

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE VETERINARIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL



**Estudio de la romifidina en sedación y
anestesia disociativa felina**

Tesis Doctoral

D. Eliseo Belda Mellado

Murcia, 2005

D. Francisco Ginés Laredo Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina y Cirugía Animal del Departamento de Medicina y Cirugía Animal, de la Universidad de Murcia.

INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO DE LA ROMIFIDINA EN SEDACIÓN Y ANESTESIA DISOCIATIVA FELINA“, de la que es autor el Licenciado Don Eliseo Belda Mellado, ha sido realizada bajo mi dirección y que los objetivos planteados, el material bibliográfico, la metodología de las experiencias, y los resultados y conclusiones cumplen las condiciones exigidas para ser elevada a Tribunal específico a efectos de ser evaluada.

Murcia a 28 de febrero de dos mil cinco.

Dr. Francisco Ginés Laredo Álvarez
Profesor Titular de Universidad.

AGRADECIMIENTOS

Al director de esta Tesis, Francisco Ginés Laredo Álvarez, por su paciencia y comprensión, por su cariño y amistad, por haber creído en mí, por su confianza y apoyo.

A mis padres, por su amor, por su comprensión, por su apoyo y paciencia. Porque todo lo que soy se lo debo a ellos.

A la profesora Xiomara Lucas, por todos los momentos vividos, por los buenos y por los malos, por todo lo que me ha enseñado, por su cariño y amistad incondicional.

A la profesora Marta Soler, por nuestro despacho, por nuestras charlas, por estar siempre que la he necesitado, por su apoyo y entrega, por ser mi “compi”.

A Mayte Escobar, por todas las horas en quirófano, por su buen humor, por su sonrisa perpetua, por su camaradería y compañerismo, por ser mi “suspirín”.

A mis amigos y amigas, por ser como son, por toda una vida, por las risas y por los llantos, por los buenos momentos, por aguantarme, por comprenderme, por todo lo que hemos pasado juntos.

Al profesor José Murciano, por su buen talante, por su amistad y por ese “sexto sentido” ortográfico y gramatical.

A la profesora Amalia Agut, por sus buenos consejos y por el interés que siempre ha mostrado hacia mi persona.

Al profesor Jordi Roca, por su inestimable ayuda en el procesamiento estadístico de esta Tesis.

A Joaquín Antonio Paredes, por su paciencia y dedicación, por su desinteresada ayuda, por tantas horas delante de una impresora.

A mi perra Baikal, que se fue antes de ver terminada esta Tesis, por su eterna alegría, por las tardes de despacho, por su cariño y compañía, por ser una amiga excepcional.

Al resto de compañeros del Departamento de Medicina y Cirugía Animal, que de una forma u otra me aconsejaron y ayudaron durante el desarrollo de esta Tesis.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
2. 1. INTRODUCCIÓN	11
2. 2. REVISIÓN HISTÓRICA	11
2. 3. TRANQUILIZACIÓN/SEDACIÓN	17
2. 3. 1. El Tranquilizante/Sedante Ideal	18
2. 3. 2. Farmacología de los Tranquilizantes/Sedantes	19
2. 3. 2. 1. Derivados fenotiacínicos	20
2. 3. 2. 2. Benzodiazepinas	21
2. 3. 2. 3. Agonistas α-2 adrenérgicos	23
2. 3. 2. 3. 1. <u>XILACINA</u>	25
2. 3. 2. 3. 2. <u>MEDETOMIDINA</u>	26
2. 3. 2. 3. 3. <u>DETOMIDINA</u>	26
2. 3. 2. 3. 4. <u>ROMIFIDINA</u>	27
2. 3. 2. 4. Antagonistas α-2 adrenérgicos	28
2. 3. 2. 4. 1. <u>TOLAZOLINA</u>	28
2. 3. 2. 4. 2. <u>YOHIMBINA</u>	28
2. 3. 2. 4. 3. <u>ATIPAMEZOL</u>	29
2. 3. 2. 5. Neuroleptoanalgesia	30
2. 4. ANESTESIA	34
2. 4. 1. Anestesia invectable	36
2. 4. 1. 1. Anestesia disociativa	37
2. 4. 1. 1. 1. <u>KETAMINA</u>	38
2. 4. 1. 1. 1. 1. <u>Efectos de la ketamina sobre el sistema cardiovascular y respiratorio</u>	39
2. 4. 1. 1. 1. 2. <u>Efectos de la ketamina sobre otros sistemas orgánicos</u>	40
2. 4. 1. 1. 1. 3. <u>Uso clínico</u>	41
2. 4. 1. 1. 1. 4. <u>Combinaciones con ketamina</u>	42
2. 4. 1. 1. 1. 4. 1. <u>Xilacina/ketamina</u>	42
2. 4. 1. 1. 1. 4. 2. <u>Medetomidina/ketamina</u>	43
2. 4. 1. 1. 1. 4. 3. <u>Acepromacina/ketamina</u>	44
2. 4. 1. 1. 1. 4. 4. <u>Midazolam/ketamina</u>	45
2. 4. 1. 1. 1. 4. 5. <u>Diazepam/ketamina</u>	45
2. 4. 1. 1. 2. <u>TILETAMINA</u>	46
2. 5. MONITORIZACIÓN	47
2. 5. 1. Monitorización del sistema cardiovascular	47
2. 5. 1. 1. <u>Tiempo de relleno capilar</u>	47
2. 5. 1. 2. <u>Frecuencia cardiaca</u>	48
2. 5. 1. 3. <u>Electrocardiograma</u>	48
2. 5. 1. 4. <u>Presión arterial</u>	49
2. 5. 2. Monitorización del sistema respiratorio	52
2. 5. 2. 1. <u>Frecuencia respiratoria</u>	53
2. 5. 2. 2. <u>Pulsioximetría</u>	53
2. 5. 2. 3. <u>Capnometría/Capnografía</u>	55
2. 5. 3. Temperatura	56

3. MATERIAL Y MÉTODO	59
3. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA	61
3. 1. 1. Material	61
3. 1. 1. 1. Material animal	61
3. 1. 1. 2. Material farmacológico	62
3. 1. 1. 3. Material de monitorización	62
3. 1. 2. Método	62
3. 1. 2. 1. Distribución de los animales en grupos	62
3. 1. 2. 2. Técnica de sedación	63
3. 1. 2. 3. Calidad de la sedación y relajación muscular	63
3. 1. 2. 3. 1. POSTURA ESPONTÁNEA	63
3. 1. 2. 3. 2. RESISTENCIA A POSICIÓN LATERAL	64
3. 1. 2. 3. 3. TONO MANDIBULAR	64
3. 1. 2. 3. 4. RESPUESTA AL SONIDO	64
3. 1. 2. 3. 5. RESPUESTA AL CLAMPADO	65
3. 1. 2. 3. 6. GRADO GLOBAL DE SEDACIÓN	65
3. 1. 2. 3. 7. RELAJACIÓN MUSCULAR	65
3. 1. 2. 4. Monitorización	66
3. 1. 2. 4. 1. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	66
3. 1. 2. 4. 1. 1. Frecuencia cardiaca y electrocardiograma	66
3. 1. 2. 4. 1. 2. Frecuencia del pulso	66
3. 1. 2. 4. 1. 3. Presión arterial sistólica	66
3. 1. 2. 4. 1. 4. Tiempo de relleno capilar (T.R.C.)	67
3. 1. 2. 4. 2. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO	67
3. 1. 2. 4. 2. 1. Frecuencia respiratoria	67
3. 1. 2. 4. 2. 2. Pulsioximetría	67
3. 1. 2. 4. 3. TEMPERATURA	67
3. 1. 2. 5. Efectos adversos	67
3. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA	68
3. 2. 1. Material	68
3. 2. 1. 1. Material animal	68
3. 2. 1. 2. Material farmacológico	68
3. 2. 1. 3. Material de monitorización	68
3. 2. 2. Método	69
3. 2. 2. 1. Distribución de los animales en grupos	69
3. 2. 2. 2. Técnica de anestesia	69
3. 2. 2. 2. 1. CALIDAD DE LA INTUBACIÓN	70
3. 2. 2. 2. 2. RESPUESTA AL CLAMPADO	70
3. 2. 2. 2. 3. RELAJACIÓN MUSCULAR	70
3. 2. 2. 3. Monitorización	71
3. 2. 2. 3. 1. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO	71
3. 2. 2. 3. 1. 1. Capnometría y capnografía	71
3. 2. 2. 3. 2. TEMPERATURA	71
3. 2. 2. 4. Efectos adversos	71
3. 3. METODO ESTADÍSTICO	72
3. 4. ANEXO I	74

4. RESULTADOS	75
4. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA	77
4. 1. 1. <u>Inicio y duración de la sedación</u>	77
4. 1. 2. <u>Calidad de la sedación</u>	78
4. 1. 2. 1. Postura espontánea.....	79
4. 1. 2. 2. Resistencia a posición lateral.....	79
4. 1. 2. 3. Relajación mandibular.....	80
4. 1. 2. 4. Respuesta al sonido.....	81
4. 1. 2. 5. Respuesta al clampado.....	82
4. 1. 2. 6. Grado global de sedación.....	82
4. 1. 2. 7. Relajación muscular.....	83
4. 1. 3. <u>Efectos adversos</u>	84
4. 1. 4. <u>Efectos cardiovasculares</u>	85
4. 1. 4. 1. Tiempo de relleno capilar.....	85
4. 1. 4. 2. Frecuencia del pulso.....	86
4. 1. 4. 3. Frecuencia cardíaca.....	86
4. 1. 4. 4. Presión arterial sistólica.....	87
4. 1. 5. <u>Efectos respiratorios</u>	88
4. 1. 5. 1. Frecuencia respiratoria.....	88
4. 1. 5. 2. Pulsioximetría.....	88
4. 1. 6. <u>Temperatura</u>	89
4. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA	90
4. 2. 1. <u>Inicio y duración de la anestesia</u>	90
4. 2. 2. <u>Calidad de la intubación</u>	90
4. 2. 3. <u>Respuesta al clampado</u>	91
4. 2. 4. <u>Relajación muscular</u>	92
4. 2. 5. <u>Efectos adversos</u>	93
4. 2. 6. <u>Efectos cardiovasculares</u>	94
4. 2. 6. 1. Tiempo de relleno capilar.....	94
4. 2. 6. 2. Frecuencia del pulso.....	94
4. 2. 6. 3. Frecuencia cardíaca.....	95
4. 2. 6. 4. Presión arterial sistólica.....	96
4. 2. 7. <u>Efectos respiratorios</u>	97
4. 2. 7. 1. Frecuencia respiratoria.....	97
4. 2. 7. 2. Capnometría.....	98
4. 2. 7. 3. Pulsioximetría.....	99
4. 2. 8. <u>Temperatura</u>	99
4.3. ANEXO II	101
4. 3. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA.....	101
4. 3. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA.....	109
5. DISCUSIÓN	113
6. CONCLUSIONES	133
6. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA.....	135
6. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA.....	136
7. RESUMEN	137

Índice

8. SUMMARY.....	143
9. BIBLIOGRAFÍA.....	149

1. INTRODUCCIÓN

Los tranquilizantes son fármacos que producen una modificación del comportamiento eliminando la ansiedad del paciente, encontrándose este relajado pero atento al ambiente circundante (Thurmon et al 1996a, Hall et al 2001a). Por el contrario, los sedantes se caracterizan por inducir una depresión central generalizada, acompañada de somnolencia e indiferencia al ambiente circundante (Thurmon et al 1996a, Hall et al 2001a).

A la vista de estas definiciones, observamos que la mayor diferencia práctica entre sedación y tranquilización, estriba en la capacidad que presentan los sedantes de inducir sueño, debido a su acción más inespecífica y global sobre el sistema nervioso central (SNC). Por contra, los tranquilizantes se unen de forma selectiva a receptores específicos. En esta Tesis obviaremos las diferencias entre estos dos grupos de compuestos para hablar de ellos genéricamente como tranquilizantes/sedantes (Laredo 1996).

Introducción

Los tranquilizantes/sedantes se usan ampliamente en veterinaria para inmovilizar químicamente a pacientes, de cara a efectuar procedimientos poco cruentos (Gleed 1987, Muir y Hubbell 1989). Son también administrados de forma rutinaria en preanestesia, ya que resultan beneficiosos para el posterior desarrollo de la anestesia general. Cuando se utilizan de forma apropiada, proporcionan un estado de calma y sedación que permite vencer la resistencia y excitación que, en condiciones normales, se manifestarían durante la inducción anestésica. Además, reducen el estrés y las dosis necesarias de anestésicos generales por fenómenos de sinergismo (Price y Ohnishi 1980, Bednarski et al 1984, Gleed 1987, Hall y Clarke 1991).

El gato es una especie difícil de manejar. Su patrón de comportamiento característico, hace que en muchos casos una sedación profunda sea la única opción que permita manipularlos de forma segura. Por ello, y debido a sus potentes efectos sedantes, los agonistas α -2 han adquirido una especial relevancia en esta especie. Se calcula que en la actualidad, más de siete millones de pacientes son sedados o premedicados en todo el mundo con agonistas α -2 (Maze y Tranquilli 1991).

Los agonistas α -2 son derivados de la clonidina y manifiestan una acción sedante y analgésica de tipo central rápida y efectiva. A bajas dosis, presentan propiedades ansiolíticas similares a las de las benzodiacepinas (MacDonald et al 1989), mientras que a dosis más elevadas inducen una sedación profunda (Clarke y England 1989) y analgesia (Ylisela y Vainio 1989). El desarrollo de bradicardia, así como la aparición de bloqueos auriculoventriculares, son efectos constantes cuando son administrados en pequeños animales (Clarke y England 1989, Lombard et al 1989); también producen un estado de hipertensión inicial seguida de una prolongada hipotensión al administrarlos endovenosamente (England y Clarke 1989a). Los agonistas α -2 producen una disminución de la frecuencia respiratoria que puede ocasionar reducciones de la presión parcial de oxígeno arterial (England y Clarke 1989a).

Su acción se desarrolla en el SNC gracias a la estimulación de receptores α -2 ubicados a nivel presináptico, inhibiéndose así la liberación de noradrenalina (Scheinin y

MacDonald 1989, Virtanen 1989). A nivel postsináptico, los receptores α -2 situados en la musculatura vascular lisa, desarrollan vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Scheinin y MacDonald 1989, Autran de Morais y Muir 1995, Alibhai et al 1996).

La xilacina fue el primer agonista α -2-adrenérgico utilizado en veterinaria (Clarke y Hall 1969). Posteriormente, se han desarrollado la detomidina, la medetomidina y la romifidina. Tanto la xilacina como la detomidina y la romifidina son usadas frecuentemente en caballos (Clarke y Hall 1969, Hoffman 1974, Muir 1981, Alitalo 1986, Clarke y Taylor 1986, Clarke 1988). La xilacina también es utilizada en pequeños animales al igual que la medetomidina (Arbeiter et al 1972, Haskins et al 1986a, Vainio et al 1987, Clarke y England 1989, Vaha-Vahe 1989a).

La romifidina, 2 - [(2 - bromo - 6 - fluorofenilo) imino] imidazolidina monohidroclorhidrato, es un derivado imino-imidazolidínico, sintetizado por primera vez en 1985. Tras estudios farmacológicos en animales de laboratorio, se efectuaron pruebas clínicas en équidos en 1988 (Voegtli 1988). En esta especie, la romifidina ha sido utilizada como sedante para el desarrollo de procedimientos clínicos menores, y dentro de la premedicación (Poulsen Nautrup y Keller 1989, Diamond et al 1993, Kannegieter 1993, Keller y Genzow 1994, Kerr et al 1994). Sus efectos son similares a los de otros agonistas α -2 aunque su vida media es más larga y produce menos ataxia (England et al 1992). En el perro se han realizado diversos estudios con este agonista α -2 (England et al 1996a, England y Thompson 1997, Lemke 1999), sin embargo son pocas las investigaciones realizadas en el gato (Gomez-Villamandos et al 1994, Verstegen et al 1995, Selmi et al 2004).

El uso combinado de agonistas α -2 adrenérgicos con anestésicos disociativos ha sido ampliamente estudiado. La especie felina responde particularmente bien a la administración de estos fármacos junto con ketamina (Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Martínez 2000).

