugs. 1996;8(3):91-98.

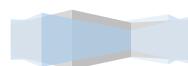
Stanley T. Blood-pressure and pulse-rate responses to ketamine during general anesthesia. Anesthesiology. 1973;39(6):648-649.

Suarez M, Dzikiti B, Stegmann F, Hartman M. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. Vet Anaesth Analg. 2012;39(3):236-244.

White P, Way W, Trevor A. Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology. 1982;56(2):119-136.

Willman E, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med 2007;49(1):23-30.

Zonca A, Ravasio G, Gallo M, Montesissa C, Carli S, Villa R, et al. Pharmacokinetics of ketamine and propofol combination administered as ketofol via continuous infusion in cats. J Vet Pharmacol Ther. 2012;35(6):580-587.



12. ANEXOS

ANEXO I: QUALITY SCORING SYSTEMS (Murison, 2001)

Sedation	0	No sedation	
	1	Mild	Quieter, but still bright and active
	2	Moderate	Quiet, reluctant to move, ataxic, able to walk
	3	Profound	Unable to walk unaided
Tracheal intubation	0	Smooth	No swallowing, coughing, tongue/jaw movement
	1	Fair	Some tongue movement, slight cough
	2	Poor	Marked tongue/jaw movement, swallowing
	3	Very poor	As 2 but requiring additional induction agent
Quality of anaesthetic induction	0	Smooth	Without excitement
	1	Fair	Slight excitement/muscle twitching/limb movement
	2	Poor	Marked excitement/muscle twitching/limb movement
	3	Very poor	As 2 plus vocalization