Introducción

La Ketamina, 2-(metilamino)-2-(2-clorofenil)-ciclohexano, es un anestésico disociativo utilizado en gran variedad de especies. Produce un estado de tipo cataléptico que comprende amnesia y analgesia somática (Green 1980). Su principal ventaja sobre otros anestésicos, radica en su tendencia a estimular el sistema cardiovascular (Haskins et al 1975, Clanaghan et al 1976, Haskins et al 1985), incrementando la frecuencia cardiaca mediante el aumento del tono simpático (Wong y Jenkins 1974, Appel et al 1979), la disminución de la retroalimentación de los baro-receptores (Dowdy y Kaya 1968) y la interferencia en la captación de norepinefrina por las terminaciones nerviosas simpáticas (Nedergaard 1973).

El efecto global de la ketamina sobre la circulación periférica es insignificante, porque su efecto directo vasodilatador compensa el aumento en el tono simpático (Gooding et al 1977). Con frecuencia se observa la aparición de un patrón respiratorio apneústico, un alargamiento del tiempo de recuperación y en algunas ocasiones, recuperaciones excitadas. Cuando se utiliza sola, produce una relajación muscular insuficiente o incluso hipertonicidad muscular acompañada de respuestas reflejas a estímulos nociceptivos. Diversos fármacos han sido combinados con ketamina para contrarrestar estos efectos adversos, como los derivados fenotiacínicos acepromacina (Sanford y Colby 1982, Martínez 2000) y promacina (Reid y Frank 1972), benzodiazepinas como el diazepam (Green et al 1980), analgésicos narcóticos como la morfina o la petidina (Hatch 1973, Martínez 2000) y agonistas α -2 adrenérgicos como la xilacina (Arnberg 1979, Sanford y Colby 1982, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990) y la medetomidina (Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Martínez 2000). Esta última por su mayor potencia y por la disponibilidad de un antídoto específico, el atipamezol, con licencia para su utilización, se ha convertido en el sedante que probablemente con mayor frecuencia se asocia a esta ciclohexilamina en la actualidad.

Como vemos, numerosas investigaciones han descrito las características de las combinaciones xilacina/ketamina y medetomidina/ketamina, pero hasta el momento son pocos los estudios que han sido realizados con la combinación romifidina/ketamina en el gato (Gomez-Villamandos et al 1994, Verstegen et al 1995).

En esta Tesis, se estudiarán en la especie felina, en primer lugar, los efectos sedantes de la romifidina, a dosis de 200, 400 y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, en comparación a la medetomidina a dosis de 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Posteriormente, se estudiarán los efectos anestésicos de la romifidina en combinación con ketamina a las siguientes dosis: romifidina 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ con ketamina 7.5 y 10 mg/Kg y romifidina 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ con ketamina 5 mg/Kg .

Este estudio proporcionará un conocimiento más preciso de la calidad y duración de la sedación con romifidina en la especie felina, y permitirá la determinación de las dosis intramusculares clínicamente más adecuadas. El uso de anestésicos disociativos junto con agonistas α -2 adrenérgicos para la realización de procedimientos menores en gatos, es una práctica habitual, por lo que el estudio de las diferentes dosis de la combinación romifidina/ketamina permitirá conocer la calidad de la anestesia inducida por las mismas y la determinación de las dosis intramusculares clínicamente más efectivas.

Los objetivos fundamentales de la presente Tesis son:

1. Estudiar los efectos sedantes de las dosis propuestas de romifidina en la especie felina.
2. Conocer los efectos de este sedante sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y termorregulador en la especie felina.
3. Determinar los efectos adversos inducidos por la romifidina en la especie felina.
4. Estudiar las características y la calidad anestésica de la combinación romifidina/ketamina a las dosis propuestas en la especie felina.
5. Analizar las modificaciones inducidas por las mismas sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y termorregulador en la especie felina.
6. Determinar los efectos adversos inducidos por estas en la especie felina.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. 1. INTRODUCCIÓN

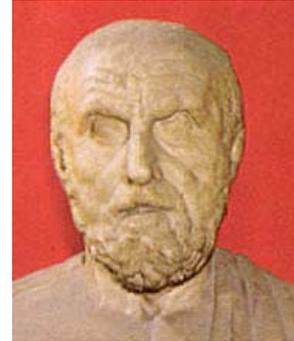
En las últimas décadas se ha producido un aumento espectacular en el empleo de diferentes fármacos sedantes, analgésicos y anestésicos para la tranquilización, contención, inmovilización química y anestesia de los animales domésticos. Los agentes empleados en la actualidad permiten manipulaciones que antes eran difíciles de realizar y que implicaban métodos de contención física, lo que suponía estrés y una menor seguridad tanto de los pacientes como del personal.

2. 2. REVISIÓN HISTÓRICA DE LA ANESTESIA

Los orígenes de la anestesia se pierden en los albores del tiempo. El alivio del dolor en los seres humanos parece que fue el objetivo de las primeras técnicas anestésico/analgésicas. El papiro de Eber, procedente de Babilonia y datado en el siglo XV

Revisión bibliográfica

a.C., explica el uso de una combinación de *Atropa mandragora*, beleño y amapola hervida como mezcla analgésica (Jones 2002). Los extractos de plantas fueron con frecuencia utilizados en forma de compresas narcóticas. Tanto el vino como otros tipos de alcohol junto con el cáñamo, los opiáceos y la lechuga también fueron empleados para inducir narcosis y analgesia en humanos (Thurmon et al 1996a). Hipócrates (460-377 a.C.) describió el uso del cáñamo para aliviar el dolor. Casi a la par, Vesalius introdujo un tubo en la tráquea de un cerdo y utilizó un fuelle para insuflar sus pulmones y mantenerlo vivo. El primer documento que refleja un acto anestésico en un caballo pertenece a Ruini en 1550, que administró una mezcla de alcaloides de la belladona con escarola destilada en la alimentación, siendo el resultado que el caballo durmió durante un día (Jones 2002).



Hipócrates

En 1665, Boyle inyectó opio en un perro. Un par de años después, de forma involuntaria se administró a un hombre, quedando este inconsciente. En 1742, Glover describió sus experiencias, en ellas administraba cloroformo y bromoformo por vía endovenosa, obteniendo, entre otras cosas, estupefacción. La utilización de inyecciones endovenosas en medicina veterinaria se le atribuye a Viborg en los primeros años del siglo XIX (Jones 2002).

En 1800, Humphrey Davy, propuso utilizar el óxido nitroso como remedio para el dolor intraoperatorio (Thurmon et al 1996a). Tanto el éter como el óxido nitroso, debido a sus propiedades hilarantes, fueron ampliamente utilizados a principios del siglo XIX como divertimento. En torno a 1831, Brodie demostró las propiedades anestésicas del éter administrándolo a humanos, pero estas experiencias no se documentaron hasta 20 años después.

Morton, dentista de Boston, es considerado como el pionero de la anestesia con éter en humanos. Realizó diferentes experimentos con gases, con el objetivo de alcanzar el cerebro gracias a la inhalación de los mismos. Pretendía demostrar, que la “silla del dolor”

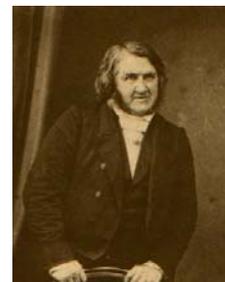
se encontraba en el cerebro y no en el punto de la lesión, como tradicionalmente se pensaba. Tras fructíferos experimentos con éter, en animales de laboratorio, construyó una máscara destinada a su utilización en humanos, y el mismo la probó. El 30 de septiembre de 1846 Eben H. Frost acudió a la consulta del Dr. Morton aquejado de un terrible dolor de muelas. Con el consentimiento de Frost, el Dr. Morton decidió utilizar el éter para evitar el enorme sufrimiento que supondría el procedimiento de



Primera demostración pública de una anestesia general por inhalación de éter.

extracción. Tras la inhalación de éter, Frost se durmió y la extracción se realizó con éxito. Al día siguiente el Dr. Morton se puso en contacto con el Dr. Warren, un reputado cirujano del Hospital General de Boston, Massachusetts, con el objetivo de realizar una demostración pública de su descubrimiento. El viernes, 16 de octubre de 1846, se realizó la primera demostración de una anestesia general con vapor de éter, anestesiándose a un paciente al que se le debía extirpar un tumor mandibular. La demostración resultó un éxito, y el Dr. Warren reseccionó el tumor sin los forcejeos y agónicos gritos que hasta ese momento emitían los pacientes que eran intervenidos. Al finalizar el procedimiento, y tras un sepulcral silencio, el Dr. Warren afirmó literalmente, “*Caballeros, esto no es una farsa*”. A partir de ese momento la noticia del descubrimiento de la anestesia por inhalación de vapor de éter se extendió rápidamente, y pronto muchos otros siguieron el ejemplo del Dr. Morton (Miller 1928).

Pocos meses después de la aparición del éter se sintetizó el cloroformo, este nuevo agente que empezó a utilizarse en Edimburgo, por el ginecólogo James Simpson, presentaba muchas ventajas sobre el éter, como su mayor potencia, y el resultado fue que este último dejó de utilizarse durante muchos años (Thurmon et al 1996a). El primer artículo sobre el uso del cloroformo en medicina veterinaria, pertenece a W.J. Goodwin, veterinario de la Reina Victoria. No obstante, en



James Simpson

Revisión bibliográfica

medicina humana el cloroformo fue el responsable de muchas muertes, sobre todo debido a fallo cardíaco. El éter se consideró más seguro, ya que la parada respiratoria solía preceder a la cardíaca, en cualquier caso la controversia entre estos dos agentes continuó durante décadas (Jones 2002).

Spencer Wells, publicó en 1889 un informe sobre el uso del hidrato de cloral. Parece que esta primera administración se realizó por vía subcutánea, y resultó notorio que no se produjese ningún tipo de irritación local (Jones 2002). Ore en 1872, realizó en Francia la primera anestesia en humanos con hidrato de cloral tras diversas pruebas en perros (Thurmon et al 1996a). Degive en Bélgica, en los primeros años del siglo XX, popularizó la administración endovenosa de este fármaco (Jones 2002).

En 1890, Penhale documentó la introducción de la cocaína como anestésico local, tras anestesiar membranas mucosas con este agente. Se administró cocaína a un perro en el ojo, y tras 3-4 minutos pudo extirparse la membrana nictitante (Jones 2002). Fue probablemente Hobday quien popularizó el uso de cocaína en medicina veterinaria, pero se describieron efectos indeseables tras su absorción en perros (Thurmon et al 1996a). La aparición de la procaína en 1905, incrementó la seguridad de las técnicas de anestesia local y regional. Hobday, publicó en 1915 el primer libro completamente dedicado a la anestesia veterinaria (Jones 2002).

Otro punto de interés, fue el concepto de premedicación anestésica introducido por Iliesco en Bucarest antes de la anestesia con cloroformo. Se utilizó escopolamina, en ocasiones combinada con morfina, administrada por vía intramuscular o subcutánea. Se sugirió que la premedicación reducía la excitación durante la inducción, disminuía la dosis de cloroformo necesaria y producía recuperaciones más rápidas que las observadas hasta ese momento.

Merillat, en su libro de cirugía veterinaria publicado en 1915, indicaba que hasta el momento la anestesia no era una práctica extendida en todo el mundo. Los comentarios de Hobday y Merillat, proporcionaron una recopilación de información que desembocó en el

desarrollo del Acta de Anestesia Animal en 1919 en el Reino Unido. El Acta obligaba al uso de anestesia para muchos tipos de cirugía. Aunque el Acta de 1919 aseguró tanto como fue posible el uso de la anestesia general, también supuso un retraso en la introducción de nuevas técnicas, particularmente de anestesia regional, en la práctica veterinaria. El Acta de 1919 se sustituyó por el Acta de Protección de los Animales (Acta Anestésica) de 1954, que a su vez fue modificada en 1964, lo que permitía al veterinario elegir el tipo de anestesia empleada (Jones 2002).

En los años 30 se introdujeron los barbitúricos, siendo el butalional el primero en emplearse. Eber utilizó hexobarbital en perros y gatos, y Kreutzer, en Estados Unidos, fue el primero en documentar la utilización del pentobarbital en anestesia veterinaria en 1931 (Thurmon et al 1996a). La mayor ventaja que presentaban estos fármacos era la inducción rápida y suave. Posteriormente se documentó que para periodos cortos de anestesia, el tiopental resultaba satisfactorio. Durante un largo periodo de tiempo, el tiopental y el pentobarbital fueron ampliamente utilizados en anestesia de pequeños animales, y su popularidad no decreció hasta los 60 con la aparición del halotano. Pese a todo el tiopental sigue utilizándose en la actualidad como fármaco de inducción anestésica (Jones 2002).

El desarrollo de la anestesia epidural se debe en gran medida a Brook. El primero en utilizar la anestesia espinal fue Corning en 1885, inyectando una solución de cocaína. Brook (1935) sugirió que fueron Cullie y Sendrall en 1901, los primeros en utilizar esta técnica en caballos, mulos y perros puncionando el espacio lumbosacro. Farquharson, en América desarrolló la técnica de anestesia paravertebral, probando su gran utilidad en rumiantes en 1940. El desarrollo de la anestesia regional endovenosa se llevó a cabo por Bier en humanos, durante los primeros años del siglo XX. Posteriormente, esta técnica se abandonó durante varias décadas, para ser reintroducida a principios de los 60.

Las décadas de los 40 y 50, vieron el desarrollo de los anestésicos inhalatorios ciclopropano y tricloroetileno, aunque ambos dejaban mucho que desear. En 1954, se introdujo el concepto de anestesia balanceada, desarrollando un protocolo anestésico que constaba de premedicación, inducción con un barbitúrico endovenoso y mantenimiento con

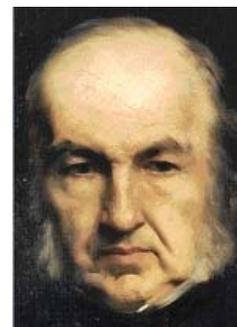
Revisión bibliográfica

un agente inhalatorio vehiculado en oxígeno (Hall y Weaver 1954). El mayor ímpetu en el desarrollo de la anestesia inhalatoria vino dado por la síntesis del halotano por Raventos (1956) y Suckling (1957).

La aparición de los derivados fenotiacínicos en los años 50, supuso un gran avance en la sedación veterinaria, al poder administrarse en la mayoría de especies. El primer fenotiacínico desarrollado fue la clorpromacina. A finales de los 60, apareció el primer agonista α -2 adrenérgico, la xilacina, desarrollado en principio para su uso en rumiantes. Poco después su uso se extendió a otras especies como el caballo, el perro y el gato. Posteriormente en los años 80, surgieron tres nuevos agonistas, la detomidina y la romifidina, destinadas a caballos, y la medetomidina con su antagonista específico, el atipamezol, para uso en perros y gatos.

A principios de los años 70, se introdujo la ketamina, un anestésico disociativo que rápidamente desplazó a la fenciclidina. En los años 80 apareció el propofol, un anestésico endovenoso, derivado fenólico que era usado principalmente como inductor anestésico. En esta misma década se sintetizó el isofluorano. Más recientemente se han desarrollado dos nuevos agentes inhalatorios, el desflurano y el sevofluorano, ambos con una baja solubilidad en sangre lo que conlleva una mayor rapidez de acción y un mejor control del plano anestésico.

Los bloqueantes neuromusculares se conocen desde hace siglos, pero sólo desde la primera mitad del siglo XX han sido empleados clínicamente en anestesia. El primero en aportar información procedente de Sudamérica en el siglo XVI, acerca de estos compuestos, fue Sir Walter Raleigh. Waterton en 1847 describió la administración de curare a un burro al cual mantuvo vivo gracias a un fuelle que utilizó para insuflar sus pulmones hasta que el animal se recuperó, tras la experiencia el animal vivió 25 años más. Claude Bernard fue el primero en investigar la farmacología del curare y los problemas derivados del mantenimiento de la conciencia en aquellos animales a los que se les administraba este producto. A mediados de



Claude Bernard

los años 50, se describió el uso de la succinilcolina en anestesia canina (Hall y Weaver 1950). A principios de los años 80 aparecieron dos nuevos bloqueantes neuromusculares, el vecuronio y el atracurio. El atracurio despertó un gran interés debido a su ruta de metabolización por medio de la degradación de Hofmann. Más recientemente se han introducido nuevos compuestos. El rocuronio y el cis-atracurio, este último es un isómero del atracurio. El uso de ambos agentes ha sido documentado en perros (Jones 2002).

2. 3. TRANQUILIZACIÓN/SEDACIÓN

Existe una considerable confusión con respecto a la terminología aplicada a los sedantes, tranquilizantes e hipnóticos, y ninguna clasificación individual es totalmente satisfactoria:

1- Hipnótico: Depresor del sistema nervioso central que induce sueño, o intensifica la profundidad del sueño (ej. Barbitúricos, propofol, etc.).

2- Sedante: Fármaco que elimina la ansiedad y permite la relajación del paciente induciendo un estado de adormecimiento. Muchos fármacos pueden definirse como sedantes y/o hipnóticos dependiendo de la dosis empleada (ej. Agonistas α -2 adrenérgicos, benzodiazepinas, hidrato de cloral).

3- Tranquilizante: Fármaco que elimina la ansiedad sin inducir sueño. También son denominados neurolépticos (ej. Derivados fenotiacínicos, butirofenonas).

Esta terminología se ha tornado impopular en las últimas décadas (Tobin y Ballar 1979) y apenas se emplea. La distinción entre tranquilizantes y sedantes es más semántica que real. Podemos, por tanto obviar las diferencias entre estos dos grupos de compuestos y hablar de ellos genéricamente como tranquilizantes/sedantes (TQ/S) (Laredo 1996). No obstante, un incremento en la dosis de tranquilizantes produce efectos secundarios (signos extrapiramidales) pero no implica la pérdida de la consciencia, mientras que una sobredosis de sedantes induce una profunda depresión del SNC similar a una anestesia general.

Revisión bibliográfica

2. 3. 1. El Tranquilizante/Sedante Ideal

La búsqueda de fármacos que reúnan todos los requisitos para una contención química ideal aún continúa en todas las especies. Para ello, es necesario considerar que los objetivos principales de la inmovilización química son la reducción de la aprensión y del estrés (Knowles 1957).

El tranquilizante/sedante ideal debería poseer un amplio margen de seguridad (MS), que constituya un equilibrio adecuado entre la dosis letal y la efectiva. Un MS amplio permite cierto margen de error, ya sea por sobre o infraestimación del peso corporal, o por la variación individual en la respuesta al fármaco. La estabilidad de la solución es importante, ya que algunos TQ/S precisan del almacenamiento en lugares frescos y secos (ej. Agonistas α -2 adrenérgicos) y/o protegidos de la luz (ej. Acepromacina, xilacina). El TQ/S ideal debería permanecer estable en solución (Ocampo y Sumano 1985). Para incrementar la seguridad, muchos agentes de contención química se combinan actualmente con otros productos a dosis más bajas, por lo que estas soluciones deberán presentar propiedades físico-químicas compatibles para su mezcla con otros compuestos (Goodman 1980).

La mayoría de los agentes para contención química se administran intramuscularmente y no deben ser irritantes. Algunos agentes irritan o causan dolor local transitorio en el sitio de inyección, debido fundamentalmente a su pH. Además, aunque una solución no sea irritante por sí misma, el líquido inyectado con excesiva presión o volumen, podría rasgar las fibras musculares. Por ello es importante que la concentración del fármaco sea lo suficientemente alta como para permitir su uso efectivo con pequeños volúmenes, o que el producto sea lo suficientemente potente para que produzca el efecto deseado a bajas dosis (Ocampo y Sumano 1985).

También es deseable que el periodo de inducción de la sedación sea corto. Actualmente, los agentes de contención química requieren entre 10 y 30 minutos después de la inyección intramuscular para que se alcance el pico de sedación.

El TQ/S ideal debería tener un antídoto específico. El antídoto revierte los efectos del fármaco evitando en caso de accidente la muerte del animal por paro respiratorio u otros problemas, o simplemente sirve para acelerar la recuperación. Existen antídotos disponibles para los agonistas α -2 adrenérgicos y las benzodiazepinas.

2. 3. 2. Farmacología de los Tranquilizantes/Sedantes

Como ya se ha indicado, estos fármacos son utilizados principalmente como depresores del sistema nervioso central (SNC). Muchos animales exhiben signos de miedo y ansiedad cuando son manipulados por personal desconocido en un ambiente poco familiar. La reducción del estrés es útil de cara a la anestesia general o para manipular pacientes nerviosos o agresivos. El miedo causa un incremento en los niveles de catecolaminas circulantes lo cual puede resultar contraproducente; por ejemplo, el halotano sensibiliza al miocardio frente a las catecolaminas, por lo que el estrés previo a una anestesia realizada con halotano puede desembocar en la aparición de arritmias cardíacas (Price y Ohnishi 1980). La sedación permite una manipulación más suave y menos arriesgada. Con la excepción de los agonistas α -2 adrenérgicos, estos fármacos no procuran analgesia, por lo que deben ser combinados con analgésicos narcóticos y aine's, si se utilizan como preanestésicos o si se pretende potenciar su capacidad sedante por efectos sinérgicos. Una vez administrados, el paciente debe ser alojado en un lugar tranquilo y libre de estímulos, además hay que proporcionar el tiempo necesario para que estas drogas desarrollen plenamente su actividad (Gleed 1987).

Los TQ/S presentan sinergismo con otros compuestos, como los anestésicos generales, que también actúan a nivel de SNC. Esto permite la reducción de la dosis necesaria de barbitúricos, propofol, analgésicos narcóticos y agentes halogenados, lo cual reduce la posibilidad de aparición de efectos secundarios de tipo dosis dependiente, además de disminuir el coste global del procedimiento (Bednarski et al 1984).

Revisión bibliográfica

La recuperación de una anestesia general puede ser más suave gracias al uso de TQ/S. Estos son administrados normalmente en la premedicación anestésica pero también pueden ser utilizados en el periodo de recuperación para facilitar un despertar libre de excitación (ej. Caballos) o si se presentan cuadros persistentes de delirio emergente.

Todos los TQ/S presentan las características mencionadas anteriormente, sin embargo cada uno de ellos tiene sus propiedades farmacológicas y contraindicaciones particulares. El conocimiento de estas características hace más racional su elección en diversas situaciones clínicas. Las fenotiacinas, por ejemplo, presentan propiedades antiarrítmicas (Muir et al 1975) lo cual puede hacerlas útiles cuando se anticipan disritmias, no obstante también producen hipotensión (Hall 1960) y deben por tanto ser desestimadas en pacientes hipovolémicos, o ser empleadas con cautela.

Los tranquilizantes o neurolepticos más usados en gatos son los derivados fenotiacínicos, por su parte, los sedantes más utilizados son las benzodiazepinas y los agonistas α -2 adrenérgicos (Laredo 1996).

2. 3. 2. 1. Derivados fenotiacínicos

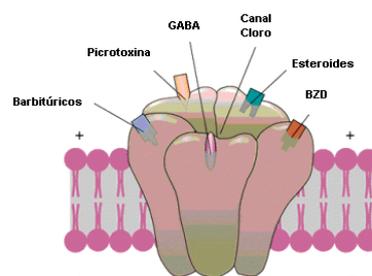
Estas drogas deprimen el tronco encefálico y las vías que se dirigen hacia la corteza cerebral, tranquilizan al animal y reducen la actividad motora por antagonismo de los receptores dopaminérgicos (Booth 1982). Se caracterizan por sus suaves efectos tranquilizantes que se acompañan de un escaso grado de relajación muscular y por su falta, a excepción de la metotrimepricina, de poder analgésico (Hall et al 2001a).

La acepromacina es el fenotiacínico más usado en veterinaria. Entre sus cualidades, además de su capacidad tranquilizante, moderada en gatos, se encuentran la actividad antihistamínica, antiemética, antiespasmódica y la disminución de la sensibilidad del miocardio frente a las catecolaminas. Sus efectos adversos más manifiestos son hipotensión, hipotermia y disminución de la frecuencia cardíaca a dosis adecuadas (Lukasik 1999).

La acepromacina disminuye la actividad motora espontánea, aunque a dosis altas, origina efectos extrapiramidales (rigidez, tremor, acinesia) o catalépticos. Por tanto no es recomendable, utilizarla en animales que presenten historiales de epilepsia, o patologías que predispongan a estos ataques (Thurmon et al 1996b). Deprime directamente el centro termorregulador talámico, esta propiedad unida al pequeño tamaño de los gatos, predispone el desarrollo de hipotermia. Este fármaco puede administrarse por vía oral a dosis de 1-3 mg/Kg, o por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa a dosis de 0,03-0,1 mg/Kg en perros y gatos. La premedicación con acepromacina no reduce significativamente la dosis de inducción de propofol en gatos (Brearley et al 1988, Geel 1991), pero sí reduce la de tiopental aproximadamente en un 30%. La acepromacina también es utilizada como premedicación antes de la administración de ketamina, reduciendo la dosis necesaria de esta última como inductor anestésico (Short 1987).

2. 3. 2. 2. Benzodiacepinas

No es fácil clasificar farmacológicamente este grupo, ya que los distintos miembros de la serie son muy eficaces como anticonvulsivantes, ansiolíticos, sedantes e incluso relajantes musculares (Cruz 1997). Las benzodiacepinas se ligan a receptores específicos, localizados postsinápticamente en terminaciones nerviosas a lo largo del SNC. La mayor concentración de receptores se encuentra en la corteza cerebral. Estos receptores han sido encontrados en orden de densidad decreciente en el hipotálamo, cerebelo, hipocampo, médula oblonga y médula espinal (Mohler y Okada 1977). Su capacidad ansiolítica y relajante muscular, deriva de un incremento en la disponibilidad de la glicina (neurotransmisor inhibitorio). Las benzodiacepinas actúan en vías neuronales en las cuales el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor principal (Costa y Giudotti 1979). Ejercen su efecto ligándose a receptores específicos del GABA. No tienen efecto analgésico. Como



Revisión bibliográfica

preanestésicos, las benzodiazepinas son utilizadas comúnmente en combinación con analgésicos opiáceos. En gatos, se combinan con anestésicos disociativos (ketamina y tiletamina) con mucha frecuencia para prevenir la rigidez muscular, así como los efectos disfóricos que inducen estos fármacos (Lukasik 1999). Las benzodiazepinas más utilizadas, en la especie felina, son el diazepam, el midazolam y el zolacepam.

En gatos sanos presentan una acción sedante ligera, y sus propiedades ansiolíticas pueden incluso contribuir a que su manejo sea más dificultoso (Gleed 1987). Sin embargo, son fármacos de primera elección ante la posible aparición de crisis convulsivas. También son recomendadas como premedicación de gatos con problemas cardiovasculares o respiratorios, ya que a las dosis habituales interfieren mínimamente con el sistema cardiorrespiratorio (Gleed 1987).

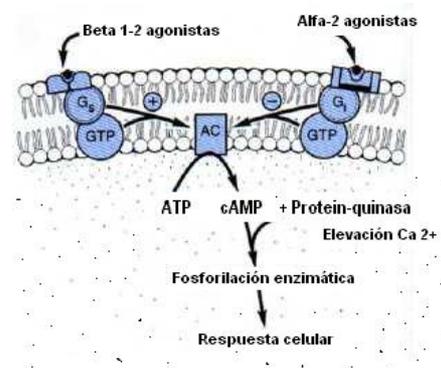
El diazepam es probablemente la benzodiazepina mejor conocida por su poder ansiolítico y anticonvulsivo. Su inyección debe realizarse por vía endovenosa lenta (0,5-1 mg/kg), ya que la administración intramuscular resulta dolorosa y la absorción no es tan completa, particularmente en gato. También puede administrarse por vía oral y rectal (Cruz 1997). Atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica así como la fetoplacentaria. Su metabolismo es principalmente hepático, por lo que su acción puede verse prolongada en caso de disfunción hepática importante. Es metabolizado en un 96% por demetilación e hidroxilación en humanos, ratas y perros. Sus metabolitos son farmacológicamente activos excretándose en un 70% por orina y en un 10% por heces (Thurmon et al 1996b).

El midazolam puede ser administrado tanto por vía intramuscular como endovenosa (0,07-0,25 mg/kg) (Lukasik 1999). Es hidrosoluble por lo que tras su administración intramuscular sus efectos son más predecibles que los del diazepam. Sus efectos en SNC son similares a los del diazepam al igual que su metabolismo pero presenta una vida media más corta (Paddleford 1999b). En humanos, dosis subanestésicas inducen una fuerte sedación. Este efecto es poco evidente en perros y gatos. En cualquier caso el midazolam suele combinarse con ketamina u opiáceos para potenciar su sedación.

Las benzodiacepinas en general pueden producir cambios en el comportamiento, especialmente cuando se administran endovenosamente en ausencia de otros depresores del SNC. En gatos, pueden producir inquietud, vocalización y excitación paradójica, debido probablemente a una desinhibición, que les hace comportarse de forma más instintiva y salvaje. El consumo de comida también puede verse aumentado tras la administración de benzodiacepinas (Thurmon et al 1996b).

2. 3. 2. 3. Agonistas α -2 adrenérgicos

Dentro de la familia de los receptores α -adrenérgicos merece ser destacado el adrenergico receptor α -2, que presenta efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. Su activación no suele producir una depresión respiratoria profunda y no crea adicción. Gracias al uso de marcadores radiactivos este receptor ha sido dividido en diferentes subtipos: α -2A, α -2B, α -2C y α -2D. Se han encontrado



receptores α -2 en el SNC, tracto gastrointestinal, útero, riñones y glóbulos rojos (Cullen 1996). Existen antagonistas selectivos que revierten rápidamente las acciones producidas por los agonistas α -2 adrenérgicos (Thurmon et al 1996b).

Los efectos sedantes y analgésicos de este receptor son muy similares a los inducidos por la activación de receptores opiáceos en el SNC debido a que ambos se encuentran en regiones similares del cerebro e incluso en ocasiones en las mismas neuronas. Cuando los agonistas μ -opiáceos o los agonistas α -2 se unen a sus receptores específicos, las proteínas G asociadas a la membrana son activadas. Esto permite la apertura de los canales de K^+ de la membrana neuronal, causando la pérdida de este ión. La neurona queda hiperpolarizada siendo incapaz de responder a nuevos estímulos. A nivel presináptico se impide la liberación de noradrenalina lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas a los estímulos, produciendo por ello una depresión del SNC por

Revisión bibliográfica

efecto simpaticolítico con pérdida de las funciones de alerta y vigilancia (Paddleford 1999b).

Los agonistas α -2 adrenérgicos causan bradicardia, disminución del gasto cardiaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales. Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford 1999b). A nivel hemodinámico producen un cuadro hipertensivo de corta duración seguido de una marcada hipotensión, tras su administración endovenosa. Se recomienda la administración de fluidos intravenosos como soporte de la función cardiovascular. Es conveniente la cateterización de una vena periférica de forma previa a la administración de estas drogas, ya que la vasoconstricción periférica que se desarrolla tras el inicio de la sedación, dificulta en gran medida la venoclisis (Alibhai et al 1996).

Los agonistas α -2 no alteran en gran medida la dinámica respiratoria, aunque en ocasiones la respiración puede tornarse superficial e intermitente, llegando en algunos pacientes a producir cianosis. El desarrollo de edemas de pulmón ha sido asociado, sobre todo en ovejas, al uso de estos fármacos (Celly et al 1997a).

Otros efectos secundarios incluyen la emesis, especialmente en gatos, un ligero tremor muscular, reducción de la motilidad intestinal e incremento del tono uterino. También inhiben la liberación de insulina, produciendo un aumento de la glucemia, así como una disminución en la ADH incrementando marcadamente la diuresis (Lukasik 1999).

La clonidina es el prototipo de los agonistas α -2 adrenérgicos (Celly et al 1997b), siendo los compuestos de este grupo que normalmente se usan en la sedación de pequeños animales, la xilacina y la medetomidina. En el caballo se utilizan rutinariamente la xilacina, la detomidina y la romifidina.

2. 3. 2. 3. 1. XILACINA

Es un derivado tiacínico con capacidad analgésica, sedante y relajante muscular (Paddleford 1999b). Su ratio de especificidad α -2/ α -1 es 160/1. Fue el primer agonista α -2 utilizado en veterinaria como sedante y analgésico. Se sintetizó en Alemania en 1962 con el fin de ser utilizado como antihipertensivo en humanos, pero se descubrió que presentaba un gran poder sedante en animales. Inicialmente se utilizó como sedante para el ganado y otros rumiantes en Europa. En los años 70, distintos artículos describieron su utilidad como coadyuvante anestésico tanto en literatura europea como americana (Clarke y Hall 1969, Amend et al 1972, Hoffman 1974). Estos artículos reflejaban la efectividad de la xilacina en la eliminación de la hipertonicidad muscular en perros y gatos tras la administración de ketamina (Amend et al 1972, Yate 1973), así como una rápida sedación, analgesia y relajación muscular tras su administración endovenosa en rumiantes y équidos (Kerr et al 1972a, Kerr et al 1972b, McCashin y Gabel 1975). Fue también evidente la necesidad de variar la dosis en función de la especie, para conseguir el mismo grado de sedación y analgesia. Las propiedades de la xilacina no fueron atribuidas a una estimulación central de los adrenorreceptores α -2 hasta 1981 (Hsu 1981).

La dosis efectiva en perros y gatos oscila en un rango de 0,25 a 0,5 mg/Kg por vía endovenosa y de 0,5 a 1 mg/Kg por vía intramuscular. La sedación tras su administración intramuscular será efectiva a los 10-15 minutos, y tras 3-5 minutos si se ha inyectado endovenosamente. Pese a que sus efectos sedantes se prolongan durante 1 ó 2 horas, manifestando síntomas de sedación incluso hasta 4 horas después de su aplicación, el efecto analgésico desaparece a los 20 ó 30 minutos, lo que debe ser tenido en cuenta si no se administra junto a otro analgésico (Thurmon et al 1996b).

La xilacina debe ser administrada con precaución en gatos con alteraciones cardiacas, hipovolemia, disfunciones respiratorias, insuficiencia renal o hepática, desórdenes convulsivos o debilitados. Como los agonistas α -2 pueden aumentar la motilidad uterina su administración en hembras gestantes es controvertida. Aparece también una depresión de los mecanismos termorreguladores, por lo que en función de la

Revisión bibliográfica

temperatura ambiental el paciente puede desarrollar tanto hipotermias como hipertermias. Un incremento en la dosis no suele acompañarse de un aumento de los niveles de sedación aunque sí prolonga la duración de sus efectos (Lukasik 1999).

2. 3. 2. 3. 2. MEDETOMIDINA

La medetomidina fue descrita por primera vez hace casi veinte años (Savola et al 1986), y posee una mayor afinidad por el adrenergico receptor α -2, sobre el que actúa como un agonista casi total (Virtanen et al 1988). Así, su ratio de selectividad α -2/ α -1 es de 1620/1, o sea de 5 a 10 veces mayor que el de la detomidina, la clonidina, la xilacina y otros compuestos con un mecanismo de acción similar. La medetomidina es por tanto el agonista α -2 más selectivo (Virtanen et al 1988). Existen dos estero-isómeros de esta molécula: El estereo-isómero D es activo y afecta al sistema cardiovascular y al SNC, mientras que el estereo-isómero L es inactivo (Savola 1986, Vickery et al 1988, Virtanen 1989).

Las dosis efectivas en perros oscilan en un rango de 0,01 a 0,04 mg/Kg por vía intramuscular y endovenosa, siendo en el gato de 0,04 a 0,08 mg/Kg por las mismas vías de administración (Lukasik 1999). Los efectos sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, endocrino, reproductor y SNC, así como su metabolismo hepático y eliminación renal son similares a los descritos con anterioridad.

2. 3. 2. 3. 3. DETOMIDINA

Fue desarrollada para su uso como sedante y analgésico en caballos y ganado, no utilizándose de forma habitual en pequeños animales. Es un derivado imidazólico lipofílico y ligeramente básico (Virtanen et al 1985, Virtanen y MacDonald 1985, Virtanen y Nyman 1985). Comparada con la xilacina, la detomidina presenta una mayor especificidad sobre los receptores α -2, siendo su ratio de selectividad α -2/ α -1 de 260/1 (Lukasik 1999). Su dosis efectiva oscila en un rango de 0,01 a 0,04 mg/Kg en équidos (Thurmon et al 1996b).

La detomidina a dosis de 0,02 mg/Kg induce, en caballos, efectos similares a los de la xilacina a dosis de 1,1 mg/Kg, pero sus efectos se prolongan hasta los 45 minutos. Ha sido administrada a gatos anestesiados (1-30 μ g/Kg endovenoso), los cuales desarrollaron hipotensión y bradicardia dosis-dependientes (Savola et al 1985). Sus efectos han sido revertidos por el antagonista α -2 idazoxan.

2. 3. 2. 3. 4. ROMIFIDINA

La romifidina es el agonista α -2 adrenérgico de más reciente comercialización desarrollado principalmente para su uso en caballos. Su ratio de selectividad α -2/ α -1 resulta controvertido, oscilando entre 340/1 (informe técnico Pfizer) y 440/1 (informe técnico Virbac), aunque estudios recientes parecen corregir este ratio y reducirlo hasta 93/1 (Pascoe, comunicación personal en ACVA-L 2003). Produce menos ataxia que la xilacina y la detomidina a dosis equipotentes (England et al 1992). En la especie equina, a dosis de 0,08 mg/Kg los signos de sedación son menos marcados que con otros agonistas α -2, pero la duración de los efectos es mayor, rondando las 3 horas (England et al 1992).

En perros han sido realizados estudios con romifidina utilizando dosis de 0,02, 0,04, 0,08 y 0,12 mg/Kg donde produce los efectos típicos de los agonistas α -2, incluyendo la sedación, vómito, bradicardia con taquicardias intermitentes y reducción de la frecuencia respiratoria (England et al 1996a, England y Hammond 1997), habiéndose realizado muy pocos estudios, hasta el momento, en la especie felina (Gómez-Villamandos et al 1994, Selmi et al 2004). La romifidina manifiesta una potencia de acción similar, a la misma dosis, tras su administración en perros por vía endovenosa o subcutánea, con la salvedad de un inicio de acción más lento (England y Thompson 1997). Sin embargo, la medetomidina presenta una potencia de acción diferente en función de la vía de administración utilizada (Vanio et al 1987, England y Clarke 1989).

Revisión bibliográfica

2. 3. 2. 4. Antagonistas α -2 adrenérgicos

Uno de los avances más importantes de la última década en anestesia veterinaria, ha sido la síntesis de antagonistas para la reversión de regímenes de anestesia inyectable. Adquiere especial relevancia, la aplicación clínica de antagonistas α -2 como la yohimbina, la tolazolina, el idazoxan y principalmente el atipamezol para revertir la sedación y relajación muscular inducidas por los agonistas α -2 (Thurmon et al 1996b).

2. 3. 2. 4. 1. TOLAZOLINA

Este fármaco ha sido utilizado en diferentes especies para antagonizar la sedación inducida por la xilacina, o para revertir parcialmente los efectos depresores originados por los agonistas α -2 adrenérgicos, dentro de diferentes regímenes anestésicos (Hsu et al 1987).

En anestesia veterinaria, la tolazolina es el antagonista α -2 menos específico. Además, presenta una potente acción agonista de los receptores H_2 , y ha sido asociado a hemorragias digestivas tras su administración crónica en pacientes humanos. También ha sido implicada en la producción de dolor abdominal, náuseas, diarrea y exacerbación de úlceras pépticas (Silverman et al 1970).

2. 3. 2. 4. 2. YOHIMBINA

La yohimbina es un antagonista α -2 efectivo, aunque menos específico que el atipamezol (Paddleford 1999b). Su rango de dosis oscila de 0,1 a 0,11 mg/Kg en perros y el de 0,1 mg/Kg en gatos. Puede causar una hipertensión transitoria, excitación del SNC, temores musculares, salivación, incremento del ratio respiratorio y mucosas hiperémicas. Revierte la analgesia inducida por los agonistas α -2, por tanto está contraindicada en pacientes donde la analgesia dependa únicamente de estos compuestos. Debe ser utilizada con precaución en animales con desórdenes convulsivos o disfunción renal (Lukasik 1999). Administrada junto con 4-aminopiridina, la yohimbina revierte combinaciones de agonistas

α -2 con ketamina, opiáceos u otros tranquilizantes (Hatch et al 1984, Heaton y Brauth 1992).

2. 3. 2. 4. 3. ATIPAMEZOL

El atipamezol es el antagonista α -2 adrenérgico más selectivo. Su ratio de selectividad α -2/ α -1 es de 200 a 300 veces mayor que el de la tolazolina (Virtanen et al 1989) situándose en 8526/1 (Cullen 1996). La especificidad del atipamezol por los receptores α -2 adrenérgicos es superior a la de otros antagonistas disponibles y carece de actividad beta, GABAérgica, histaminérgica, dopaminérgica, serotoninérgica, muscarínica, opiácea y benzodiacepínica (Virtanen et al 1989).

Para la reversión de la acción de la medetomidina la dosis recomendada oscila en un rango de 0,04 a 0,5 mg/Kg, revirtiendo también la acción del resto de agonistas α -2 ajustando su dosis de acuerdo a la selectividad α -2/ α -1 pertinente. En el perro esto equivale a la administración de 5 veces la dosis previa de medetomidina. En gatos la dosis empleada es 2-4 veces la utilizada de medetomidina. No se recomienda su administración endovenosa. El antagonismo de los efectos sedantes y analgésicos se produce a los 5-15 minutos de su administración (Virtanen 1989). Tras el uso del atipamezol, la analgesia deberá ser complementada con otros fármacos en aquellos pacientes donde solamente se hayan empleado agonistas α -2. Tras la administración de este compuesto pueden aparecer temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea y excitación (Lukasik 1999).

La administración de antagonistas α -2 adrenérgicos para revertir sedaciones no está enteramente libre de riesgos. Algunos animales han muerto tras una administración rápida endovenosa de yohimbina y tolazolina (Hsu et al 1987). Pueden desarrollarse marcadas hipertensiones y bradicardias tras su administración endovenosa rápida. Estos efectos indeseables pueden ser prevenidos disminuyendo la velocidad de inyección o mejor administrándolos vía intramuscular. La aparición de estos efectos indeseables es extremadamente rara cuando el antagonista se administra correctamente. El uso de

Revisión bibliográfica

antagonistas α -2 más selectivos, como el atipamezol, reduce también la posibilidad de aparición de efectos adversos (Thurmon et al 1996b).

2. 3. 2. 5. Neuroleptoanalgesia

Algunos pacientes toleran la manipulación física durante el desarrollo de diferentes métodos diagnósticos tales como radiografías o ecografías; sin embargo, los gatos debido a su carácter agresivo, ingobernable o simplemente porque el procedimiento que pretendemos realizar resulta doloroso, desarrollan diferentes grados de estrés, que pueden suponer un riesgo añadido a la patología preexistente. La inmovilización química, resulta entonces una ventaja tanto para nuestros animales domésticos como para el profesional veterinario. El uso de fármacos o combinaciones de ellos, que procuren analgesia y sedación, permite una correcta manipulación del paciente, facilitando el posicionamiento adecuado de los pacientes durante el desarrollo de métodos diagnósticos así como de técnicas quirúrgicas poco invasivas. Estos procedimientos pueden ser llevados a cabo en menos tiempo y con mayor precisión cuando se realizan con la colaboración del paciente (Lukasik 1999).

La combinación de fármacos de diferentes categorías suele potenciar sus efectos favorables minimizando sus efectos adversos. Las dosis de estas drogas son reducidas con respecto a las utilizadas cuando se administran individualmente, pero debido a efectos sinérgicos sus capacidades sedantes y analgésicas se ven potenciadas. El término neuroleptoanalgesia (NLA), es utilizado para describir la combinación entre opiáceos y fenotiacínicos o butirofenonas (neurolépticos). Los principios de uso son los mismos que cuando se combinan sedantes y opiáceos, pero los agentes neurolépticos tienen la capacidad específica de reducir el vómito inducido por los opiáceos (Hall et al 2001a). Tras el empleo de estos fármacos, ya sea de forma individual o combinada, los pacientes deben ser correctamente monitorizados (Short 1987a).

Pese a ser animales aparentemente sanos, se debe proporcionar fluidoterapia a todos los pacientes profundamente sedados. Esta simple medida de precaución reduce la

incidencia de aparición de problemas cardiovasculares. La edad, el peso, el temperamento, la condición física, el método diagnóstico o el procedimiento quirúrgico, así como la duración y las posibles complicaciones que pudieran aparecer, deben ser tenidas en cuenta durante la elección del régimen neuroleptoanalgésico (Thurmon et al 1996b).

La ruta de administración influye directamente en el tiempo requerido por estos fármacos para alcanzar plenamente la sedación. La administración subcutánea requiere de 30 a 60 minutos para desarrollar sus efectos, la intramuscular reduce el tiempo a 15-30 minutos, disminuyendo hasta los 1-5 minutos tras la administración endovenosa. Esta última vía resulta a menudo dificultosa en la especie felina. Para evitar la sobredosificación no deben administrarse fármacos sedantes o analgésicos adicionales, hasta que haya transcurrido el tiempo necesario para que se desarrolle plenamente su potencial (Gleed 1987).

En todos los casos, tras la administración de la NLA los pacientes deberán ser ubicados en una jaula confortable, libres de estímulos visuales y auditivos, lo cual influirá en una reducción de las dosis necesarias y en una mayor rapidez en la aparición de los efectos deseados, debido a una menor liberación de catecolaminas endógenas.

Es importante tener en cuenta los efectos de los diferentes fármacos utilizados, a la hora de elegir un protocolo de sedación, ya que en ocasiones pueden alterar los resultados de determinados métodos diagnósticos. Los opiáceos pueden inducir jadeo, lo cual aumenta los movimientos del animal pudiendo interferir en la realización de radiografías. Los agonistas α -2 adrenérgicos causan acúmulo de gas en el sistema gastrointestinal, imposibilitando la correcta interpretación de ecografías abdominales (Thurmon et al 1996b).

Algunos procedimientos diagnósticos aparentemente inocuos pueden producir dolor. Un paciente con una artritis coxofemoral severa, puede manifestar dolor durante la manipulación necesaria para la realización de radiografías. Es necesario proporcionar analgesia durante y después del desarrollo de procedimientos que puedan agravar el dolor

Revisión bibliográfica

inducido por la patología preexistente. Analgésicos orales, como los aine's pueden y deben ser prescritos, cuando el paciente abandona el hospital, así mismo los propietarios deben ser informados de los efectos secundarios de este tipo de fármacos. En general, debemos asumir, que cualquier procedimiento que induzca dolor en el ser humano, puede causarlo también en animales (Lukasik 1999).

Las combinaciones neuroleptoanalgésicas, suelen ser buenas para el desarrollo de procedimientos que requieren sedación. Son usadas generalmente en pacientes jóvenes y sanos, pero también estarán indicadas, con las precauciones pertinentes en animales viejos o enfermos. Además, junto a técnicas de anestesia local o regional pueden permitir la realización de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos en pacientes donde la anestesia general resulte arriesgada (Short 1987a).

Algunos ejemplos de combinaciones neuroleptoanalgésicas aptas para la especie felina serían:

- Acepromacina y butorfanol.
- Acepromacina y morfina.
- Acepromacina y petidina.
- Acepromacina y buprenorfina.

Las combinaciones de benzodiazepinas con opiáceos pueden resultar más apropiadas en animales pediátricos, geriátricos o con compromisos de diversa índole. Las benzodiazepinas apenas inducen alteraciones sobre el sistema cardiovascular, y pueden ser utilizadas en animales con una reserva orgánica disminuida.

Ejemplos de combinaciones de benzodiazepinas y opiáceos en la especie felina serían:

- Midazolam y buprenorfina.
- Midazolam y morfina.

- Diacepam y butorfanol.
- Diacepam y petidina.

Los agonistas α -2 adrenérgicos, especialmente la medetomidina, puede proporcionar una buena sedación y analgesia cuando se administra de forma individual, aunque su combinación con opiáceos o benzodiacepinas, permite la reducción de las dosis de agonistas α -2 adrenérgicos, obteniendo una excelente sedación debido a sus efectos sinérgicos.

Ejemplos de combinaciones con agonistas α -2 adrenérgicos en la especie felina serían:

- Xilacina y butorfanol.
- Xilacina y buprenorfina.
- Xilacina y petidina.
- Xilacina, butorfanol y midazolam.
- Medetomidina y midazolam.
- Medetomidina y butorfanol.
- Medetomidina y morfina.
- Medetomidina, butorfanol y diacepam.

Hay por tanto, muchas combinaciones de fármacos que pueden ser utilizadas para la realización de diferentes procedimientos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas poco invasivas. Las dosis de estos fármacos así como sus combinaciones, deben ser elegidas en base al estado individual de cada animal y los requerimientos del procedimiento.

2. 4. ANESTESIA

Como ya se ha apuntado, los TQ/S permiten el correcto desarrollo de técnicas diagnósticas y procedimientos quirúrgicos de escasa entidad, gracias a que la contención química que procuran permite la manipulación del animal de forma adecuada, minimizando el estrés del paciente ante una situación desconocida. Sin embargo, cuando se realizan procedimientos dolorosos, o se precisa una inmovilización más intensa que la obtenida por las combinaciones neuroleptoanalgésicas, es necesaria la realización de técnicas anestésicas (Thurmon et al 1996a).

La palabra anestesia deriva del término griego “*Anaesthesia*”, cuyo significado es “insensibilidad”. La anestesia es inducida por drogas que deprimen la actividad del tejido nervioso de forma local, regional o a lo largo de todo el sistema nervioso central. Se han utilizado diferentes términos para describir los efectos de fármacos y técnicas anestésicas (Thurmon et al 1996a):

- Anestesia local: Pérdida de sensibilidad en un área corporal circunscrita.
- Anestesia regional: Pérdida de sensibilidad en un área corporal de gran extensión pero delimitada.
- Anestesia general: Intoxicación reversible del SNC inducida por fármacos. En este estado el paciente es incapaz de despertar y sus funciones sensitivas, motoras y reflejas se encuentran deprimidas.
- Anestesia quirúrgica: Plano de anestesia general que produce inconsciencia, relajación muscular y analgesia suficiente para soportar el estímulo quirúrgico.
- Anestesia equilibrada: Plano anestésico producido por diferentes fármacos donde cada uno de ellos aporta una acción concreta, como son, inconsciencia, analgesia, relajación muscular y disminución de los reflejos autónomos.
- Anestesia disociativa: Es inducida por anestésicos disociativos, como la ketamina, que disocian el córtex talámico del sistema límbico. Este tipo de anestesia se caracteriza por la consecución de un estado cataléptico en el cual los ojos permanecen abiertos y no se abolen los reflejos. Desarrolla hipertonicidad

músculo-esquelética salvo que el anestésico disociativo se asocie a un sedante o relajante muscular.

Las diferentes necesidades anestésicas debidas a las peculiaridades concretas de la especie, la edad y la patología subyacente han llevado al desarrollo de una gran variedad de fármacos y métodos anestésicos. La anestesia es frecuentemente clasificada en función del fármaco empleado o de la ruta de administración del mismo (Thurmon et al 1996a).

- Inhalatoria: Los gases anestésicos son inhalados tras ser vehiculados en oxígeno u oxígeno/óxido nitroso como gases portadores.
- Inyectable: Las soluciones anestésicas son inyectadas por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea. Ocasionalmente pueden ser utilizadas rutas como la intraperitoneal.
- Oral o rectal: Pueden ser utilizadas para la administración de líquidos o enemas anestésicos.
- Local: El anestésico se aplica tópicamente, o se inyecta dentro o alrededor del área quirúrgica, pudiendo también ser inyectado alrededor de un nervio periférico para suprimir la sensibilidad de una región determinada. En esta última técnica la inyección puede ser perineural, o realizarse dentro del espacio epidural o subaracnoideo.
- Electronarcosis: Se descarga una corriente eléctrica que atraviesa el cerebro induciendo una profunda narcosis. Esta anestesia raramente es utilizada en veterinaria y no debe ser confundida con la práctica inhumana de electroinmovilización.
- Estimulación transcutánea eléctrica de un nervio: Esta anestesia local, es inducida por una estimulación eléctrica de alta frecuencia y baja intensidad, aplicada sobre la piel situada entre los electrodos.
- Hipotermia: Se disminuye la temperatura corporal bien sea de forma local o general, como suplemento anestésico contribuyendo a la reducción de dosis de los anestésicos requeridos. Es utilizada principalmente en neonatos y pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

Revisión bibliográfica

Dentro de estos siete tipos, la anestesia inyectable es la más relevante en esta Tesis.

2. 4. 1. Anestesia inyectable

Los anestésicos inyectables fueron utilizados como inductores anestésicos, para el posterior mantenimiento inhalatorio o para la realización de anestесias de corta duración. Actualmente, gracias sobre todo al propofol, se presentan como una alternativa a los agentes inhalatorios ante anestесias de mayor envergadura. Para la realización de estas últimas es necesaria la administración de los agentes inyectables en bolos intermitentes o por medio de infusión continua (Hall et al 2001b).

Aunque es perfectamente viable la obtención de anestесias de buena calidad, por medio de la administración manual de estos fármacos, el proceso se ve facilitado por la utilización de un perfusor computerizado, programado para el suministro continuo de un agente inyectable concreto, en base a la concentración plasmática necesaria para el mantenimiento anestésico. Este tipo de perfusores no se utilizan tanto en anestesia veterinaria como en humana, debido a que los datos farmacocinéticos necesarios todavía no son claros, sin embargo su uso va en aumento a la par que se va conociendo la información necesaria para su correcta utilización (Keegen y Greene 1993, Hall et al 2001b, Beths et al 2001).

Una de las grandes ventajas de los anestésicos inhalatorios es la capacidad de disminuir la profundidad anestésica simplemente reduciendo la concentración de anestésico suministrado, mientras que los agentes inyectables no presentan esta cualidad, ya que la dosis administrada sólo se elimina por la acción del metabolismo. Sin embargo, los anestésicos inyectables, a las dosis adecuadas y proporcionado el tiempo necesario para que el fármaco llegue al sistema nervioso central, producen hipnosis de forma rápida si se administran en bolo, ajustando la dosis a los requerimientos específicos de cada animal. La rapidez de acción de un fármaco va a depender de su liposolubilidad a pH fisiológico, así mismo se espera que estas drogas no sean tóxicas ni presenten propiedades anafilácticas.

Otras características importantes incluyen, su biotransformación a metabolitos inactivos y su capacidad de ser eliminadas, sin que las enzimas sistémicas responsables de esta función se vean saturadas, incluso si se administran dosis elevadas (Hall et al 2001b). Existe una gran variedad de anestésicos inyectables, de entre los cuales el tiopental sódico, el propofol y la ketamina son probablemente los más utilizados. La ketamina, presenta una serie de particularidades que la hacen desmarcarse de lo que tradicionalmente se ha entendido como anestesia general, y se incluye dentro de los anestésicos disociativos. Su capacidad de absorción por vía intramuscular y su buena tolerancia en la especie felina, ha llevado a que en la práctica clínica sea un producto muy utilizado. Pese a la tradicional fama de seguridad de la que la ketamina ha gozado siempre, su uso no está exento de riesgos y efectos secundarios.

2. 4. 1. 1. Anestesia disociativa

El término anestesia disociativa se utiliza para describir un estado anestésico inducido por fármacos, que no producen una depresión generalizada de los centros cerebrales, sino que interrumpen la transmisión desde zonas del subconsciente a zonas conscientes del cerebro (Corssen et al 1968). Hay evidencias electroencefalográficas de disociación entre el córtex talámico y el sistema límbico. La fenciclidina, la ketamina y la tiletamina se utilizan para proporcionar calma, inmovilización y como anestésicos generales (Chen y Ensor 1968, Thurmon et al 1972). La anestesia disociativa se caracteriza pues por la inducción de un estado cataléptico, en el cual los ojos permanecen abiertos y con un ligero movimiento de nistagmo (Winters et al 1972). Independientemente al estímulo quirúrgico los animales presentarán diferentes grados de hipertonía muscular llegando incluso a la presentar movimientos reflejos. Producen una intensa analgesia somática pero de corta duración. En la mayoría de aspectos, la farmacocinética de la tiletamina es prácticamente similar a la de la ketamina, sin embargo su potencia y duración se sitúan en un punto intermedio entre la fenciclidina (más potente), y la ketamina (menos potente). La fenciclidina fue el primer anestésico disociativo utilizado, aunque no por mucho tiempo debido a su gran potencia y a que se asoció a recuperaciones muy prolongadas. La ketamina es la que con más frecuencia se emplea, mientras que la

Revisión bibliográfica

tiletamina tiene aprobado su uso en combinación con un derivado benzodiazepínico, el zolacepam, en ratio de 1:1 (Hui Chu Lin 1996).

2. 4. 1. 1. 1. KETAMINA

La solución de ketamina se comercializa como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos. Se encuentra disponible en preparaciones de 50 y 100 mg/ml, pudiendo administrarse tanto por vía intramuscular como endovenosa.

La diferencia entre estos dos isómeros parece reflejarse más en sus efectos analgésicos que anestésicos. White et al (1980) sugirieron que la D-ketamina (cuatro veces más potente que la forma L) podría ser más útil que la mezcla racémica o el isómero L, ya que mantiene los efectos deseados y presenta de forma menos acusada los secundarios. En cualquier caso la purificación de este compuesto raramente será llevada a cabo, debido a que la aparición del propofol ha desplazado en gran medida el posible interés en la búsqueda de este fármaco.

Los efectos de la ketamina sobre el SNC se desarrollan rápidamente ya que el equilibrio plasma/cerebro se alcanza en apenas un minuto. También atraviesa a gran velocidad la barrera fetoplacentaria. Su metabolismo es hepático apareciendo metabolitos con actividad anestésica. Su farmacocinética ha sido estudiada en el gato (Baggot y Blake 1976, Heavner y Bloedow 1979), presentando una vida media de 60 a 80 minutos, tras su administración endovenosa, con una velocidad de eliminación plasmática de 20 a 40 ml/Kg/min. La ketamina y sus metabolitos son excretados vía renal, pero se ha observado que la administración de diuréticos no incrementa su velocidad de eliminación, siendo un tratamiento inefectivo en caso de sobredosis (Hanna et al 1988). La velocidad de recuperación es dosis dependiente. Hay que tener cuidado con la combinación de ketamina con otros fármacos (ej. Xilacina), ya que en ocasiones pueden influir en su metabolismo y eliminación. La eliminación va a depender sobre todo de la funcionalidad renal, la duración de acción podría verse prolongada en gatos con fallo renal. La administración crónica de ketamina puede desembocar en un aumento de la actividad del sistema de enzimas

hepáticos (Marietta et al 1976), lo cual disminuiría la eficacia de la misma cuando se administra repetidamente.

La ketamina produce una profunda analgesia sin relajación muscular, pudiendo incluso aparecer espasmos tónico-clónicos en las extremidades, incluso sin someter al animal a ningún estímulo. Los reflejos laríngeo y faríngeo se mantienen, y aparece una sialorrea que podría llegar a obstruir la vía aérea. Con el objeto de eliminar sus efectos secundarios, la ketamina ha sido combinada con gran cantidad de fármacos como atropina, acepromacina, diacepam, midazolam, xilacina, detomidina, medetomidina incluso barbitúricos y agentes inhalatorios (Ingwersen et al 1988, Moens y Fargetton 1990, Ghanawat y Mantri 1996, Sarma et al 1996).

Ha sido documentado el desarrollo de una moderada depresión respiratoria, que se manifiesta por un aumento en la frecuencia respiratoria que se ve descompensada por una disminución del volumen corriente. Pese a que el reflejo deglutor suele estar presente, en ocasiones puede desaparecer, por lo que es necesaria una vigilancia intensiva de la vía aérea con el fin de prevenir accidentes (Child et al 1972, Evans et al 1972, Hatch 1973).

2. 4. 1. 1. 1. 1. Efectos de la ketamina sobre el sistema cardiovascular y respiratorio

La ketamina presenta propiedades simpaticomiméticas, incrementa el gasto cardiaco, la presión arterial y la frecuencia cardiaca en la mayoría de las especies. Sin embargo, también presenta un efecto inotrope negativo directo sobre el miocardio, por lo que sus efectos van a depender en gran medida del estado clínico del paciente (Clanachan et al 1976, White et al 1982). En gatos sanos y normovolémicos, la acción estimulante de la ketamina suele predominar, desarrollándose un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca (Child et al 1972, Haskins et al 1975). Es poco frecuente el desarrollo de arritmias cardiacas por parte de animales anestesiados con ketamina, así mismo la presión arterial diastólica raramente disminuye por debajo de valores preanestésicos (Hall et al 2001b). La descripción de los efectos estimulantes de la ketamina, ha sido tomada como una invitación a su uso en animales hipovolémicos o traumatizados. Diversos

Revisión bibliográfica

estudios realizados en humanos, indican que la acción simpaticomimética de la ketamina en pacientes críticos puede ceder ante sus efectos depresores y originar una caída de la presión arterial así como una significativa depresión del sistema cardiovascular (Waxman et al 1980). Becker y Beglinger (1982) afirmaron que la ketamina (20 mg/Kg intramuscular) producía una disminución de un 8% en la frecuencia cardíaca, y de un 16% en la presión del ventrículo izquierdo. Además, el uso simultáneo de otros agentes anestésicos, puede bloquear los efectos simpaticomiméticos de la ketamina deprimiendo el sistema cardiovascular (Bidwai et al 1975). La administración de ketamina junto a acepromacina produce en los gatos una caída de la presión ventricular de 31% (Becker y Beglinger 1982). No debe asumirse que un animal con compromiso cardiorrespiratorio, anestesiado con ketamina vaya a presentar una correcta estabilidad cardiovascular, por lo tanto es importante monitorizar exhaustivamente a este tipo de pacientes.

La ketamina causa depresión de la función respiratoria, pero sus efectos son complejos y dosis dependientes. A bajas dosis, se produce un incremento en la frecuencia respiratoria pero aparece un patrón respiratorio apneústico y una disminución del volumen corriente. Dosis elevadas producen una disminución de la frecuencia respiratoria e hipercapnia (Child et al 1972, Evans et al 1972, Hatch 1973). Los reflejos deglutor y tusígeno suelen mantenerse en los pacientes anestesiados con ketamina, sin embargo en la mayoría de ocasiones la intubación es posible y no se debe renunciar a mantener una vía aérea permeable. Es frecuente la aparición de una salivación profusa que puede ser tratada, si es necesario, mediante la administración de atropina. Cuando se administra a animales sanos la depresión respiratoria es poco frecuente, a pesar de ello se han descrito apneas tras la administración de ketamina (Clarke y Hall 1990) en animales premedicados con agonistas α -2 adrenérgicos.

2. 4. 1. 1. 1. 2. Efectos de la ketamina sobre otros sistemas orgánicos

La ketamina produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral así como de la presión intracraneal (Takeshita et al 1972). No se recomienda su uso en animales con alteraciones craneales, ya que podría exacerbar una hemorragia intracraneana o un edema

cerebral. A altas dosis, la ketamina ha sido asociada a la aparición de convulsiones tanto en perros como en gatos (Reid y Frank 1972), en humanos no produce convulsiones ni siquiera en pacientes epilépticos (Celesia et al 1975). En roedores se ha comprobado que la ketamina disminuye el umbral de convulsiones (Myslobodsky et al 1981).

La administración diaria de ketamina en ratas, perros y monos no causó alteraciones hematológicas, urinarias, medulares o bioquímicas. Se comprobó que tras anestésiar con ketamina dos veces por semana a perras preñadas durante el último tercio de gestación, no había alteraciones ni en la madre ni en los cachorros. También se administró ketamina a conejas gestantes durante la fase de organogénesis, naciendo los gazapos perfectamente normales (Hall et al 2001b).

Hay poca información acerca del uso de ketamina en cesáreas en cualquier especie animal. Corderos nacidos tras una cesárea donde la madre ha sido anestesiada con ketamina, pasan casi abstraídos del medio que les rodea las primeras doce horas de vida, presentado grandes dificultades para mamar. El comportamiento de otros neonatos nacidos de madres anestesiadas con ketamina, no ha sido bien estudiado (Hall et al 2001b).

2. 4. 1. 1. 1. 3. Uso clínico

La ketamina administrada en gatos por vía intramuscular, produce una sedación dosis dependiente, y a altas dosis, analgesia y catalepsia. Bajas dosis (5-10 mg/Kg) permiten la realización de procedimientos menores, dosis más elevadas (11-33 mg/Kg) producen la inmovilización y analgesia suficientes para realizar cirugías. La velocidad de absorción después de su administración subcutánea es casi tan rápida como la absorción intramuscular. Debido al pH ácido de la ketamina, algunos animales pueden exhibir signos de dolor tras la administración subcutánea e intramuscular. Este problema puede ser solventado administrándola endovenosamente, en cuyo caso las dosis deben reducirse (2-10 mg/Kg). Hay discusiones acerca de la calidad analgésica de la ketamina cuando se administra de forma individual, a 20 mg/Kg, ya que la mayoría de los animales no responden a estímulos como la incisión en la piel, pero sí que realizan movimientos o

Revisión bibliográfica

vocalizan si se realizan intervenciones intraabdominales. La dificultad de predecir la profundidad anestésica y la pobre relajación muscular que promueve, hace que la administración de ketamina de forma individual para el desarrollo de una cirugía sea poco recomendable (Taylor et al 1972, Thurmon et al 1972). La ketamina es uno de los agentes de elección para la anestesia de reptiles (Bree y Gross 1969, Borzio 1973, Harding 1977). Así mismo, este fármaco también ha probado su valía en anestesia de aves, cuando no pueda realizarse una anestesia inhalatoria (Gerlach 1969, Mattingly 1972, Klide 1973, Mandelker 1973, Boever y Wright 1975).

2. 4. 1. 1. 1. 4. Combinaciones con ketamina

En un intento de paliar los efectos adversos inducidos por la ketamina, en la especie felina, se han realizado numerosas combinaciones de este fármaco con tranquilizantes y sedantes. La combinación más utilizada ha sido la xilacina/ketamina, pero también se ha combinado con acepromacina, diazepam, midazolam y medetomidina (Flecknell 1994).

2. 4. 1. 1. 1. 4. 1. Xilacina/ketamina

Cuando se administra a un gato la combinación xilacina (0,5-1 mg/Kg subcutánea o intramuscular) con ketamina (20 mg/Kg intramuscular), se obtienen aproximadamente 30 minutos de anestesia quirúrgica, con una buena relajación muscular y analgesia suficiente para el desarrollo de un amplio rango de procedimientos (Cullen y Jones 1977). Esta combinación puede mezclarse en la misma jeringa para administrarse en una sola inyección, pero es preferible administrar la xilacina unos 15 minutos antes que la ketamina ya que una elevada cantidad de gatos vomitan tras la administración del sedante. El vómito no es algo indeseable en muchas ocasiones, ya que permite asegurar que el estómago se encontrará vacío en el momento de realizar la anestesia (Flecknell 1994).

La recuperación de esta anestesia es generalmente satisfactoria, pero puede ser muy prolongada, sobre todo si el gato se encuentra hipotérmico (Cullen y Jones 1977). Este

tiempo de recuperación se puede reducir por medio de la administración de antagonistas α -2 adrenérgicos (atipamezol).

Aunque la combinación xilacina/ketamina, ha sido ampliamente utilizada en anestesia felina, se debe reconocer que produce una importante depresión del sistema cardiorrespiratorio. La administración de ketamina (10 mg/Kg) y xilacina (1 mg/Kg) produce una caída del gasto cardiaco de un 50%, de la presión arterial y bradicardia, aunque los parámetros en gasimetría sanguínea permanezcan dentro de límites normales (Allen et al 1986). Sanford y Colby (1982) obtuvieron una bradicardia y caída en la presión arterial similares, tras la administración de altas dosis de ketamina (3-35 mg/Kg), así como una disminución de la frecuencia respiratoria acompañada de una ligera hipoxia y un pequeño incremento en los niveles de CO₂. La administración deliberada de una sobredosis de ketamina (50 mg/Kg) con xilacina (1-2 mg/Kg) (Arnbejrg 1979) indujo una marcada hipoxia (PaO₂ 57-88 mm de Hg), sin embargo, no produjo hipercapnia (PaCO₂ 31-42 mm de Hg). La frecuencia respiratoria se redujo significativamente tras un ligero incremento.

En diferentes estudios se ha observado una prolongada hipotensión, así como una progresiva caída de la frecuencia cardiaca, persistentes incluso en gatos que empiezan a recuperarse de la anestesia. Por tanto, los efectos simpaticomiméticos de la ketamina, no consiguen remontar la hipotensión inducida por la xilacina, por lo que pese a que no se han producido muertes en estos estudios, esta combinación no debería ser administrada a gatos hipovolémicos o con alteraciones cardiorrespiratorias. El empleo de la combinación xilacina/ketamina podría ser asociado a un incremento en la mortalidad anestésica que podría tener su origen en una falta de monitorización de los animales durante la recuperación anestésica (Clarke y Hall 1990).

2. 4. 1. 1. 4. 2. Medetomidina/ketamina

La medetomidina surgió como una alternativa al uso de xilacina. Actualmente, debido a su mayor duración, potencia de acción y a la disponibilidad de un antídoto específico, se combina con ketamina con mucha más frecuencia que la xilacina (Verstengen

Revisión bibliográfica

et al 1989, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Young y Jones 1990). La analgesia adicional que proporciona la medetomidina, permite una reducción de las dosis anestésicas necesarias de ketamina. En dos estudios sobre el uso de este agente en procedimientos quirúrgicos en gatos, la combinación medetomidina (80 µg/Kg intramuscular) y ketamina (5-7 mg/Kg intramuscular), proporcionó una anestesia satisfactoria y una analgesia de buena calidad (Verstegen et al 1990, Young y Jones 1990). Estas dosis producen una suave o moderada bradicardia, sin embargo dosis más elevadas (medetomidina 80 µg/Kg y ketamina 10 mg/Kg) causan una ligera taquicardia normalmente acompañada de depresión respiratoria y patrones apneústicos (Verstegen et al 1991a). Estudios similares realizados en ovejas indican que el sistema cardiorrespiratorio reacciona de igual modo frente a la administración de la combinación medetomidina/ketamina que frente a xilacina/ketamina (Tulamo et al 1995).

2. 4. 1. 1. 1. 4. 3. Acepromacina/ketamina

En la especie felina, la combinación acepromacina (0,3 mg/Kg intramuscular) y ketamina (30 mg/Kg intramuscular), ha sido recomendada para la obtención de una anestesia quirúrgica (Sanford y Colby 1982). Como con otras combinaciones, la administración de un tranquilizante reduce la rigidez muscular asociada a la ketamina, pareciendo además que proporciona inconsciencia y un estado más similar al obtenido en una anestesia convencional, aunque los ojos permanecen abiertos y las pupilas dilatadas. Esta combinación, produce un grado de depresión cardiovascular similar al inducido por la combinación xilacina/ketamina (Sanford y Colby 1982, Becker y Beglinger 1982, Ingwerson et al 1988). Aunque la frecuencia respiratoria también se ve deprimida, los periodos de apnea son menos frecuentes y severos, y la gasimetría arterial no se ve afectada (Sanford y Colby 1982). Los efectos depresores de esta combinación son dosis dependientes, y bajas dosis de esta combinación (acepromacina 0,1 mg/Kg, ketamina 10 mg/Kg) presentan menores efectos sobre el sistema cardiovascular y respiratorio. A estas dosis bajas, el grado de relajación muscular y analgesia producida por la acepromacina/ketamina, es generalmente menor que cuando se administra xilacina/ketamina o medetomidina/ketamina (Verstegen et al 1991, Martínez 2000). El uso

de una dosis intermedia (acepromacina 0,1 mg/Kg y ketamina 20 mg/Kg) por vía intramuscular puede ser adecuado si añadimos un opiáceo como el butorfanol (0,4 mg/Kg subcutáneo) para mejorar el grado de analgesia intraoperatoria (Tranquilli et al 1988).

2. 4. 1. 1. 1. 4. 4. Midazolam/ketamina

La administración de midazolam (0,2 mg/Kg intramuscular) y ketamina (10 mg/Kg intramuscular), mezclados en una misma jeringa produce una fuerte sedación y buena relajación muscular en gatos (Chambers y Dobson 1989). Dosis más altas de ketamina (15-25 mg/Kg intramuscular) y midazolam (1 mg/Kg intramuscular), producen un plano de anestesia lo suficientemente bueno como para practicar cirugía intraabdominal. La combinación ketamina (2,5 mg/Kg endovenoso) y midazolam (0,125 mg/Kg endovenoso), tras una premedicación con papaveretum (0,4 mg/Kg), proporciona la suficiente profundidad anestésica para intubar (Dobromylskyj 1992).

2. 4. 1. 1. 1. 4. 5. Diacepam/ketamina

Haskins et al (1986b) estudiaron los efectos de la administración de diacepam (0,5 mg/Kg endovenoso) y ketamina (10 mg/Kg) en 11 perros. El diacepam no exhibió efectos sedantes, sino que en la mayoría de los casos produjo excitación. Se observaron escasos efectos cardiovasculares, a excepción de un significativo incremento de la frecuencia cardíaca. La administración de ketamina produjo una estimulación cardiovascular menor que cuando se administra sola, y la depresión respiratoria fue mayor. Comparada con la administración única de ketamina, la combinación diacepam/ketamina produce más vómitos, menos rigidez muscular, menos actividad convulsiva y menos salivación.

En gatos los efectos de esta combinación son similares. Para una anestesia de corta duración se ha combinado diacepam (0,3 mg/Kg) con ketamina (5,5 mg/Kg) en la misma jeringa, administrándose la mezcla endovenosamente y de forma lenta. Esta combinación resulta bastante segura en gatos con alteraciones en el sistema cardiovascular.

Revisión bibliográfica

Combinaciones de diacepam (0,22-0,44 mg/Kg) con ketamina (1-5 mg/Kg) se han utilizado sin la aparición de problemas en gatos geriátricos (Hui Chu Lin 1996)

2. 4. 1. 1. 2. TILETAMINA

La tiletamina es muy parecida químicamente a la ketamina y sus efectos son similares. Presenta una mayor duración de acción así como una mayor potencia, siendo sus efectos secundarios mucho más acusados (rigidez muscular y contracciones tónico-clónicas). Este fármaco sólo se comercializa asociado a una benzodiazepina, el zolacepam, el cual es un excelente relajante muscular y anticonvulsivo. En el perro, los efectos sedantes del zolacepam desaparecen antes que los de la tiletamina, esto puede desembocar en recuperaciones desagradables, donde el animal sufre contracciones musculares involuntarias, hipertonicidad muscular, incluso alucinaciones, sobre todo si no se utiliza otro sedante que contrarreste esta sintomatología adversa. En el gato sucede lo contrario, la vida media del zolacepam es muy larga, y la recuperación de los animales va a depender enteramente de la metabolización del mismo, por lo que las recuperaciones son dos veces más largas de lo observado en perros. La aparición de taquicardias tras la administración de tiletamina/zolacepam es más frecuente en perros que en gatos. También han sido descritas depresiones respiratorias y patrones respiratorios irregulares tras la administración de esta combinación (Reid y Nolan 1999).

Dependiendo del estado físico del animal, de la profundidad requerida y de la duración del procedimiento se describe un amplio rango de dosis, oscilando en el gato entre 2 y 15 mg/Kg por vía intramuscular o endovenosa. La velocidad de acción es de 30 a 60 segundos tras su administración endovenosa y de 5 a 12 minutos cuando se administra intramuscularmente. Algunos gatos presentan dolor tras la inyección intramuscular (Reid y Nolan 1999).

2. 5. MONITORIZACIÓN

Una correcta evaluación preoperatoria es esencial para la elección de un régimen anestésico correcto y un buen manejo perioperatorio. La monitorización intraoperatoria no puede sustituir una buena planificación de la anestesia. Sin embargo, incluso cuando la planificación es adecuada las respuestas fisiológicas y farmacológicas a los agentes anestésicos varían en los pacientes de forma individual, además, el procedimiento quirúrgico puede producir efectos adversos que interfieran con la respiración, el retorno venoso al corazón, etc. Todos los animales deberían ser monitorizados con el fin de detectar de forma precoz posibles problemas y complicaciones así como para proporcionar información acerca del tratamiento a seguir. El uso de equipos de monitorización no debería, por tanto, verse restringido a animales considerados como de alto riesgo. La monitorización no debe cesar al final del procedimiento quirúrgico, sino que debería mantenerse hasta que el animal recupere la consciencia (Trim 1994).

2. 5. 1. Monitorización del sistema cardiovascular

La función del sistema cardiovascular es la de distribuir la sangre por todos los tejidos. Debido a la gran cantidad de vías por las que los fármacos anestésicos pueden interferir con el sistema cardiovascular, es importante monitorizar al paciente para garantizar que la función cardíaca sea normal (Taylor 1992).

2. 5. 1. 1. Tiempo de relleno capilar

El tiempo de relleno capilar, se define como el tiempo que tarda la sangre en rellenar el lecho capilar que ha sido comprimido. Está determinado por el tono vasomotor arteriolar y no debe superar los 2 segundos (Trim 1994), aunque en condiciones normales resulta inferior a uno. Si es prolongado no tiene porqué estar relacionado con hipotensión, ya que puede aumentar por cualquier proceso que incremente el tono simpático o produzca vasoconstricción periférica (hipovolemia, shock hemorrágico, dolor). Un animal que ha

Revisión bibliográfica

recibido una inyección de simpaticomiméticos va a estar muy hipertenso en parte debido al desarrollo de una vasoconstricción periférica, lo que provocará un incremento del tiempo de relleno capilar. Es por tanto un parámetro subjetivo.

2. 5. 1. 2. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca se puede medir por medio de un fonendoscopio, un estetoscopio esofágico conectado a un amplificador o un electrocardiógrafo.

La frecuencia cardiaca normal en un gato oscila entre 120-240 p.p.m. (Harpster 1986). La auscultación a través del fonendoscopio es sencilla y permite la detección de ritmos anormales. Las variaciones cíclicas de la frecuencia cardiaca son comunes en pacientes normales debido a las variaciones del tono parasimpático sobre el corazón. Estas variaciones cíclicas no suelen existir en animales excitados o atropinizados. Debemos recordar que la frecuencia cardiaca es uno de los principales determinantes del gasto cardiaco, en consecuencia, una bradicardia debe tratarse si la presión arterial y la perfusión periférica se ven disminuidas (González 1997).

2. 5. 1. 3. Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) informa sobre la actividad eléctrica del corazón. Para obtener la máxima visualización y amplitud de la electrocardiografía se recomienda trabajar con las derivaciones II y III en anestesia. Para la fijación de los electrodos al cuerpo del animal se pueden utilizar pinzas de cocodrilo o discos adhesivos impregnados en gel para favorecer el contacto y minimizar la resistencia eléctrica (Ynaraja 1998).

Es un error muy difundido considerar que la función cardiovascular está convenientemente vigilada al contar con un electrocardiograma en el quirófano, ya que el ECG no informa sobre la correcta funcionalidad del corazón. Es una monitorización poco sensible y lenta a la hora de detectar problemas mecánicos, pero muy específica cuando se presentan arritmias cardiacas (Ynaraja 1998). Las arritmias más comunes en animales

anestesiados (además de las bradicardias y taquicardias) son los marcapasos ectópicos ventriculares, a veces también se observan contracciones auriculares prematuras, bloqueos auriculoventriculares y bloqueos de rama (González 1997).

2. 5. 1. 4. Presión arterial

La presión arterial se puede definir como la fuerza lateral por unidad de área que es eyectada en la pared de un vaso, y se genera cuando la sangre sale de los ventrículos a la aorta proximal. La presión creada es pulsátil (dependiente de la frecuencia cardiaca) dando lugar a una onda de distensión vascular (Grosenbaugh y Muir 1998c). La presión arterial es el producto final de interrelacionar el gasto cardiaco, la capacidad vascular y el volumen sanguíneo. Si se altera alguno de estos parámetros de forma que decrezca la presión arterial, los otros tratarán de compensar y restaurarlo, si esto no es posible la presión arterial decaerá notablemente (González 1997).

La presión arterial consta de tres componentes: La presión arterial sistólica (PAS: es la presión máxima obtenida en cada eyección cardiaca), la presión arterial diastólica (PAD: es la presión mínima antes del próximo ciclo de eyección) y la presión arterial media (PAM es igual a la PAD más un tercio de la diferencia entre la PAS y PAD). Por último podemos encontrar una cuarta medida de presión, la presión del pulso que es la diferencia entre la PAS y PAD (Grosenbaugh y Muir 1998c).

La PAS está determinada fundamentalmente por el volumen de eyección y por la elasticidad de la pared arterial. La PAD depende del discurrir de la sangre por los capilares, el sistema venoso y del ritmo cardiaco. Los ritmos cardiacos lentos, la vasodilatación y los volúmenes de eyección pequeños provocan PAD bajas. La PAM es fisiológicamente la más importante porque representa la presión media circulante que determina la perfusión a nivel cerebral y coronario (Grosenbaugh y Muir 1998c).

La presión arterial se puede medir de forma directa e indirecta. La medida directa permite un registro continuo y más exacto, pero requiere de la cateterización de una arteria

Revisión bibliográfica

por un procedimiento de punción percutánea o mediante abordaje quirúrgico. Las arterias más utilizadas son la metatarsiana dorsal, metacarpiana, metatarsiana ventral, cubital y coxígea, aunque en gatos se recomienda la arteria femoral debido al escaso tamaño de las arterias más distales. Es importante la posición de la extremidad ya que si está demasiado flexionada las lecturas pueden ser bajas al encontrarse los vasos parcialmente ocluidos a la altura de las articulaciones. Una vez cateterizada se conecta a alguno de los sistemas de medida de la presión arterial (Grosenbaugh y Muir 1998c).

La técnica indirecta con esfigmomanómetro implica la aplicación de un manguito ocluidor sobre una arteria periférica. El inflado del manguito presiona el tejido subyacente y obstruye totalmente el flujo sanguíneo cuando la presión excede la PAS. La longitud del manguito neumático es importante para no obtener errores en la medición, la recomendación standard es que la anchura del manguito sea similar al 40% de la longitud de la circunferencia del miembro elegido, una anchura inapropiada puede dar lugar a errores (Grandy 1992). Los métodos para detectar el flujo sanguíneo distal del manguito son varios, podemos recurrir a la palpación digital del primer pulso a medida que el manguito es desinflado que se corresponderá aproximadamente con la PAS. Existe otro método, el oscilométrico, que está basado en las oscilaciones de la aguja del manómetro a medida que el manguito se va desinflando, causada por la onda pulsátil que golpea el manguito y que se corresponde aproximadamente con la PAS. En este método están basados los instrumentos comerciales que miden la PAS, PAD, PAM y la frecuencia cardiaca por métodos oscilométricos (Grosenbaugh y Muir 1998c).

Otro método para detectar el flujo sanguíneo distal al manguito es mediante una sonda Doppler. Esta consta de un delgado transductor que contiene dos cristales piezoeléctricos. Se ubica en la piel previamente depilada y tras la aplicación de gel acústico para favorecer el contacto, por encima de la arteria. Uno de los cristales emite ultrasonidos de forma continua, los cuales rebotan en las partículas sólidas del torrente sanguíneo y sobre la pared arterial, siendo recogidas en el segundo cristal (Stegall 1968). Un demodulador compara la frecuencia de las ondas transmitidas con la de las ondas recibidas,

computa la diferencia y la transforma en sonido audible que emite un altavoz (Williamson 1998).

Hay diferentes arterias sobre las que se puede colocar el transductor; la arteria cubital, en la superficie caudal de la extremidad anterior, por encima o por debajo del carpo, la arteria tibial craneal, en la superficie craneo-lateral de la extremidad posterior, en la arteria safena en la superficie medial de los tendones flexores o en la superficie plantar del pie, cercano a la almohadilla plantar y la arteria coxígea en la cara ventral de la cola. Se coloca un manguito de presión, proximal con respecto al dispositivo detector, se llena de aire y se mide la presión del manguito, se va permitiendo que se vacíe de forma lenta y progresiva, hasta que se detecten los sonidos del flujo sanguíneo. El manguito no debe apretar demasiado ni demasiado poco, ya que esto haría sobre o subestimar respectivamente las presiones registradas. El primer sonido de paso flujo de sangre detectado se corresponde con la presión arterial sistólica. Posteriormente se sigue detectando el sonido de forma homogénea hasta un punto en el que cambia de intensidad, normalmente unos 15-40 mm de Hg por debajo de la presión arterial sistólica. El cambio en el sonido se asocia a la presión arterial diastólica que no en todas las especies se detecta con claridad (Hall et al 2001c), es más, en determinadas especies, como el gato, este cambio de intensidad puede detectarse en algunos individuos y en otros no.

Una investigación en gatos comparando el método Doppler, posicionando el manguito en el punto medio entre el carpo y el codo, con medidas obtenidas de forma invasiva, a partir de un catéter colocado en arteria femoral, reveló que el Doppler subestimaba la presión sistólica aproximadamente 14 mm de Hg (Grandy et al 1992). Grandy et al utilizaron maguitos de presión que cubrían el 37% de la circunferencia de la extremidad, Caulkett et al (1998) sugirieron que utilizando manguitos que solamente cubran el 30%, se obtendrían medidas más precisas. Sin embargo, estos mismos autores utilizaron manguitos que cubrían el 42% de la extremidad, observando que la PAS era subestimada en más de 14 mm de Hg, pero que los datos obtenidos guardaban una correlación tremendamente similar a la PAM, obtenida por métodos directos a nivel de aorta proximal. Por ello sugieren que en el gato, el flujo de sangre que atraviesa la arteria

Revisión bibliográfica

en el instante en que el manguito sitúa su presión al nivel de la PAS, es demasiado escaso para ser detectado por el transductor Doppler, y que por ello la PAS es subestimada hasta el punto de presentar una relación más directa con la PAM. Laredo (Comunicación personal 2002) en estudios preliminares, observó una buena correlación entre PAS invasiva y PAS por método Doppler en la especie felina.

El hecho de elegir técnicas directas o indirectas para el control de la presión depende de los intereses del veterinario pero la medida indirecta es más cómoda y fácil de determinar, únicamente hay que tener en cuenta que da lecturas diferentes en función de la longitud, anchura o posición del manguito oclusivo. No obstante se puede utilizar la medida de presión indirecta del Doppler haciendo la calibración correspondiente: presión de la arteria femoral = Doppler + 14 mm Hg (Grandy 1992).

2. 5. 2. Monitorización del sistema respiratorio

El control del sistema respiratorio es un complejo mecanismo de retroalimentación controlado por dos tipos de sensores. Los quimiorreceptores del SNC situados en la médula oblongada responden a elevaciones del dióxido de carbono estimulando la ventilación cuando hay hipercapnia (acidosis respiratoria). Los receptores periféricos del cuerpo carotídeo situados en la bifurcación de la carótida responden a los niveles de O₂ estimulando la respiración cuando hay hipoxia (Mckiernan y Johnson 1992).

La anestesia general deprime el SNC incluyendo los receptores de CO₂ de la médula oblongada, mientras que no deprime los receptores periféricos carotídeos sensibles a los niveles de O₂. Esto implica que los niveles de CO₂ deberán ser anormalmente altos antes de inducir una variación en la dinámica respiratoria, mientras que una disminución en la presión arterial de O₂ por debajo de límites normales, redundará en una rápida estimulación de la respiración en un paciente anestesiado (Mckiernan y Johnson 1992).

2. 5. 2. 1. Frecuencia respiratoria

Es conviene monitorizar la frecuencia respiratoria por métodos audibles conectados al tubo endotraqueal, por medio de un capnómetro o con un estetoscopio esofágico, ya que evitan estar controlando la frecuencia visualmente. Se consideran valores normales de frecuencia respiratoria en gatos conscientes 43-50 respiraciones por minuto (Mekiernan y Johnson 1992).

2. 5. 2. 2. Pulsioximetría

La pulsioximetría permite conocer la SpO₂ en la hemoglobina de sangre arterial. Actualmente el pulsioxímetro es un monitor que está siendo introducido en la clínica de pequeños animales ya que proporciona datos valiosos en anestesia y sobre todo en pacientes de cuidados intensivos (Grosenbaugh y Muir 1998a).

Frente a la exactitud de las medidas por análisis de gases en muestras arteriales, se ha desarrollado una tecnología que permite estudiar la porción restante de O₂ sanguíneo. Así en lugar de medir el O₂ libre disuelto en sangre estudia aquel ligado a la hemoglobina, expresándose éste como porcentaje de hemoglobina arterial saturada (SpO₂) (Tremper y Barker 1990). Los pacientes anestesiados deben mantenerse por encima de un 90% de SpO₂.

El pulsioxímetro está basado en dos principios físicos:

- El espectro de absorción de la hemoglobina oxigenada es diferente de la hemoglobina deoxigenada.
- Componente pulsátil de la sangre que puede ser distinguida como volumen de fluctuaciones que llegan al detector.

El pulsioxímetro consta de una sonda que debe ser ubicada en una zona de mucosa no pigmentada y de pequeño grosor, que emite dos ondas de luz roja e infrarroja, a 660 y

Revisión bibliográfica

940 nm respectivamente. El emisor está enfrentado a un receptor que recoge la luz que ha sido capaz de atravesar la mucosa sin ser absorbida por la hemoglobina. La hemoglobina oxidada (unida a O_2) absorbe menos luz roja que la hemoglobina reducida (no unida a O_2). El equipo debe medir la diferencia de absorción de ambas luces en sístole y en diástole, convirtiendo la diferencia en un valor numérico y mostrando en pantalla el valor calculado de SpO_2 y expresado en porcentaje (Grosenbaugh y Muir 1998a). Podemos utilizar la lengua, un pliegue del labio o el espacio interdental, incluso existen sensores adaptados a una sonda rectal. Los sensores son delicados y deben manejarse con cuidado. Adicionalmente a las medidas de saturación de la Hb, muchos de los equipos monitorizan, también el ECG, la presión sanguínea periférica y/o la temperatura corporal.

Este tipo de sistemas indican de forma precoz alteraciones tanto cardíacas como respiratorias y permiten adoptar medidas correctoras en un paciente antes de permitir que aparezca una situación de urgencia. La comprensión básica de sus principios y limitaciones permite una fácil lectura de los resultados obtenidos (Grosenbaugh y Muir 1998a). Si se recuerda la curva sigmoide que representa la saturación de la hemoglobina en función de la presión de oxígeno arterial (PaO_2), se comprende que valores de saturación del 90% indican hipoxia leve y por debajo de 85 % hipoxia severa. Los estados de hipoxia muy grave y cianosis, evidenciable por la coloración azulada oscura de las mucosas y sangre, se detecta en valores de saturación inferiores al 60 %. Por ello, la pulsioximetría es insustituible en el diagnóstico precoz de situaciones de hipoxia. No obstante, la pulsioximetría presenta limitaciones y arroja medidas erróneas en casos de meta y carboxihemoglobinemia, hipotensión, hipotermia o incremento de la resistencia vascular periférica. Finalmente, hay que recordar que la cantidad de oxígeno arterial no es sólo función de la saturación arterial de la hemoglobina, sino sobre todo de la cantidad de hemoglobina y del gasto cardíaco. Por tanto un animal anémico o con un gasto cardíaco reducido puede sufrir una hipoxia muy severa a pesar de que su hemoglobina este saturada al 100 % (Hall et al 2001c).

2. 5. 2. 3. Capnometría/Capnografía

La capnometría ofrece un método no invasivo de evaluar la ventilación, midiendo la concentración final espiratoria de CO₂ (FEFCO₂) (Grosenbaugh y Muir 1998b). Esta medición se puede realizar de dos formas, colocando un sensor en línea directamente en el circuito respiratorio con un adaptador especial cerca del paciente, o conectando un adaptador con una rama lateral al tubo endotraqueal por donde se aspire de forma continua una muestra de gas de 50, 150 o 250 ml/min. El flujo de gas debe ser bajo en pequeños pacientes para que el gas aspirado no se diluya con gas fresco, produciendo un FEFCO₂ anormalmente bajo (Trim 1994).

La curva de capnografía tiene una forma característica. Al principio de la espiración el gas es prácticamente limpio, ya que proviene de espacio muerto, sólo contiene un poco de CO₂ por lo que la curva comienza a subir un poco. Posteriormente llega el gas alveolar, con lo que la curva crece rápidamente, ya que la concentración de CO₂ aumenta a gran velocidad. Aparece entonces una meseta ya que el CO₂ eliminado empieza a ser más o menos constante, aunque con un pequeño pico al final de la espiración. Es en este punto donde la capnometría toma su valor. A partir de este momento el CO₂ disminuye rápidamente hasta hacerse cero, ya que durante la inspiración no debe producirse reinhalación de CO₂.

La FEFCO₂ puede ser utilizada como estimación de la PaCO₂, aunque en general, la FEFCO₂ es más baja que la PaCO₂ al menos en 0.7 KPa (5mmHg). Cuando la FEFCO₂ es alta, la PaCO₂ es alta, cuando la FEFCO₂ es normal, la PaCO₂ puede ser normal o estar incrementada. El gradiente entre la FEFCO₂ y la PaCO₂ se ve incrementado por el desequilibrio entre ventilación y perfusión, el cual a su vez se ve incrementado por la duración de la anestesia. Un rápido descenso de la FEFCO₂ puede manifestar un problema serio y debe realizarse un chequeo en busca de una parada cardíaca, una obstrucción de la vía aérea o una desconexión del circuito anestésico (Trim 1994).

Revisión bibliográfica

2. 5. 3. Temperatura

Durante una anestesia general se produce una depresión de la actividad hipotalámica, y el organismo es incapaz de incrementar su actividad muscular para elevar la temperatura, o modificar la vascularización de la piel con el fin de eliminar o retener calor. Estos factores hacen que la temperatura corporal se vea reducida durante la anestesia. Por ello es importante monitorizar de forma continua la temperatura y poder así adoptar las medidas necesarias para mantener la homeostasis. Esto resulta especialmente trascendente en gatos, ya que su reducido tamaño y su gran superficie corporal en relación a su volumen, facilita la pérdida de calor corporal (Haskins 1981).

En los gatos la hipotermia es una complicación habitual que con frecuencia desemboca en una recuperación anestésica lenta, debido a un incremento en la solubilidad de los anestésicos inhalatorios o a una disminución en la velocidad de metabolización de los anestésicos inyectables. Es particularmente frecuente cuando la temperatura ambiente es fría o cuando durante la preparación de una cirugía se aplican fluidos fríos o alcohol sobre una gran superficie corporal. El grado de hipotermia parece no estar relacionado con el tipo de agente anestésico utilizado (Haskins 1981). La hipotermia se asocia a un incremento en el índice de morbilidad y mortalidad. La capacidad termorreguladora de los pacientes pediátricos y geriátricos se encuentra disminuida, por lo que la hipotermia es más frecuente en ellos. Cuando se reduce la temperatura corporal, es muy difícil llevar esta de nuevo a la normalidad hasta que el gato no se encuentra recuperado de la anestesia. Por ello se debe prevenir la pérdida de calor y monitorizar la temperatura hasta que el animal se encuentre recuperado (Trim 1994).

La hipertermia puede desarrollarse de forma ocasional en gatos. Puede ser debida a un excesivo aporte de calor, a un proceso viral o bacteriano o incluso aparecer sin ningún motivo aparente. También se pueden dar casos de hipertermia en gatos durante la recuperación de la anestesia con ketamina y tiletamina (Trim 1994). El síndrome de hipertermia maligna es muy raro en gatos (de Jong et al 1974, Bellah et al 1989). La hipertermia precisa de una terapia agresiva e inmediata, la cual solamente será posible si se

monitoriza la temperatura de forma constante durante la anestesia y el periodo de recuperación (Trim 1994).

La temperatura corporal se puede medir con termómetros rectales, esofágicos o nasofaríngeos. En animales de pequeño tamaño es conveniente prevenir la pérdida de temperatura mediante el uso de camas de agua o aire caliente circulante, así como mediante la utilización de fluidos que han sido previamente calentados o que se calientan a medida que entran en el paciente (Trim 1994).

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA

3. 1. 1. Material

3. 1. 1. 1. Material animal

Se utilizaron cinco gatos, tres machos y dos hembras con un peso medio de $4,52 \pm 0,74$ Kg (4-5 Kg). Su edad media era $5,2 \pm 3,89$ años (1-9 años). Todos los gatos pertenecían a la Unidad Docente de Medicina y Cirugía Clínicas y Radiología (Centro autorizado para la producción por el Estabulario de la Universidad de Murcia RD 223/1.988, del 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, BOE nº 67, del 18 de marzo de 1.988). Los animales estaban sanos, desparasitados, y vacunados frente a panleucopenia, calicivirus, rabia y rinotraqueítis infecciosa felina.

Material y Métodos

3. 1. 1. 2. Material farmacológico

- Medetomidina (Domtor®). 1 mg/ml. Pfizer. Madrid.
- Romifidina hidroclorehidrato. 1 mg/ml. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH. International. Ingelheim. (Muestras cedidas para experimentos clínicos).

3. 1. 1. 3. Material de monitorización

- Equipo Doppler para monitorización de presión arterial Super Dopplex. Huntleigh technology. Manchester.
- Esfingomanómetro Minimus II. Riester. Leverkusen.
- Manguitos desechables de presión arterial 4-8 cm. Critikon™ Cuff. Manchester.
- Monitor respiratorio Ohmeda 5250 RGM. Louisville.
- Monitor cardiovascular Cardiocap II. Datex-Ohmeda. Helsinki.

3. 1. 2. Método

3. 1. 2. 1. Distribución de los animales en grupos

Se realizaron cuatro grupos experimentales donde se incluyeron los animales sometidos a estudio (cuadro 1). Se observó un periodo de descanso de quince días antes de reutilizar a los animales en el siguiente experimento, para reducir las interferencias entre sedaciones. La administración de los fármacos se realizó por la misma persona siguiendo un orden aleatorio, mientras que la recogida e interpretación de los datos la llevó a cabo un observador que no tenía información sobre el fármaco utilizado ni la dosis del mismo.

GRUPO	SEDANTE	DOSIS
1 M80 (n=5)	Medetomidina	80 µg/Kg I.M.
2 R200 (n=5)	Romifidina	200 µg/Kg I.M.
3 R400 (n=5)	Romifidina	400 µg/Kg I.M.
4 R600 (n=5)	Romifidina	600 µg/Kg I.M.

Cuadro 1. Estructura de los grupos experimentales.

3. 1. 2. 2. Técnica de sedación

Los sedantes se administraron vía intramuscular en la región lumbar. Los animales se ubicaron en una jaula en penumbra, siendo observados de manera continua hasta que adquirían la posición de decúbito esternal (TDEI). Posteriormente, y a intervalos constantes que oscilaron entre 30 y 60 segundos se intentaba colocarlos en decúbito lateral (TDLI). Una vez toleraban esta nueva posición (TDLI) se procedía a su instrumentación, considerando como tiempo de inicio de sedación (TSI) el momento en el que el gato permitió realizar la primera medida de los parámetros monitorizados.

3. 1. 2. 3. Calidad de la sedación y relajación muscular

Se valoró la calidad de la sedación resultante como profunda, clínica y pobre, en función de un índice numérico obtenido de la suma de 5 parámetros independientes (postura espontánea, resistencia a posición lateral, tono mandibular, respuesta al sonido y respuesta al clampado). Estos se medían cada 5 minutos durante la primera media hora desde la administración del sedante, luego se registraban cada 10 minutos durante otros 30 minutos y finalmente cada 15 minutos hasta el final de la experiencia que se fijó a los 120 minutos.

3. 1. 2. 3. 1. POSTURA ESPONTÁNEA

Se valoró observando la postura adoptada por el animal de la siguiente forma:

Normal	0
Sedado pero en pie o sentado	1
Tumbado pero capaz de reaccionar rápido y de levantarse	2
Tumbado, reacciona con lentitud y presenta dificultad para levantarse	3
Tumbado e incapaz de levantarse	4

Material y Métodos

3. 1. 2. 3. 2. RESISTENCIA A POSICIÓN LATERAL

Se valoró observando la resistencia que el animal demostraba al colocarle en decúbito lateral:

Mucha resistencia	0
Resistencia moderada	1
Poca resistencia	2
Sin resistencia	3

3. 1. 2. 3. 3. TONO MANDIBULAR

Se valoró la oposición ejercida a la apertura de la boca:

Tono normal	0
Algo disminuido	1
Muy disminuido	2
Sin tono	3

3. 1. 2. 3. 4. RESPUESTA AL SONIDO

Se valoró dando una palmada cerca del animal:

Respuesta normal	0
Respuesta moderada	1
Respuesta débil	2
Sin respuesta	3

3. 1. 2. 3. 5. RESPUESTA AL CLAMPADO

Se valoró pinzando con un hemostato la falange distal de una de las extremidades posteriores hasta que el animal retiraba la extremidad. Se limitó el tiempo de presión a 5 segundos.

Respuesta normal (frente mínima presión)	0
Respuesta lenta (mayor presión no sostenida en el tiempo)	1
Muy lenta (mayor presión y sostenida en el tiempo 4-5 segundos)	2
Sin respuesta	3

3. 1. 2. 3. 6. GRADO GLOBAL DE SEDACIÓN

Sedación pobre o nula	< 5
Sedación clínica	5-13
Sedación profunda	≥ 14

3. 1. 2. 3. 7. RELAJACIÓN MUSCULAR

Se valoró la relajación muscular de forma subjetiva según el siguiente criterio:

Pobre	0
Moderada	1
Buena	2
Excelente	3

Todas estas observaciones se realizaron hasta que los animales recuperaron el decúbito esternal (TDER). El tiempo de sedación clínica (TSC) se obtuvo de la diferencia entre el TDER y el TSI (TSC = TDER-TSI). A partir de que el animal recuperaba el decúbito (TDER) la experiencia se redujo a la observación de los gatos hasta que adoptaron de nuevo la estación (TER), momento en el que se consideró que la sedación había terminado. En cualquier caso las observaciones cesaron a los 120 minutos.

Material y Métodos

3. 1. 2. 4. Monitorización

Tras la instrumentación de los gatos, se registraron diversos parámetros cardiorrespiratorios cada 5 minutos, durante la primera media hora, cada 10 minutos durante los siguientes 30 minutos, y finalmente cada 15 minutos hasta el final de la experiencia.

3. 1. 2. 4. 1. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

3. 1. 2. 4. 1. 1. Frecuencia cardíaca y electrocardiograma

La frecuencia cardíaca se midió con un fonendoscopio, registrándose en latidos por minuto (l.p.m.). También se utilizó un electrocardiógrafo para observar la función eléctrica cardíaca y detectar arritmias utilizando la derivación II.

3. 1. 2. 4. 1. 2. Frecuencia del pulso

Se obtuvo por palpación directa en la arteria femoral. Se midió en pulsaciones por minuto (p.p.m.).

3. 1. 2. 4. 1. 3. Presión arterial sistólica

La presión arterial sistólica fue determinada mediante un sistema Doppler. Se depiló la superficie palmar de la extremidad anterior y se aplicó gel acústico para facilitar el contacto de la sonda de ultrasonidos con la brida digital de la arteria radial. Seguidamente se colocó en el antebrazo del animal, un manguito pediátrico del nº 4, que se llenó de aire hasta ocluir totalmente la arteria, luego se vació de forma progresiva hasta detectarse por Doppler los sonidos del flujo sanguíneo. Este punto de presión correspondía a la presión arterial sistólica (PAS) medida en milímetros de mercurio (mm de Hg).

3. 1. 2. 4. 1. 4. Tiempo de relleno capilar (T.R.C.)

El T.C.R. se valoró presionando la encía del animal y observando el tiempo que tardaba la encía en recuperar su color original. Se consideraba normal un T.C.R. inferior a 2 segundos.

3. 1. 2. 4. 2. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO

3. 1. 2. 4. 2. 1. Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria fue registrada en respiraciones por minuto (r.p.m.) observando las excursiones torácicas.

3. 1. 2. 4. 2. 2. Pulsioximetría

La ubicación del sensor del pulsioxímetro en el pabellón auricular, previamente rasurado en su cara exterior, permitió la monitorización y registro de los porcentajes de saturación de la hemoglobina (SpO₂).

3. 1. 2. 4. 3. TEMPERATURA

La medida de la temperatura se realizó a nivel rectal con un termómetro digital convencional. Se tuvo especial cuidado para que el sensor hiciera contacto con la mucosa rectal, con el fin de evitar posibles errores. Todas las mediciones se realizaron en grados centígrados.

3. 1. 2. 5. Efectos adversos

Se registraron los efectos adversos asociados a la administración de medetomidina o romifidina tales como vómito, diuresis, bloqueos auriculo-ventriculares, extrasístoles ventriculares y cuadros de hiper-hipotensión entre otros.

3. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA

3. 2. 1. Material

3. 2. 1. 1. Material animal

Se utilizaron siete gatos, cuatro machos y tres hembras con un peso medio de $3,42 \pm 0,67$ Kg (2,5-4 Kg). Su edad media era $4,57 \pm 3,25$ años (2-9 años). Todos los gatos pertenecían a la Unidad Docente de Medicina y Cirugía Clínicas y Radiología (Centro autorizado para la producción por el Estabulario de la Universidad de Murcia, RD 223/1.988, del 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, BOE nº 67, del 18 de marzo de 1.988). Los animales estaban desparasitados y vacunados frente a panleucopenia, calicivirus, rabia y rinotraqueítis infecciosa felina.

3. 2. 1. 2. Material farmacológico

- Romifidina hidroclorehidrato. 1 mg/ml. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH. International. Ingelheim. Muestra cedida para experimentos clínicos.
- Ketamina (Imalgene 1000®) 100 mg/ml. Merial. Lyon.
- Lidocaina (Xilonibsa®). 20 mg/ml. Inibsa. Barcelona.

3. 2. 1. 3. Material de monitorización

- Equipo Doppler para monitorizar presión arterial Super Dopplex. Huntleigh technology. Manchester.
- Esfingomanómetro Minimus II. Riester. Leverkusen.
- Manguitos desechables de presión arterial 4-8 cm. Critikon™ Cuff. Manchester.
- Monitor respiratorio Ohmeda 5250 RGM. Louisville.
- Monitor Cardiocap II. Datex-Ohmeda. Helsinki.

3. 2. 2. Método

3. 2. 2. 1. Distribución de los animales en grupos

Se realizaron cinco grupos experimentales donde se incluyeron los gatos sometidos a estudio (cuadro 2). Se observó un periodo de espera de quince días entre experiencias, para minimizar las posibles interferencias entre grupos. La administración de los fármacos se realizó siempre por la misma persona siguiendo un orden aleatorio, mientras que la recogida e interpretación de los datos la llevó a cabo un observador, que en ningún caso tubo información sobre la combinación de fármacos utilizados y la dosis de los mismos.

Grupo	Romifidina	Ketamina
1 R100/K7,5 (n=7)	100 µg/Kg I.M	7,5 mg/Kg I.M
2 R100/K10 (n=7)	100 µg/Kg I.M	10 mg/Kg I.M
3 R200/K5 (n=7)	200 µg/Kg I.M	5 mg/Kg I.M
4 R200/K7,5 (n=7)	200 µg/Kg I.M	7,5 mg/Kg I.M
5 R200/K10 (n=7)	200 µg/Kg I.M	10 mg/Kg I.M

Cuadro 2. Estructura de los grupos experimentales.

3. 2. 2. 2. Técnica de anestesia

La combinación romifidina/ketamina se administró en la región lumbar, mezclada en la misma jeringa. Los animales se mantuvieron en el interior de una jaula en penumbra, revisando periódicamente su grado de inmovilización y relajación mandibular. Cuando estos fueron adecuados se intubaron orotraquealmente (TINT), tras la administración de lidocaína 2% en aerosol directamente sobre la glotis. En este punto se procedió a su instrumentación y se comenzaron a registrar los parámetros monitorizados. Cuando el animal dejó de responder a estímulos nociceptivos (clampado de la falange distal de una de las extremidades posteriores con un hemostato durante un máximo de 5 segundos), se consideró el inicio de la anestesia quirúrgica (TIAN). La finalización de este plano anestésico vino marcada por la reaparición de la respuesta a estímulos dolorosos (TFAN).

Material y Métodos

El intervalo de tiempo comprendido entre estos dos puntos fue considerado el tiempo de anestesia quirúrgica (TAN) ($TAN = TFAN - TIAN$).

Se valoró subjetivamente la calidad de la intubación, anestesia y relajación muscular de la siguiente forma:

3. 2. 2. 2. 1. CALIDAD DE LA INTUBACIÓN

No es posible intubar	0
Moderada (Necesarios más de dos intentos para intubar)	1
Buena (Necesarios dos intentos)	2
Excelente (Se intuba con un intento)	3

3. 2. 2. 2. 2. RESPUESTA AL CLAMPADO

Se valoró pinzando con un hemostato la falange distal de una de las extremidades posteriores hasta que el animal retiraba la extremidad. La presión se efectuaba durante un tiempo máximo de 5 segundos.

Pobre (Se retira la extremidad con la mínima presión)	0
Moderada (Mayor presión y sostenida en el tiempo 4-5 segundos)	1
Buena (No hay respuesta)	2

3. 2. 2. 2. 3. RELAJACIÓN MUSCULAR

Pobre	0
Moderada	1
Buena	2
Excelente	3

3. 2. 2. 3. Monitorización

Se monitorizaron el sistema cardiovascular (frecuencia del pulso, cardíaca, E.C.G., presión arterial sistólica y tiempo de relleno capilar) y respiratorio (frecuencia respiratoria, pulsioximetría, capnometría y capnografía), además de la termometría. Todos los parámetros se registraron cada 5 minutos desde el comienzo de la anestesia hasta los 60 minutos, momento en el que se dio por concluida la experiencia. La instrumentación y registro de los parámetros comunes a ambas experiencias se realizó de forma similar. En el estudio de la combinación romifidina/ketamina fue posible una monitorización del sistema respiratorio más exhaustiva, ya que los animales se intubaron permitiendo un registro capnométrico y capnográfico, así como el emplazamiento de un termómetro esofágico.

3. 2. 2. 3. 1. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO

3. 2. 2. 3. 1. 1. Capnometría y capnografía

La fracción espirada final de CO₂ (FEFCO₂), así como la curva de capnografía, fueron determinadas por medio de la conexión de un capnógrafo. El monitor utilizado para la monitorización de estos parámetros fue calibrado de forma periódica, utilizando gas de calibración Ohmeda (4% de halocarbono-22, 6% de CO₂, 40% de N₂O y 50% de O₂). La FEFCO₂ se medía en mm de Hg.

3. 2. 2. 3. 2. TEMPERATURA

Se utilizó la sonda termométrica de un monitor cardiovascular Cardiacap II situado en el esófago. Se midió la distancia existente entre la boca y el 4º-5º espacio intercostal para situar el extremo sensible del termómetro cerca de la base del corazón. Todos los datos se registraron en grados centígrados.

3. 2. 2. 4. Efectos adversos

Se registraron los efectos adversos asociados a la administración de la combinación romifidina/ketamina tales como vómito, diuresis, rigidez muscular, tics, contracturas

Material y Métodos

musculares, bloqueos auriculo-ventriculares, extrasístoles ventriculares y cuadros de hiper-hipotensión entre otros.

3. 3. METODO ESTADISTICO

Para la edición y análisis de los datos obtenidos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se realizó un ANOVA de una vía para el análisis de los parámetros tiempo a decúbito esternal (TDEI) y a decúbito lateral (TDLI) durante el inicio de la sedación, tiempo de inicio de la sedación (TSI), tiempo a decúbito esternal (TDER) y a estación (TER) durante la recuperación y tiempo de sedación clínica (TSC), registrados en la primera experiencia. Este mismo modelo estadístico fue utilizado para el análisis del tiempo de inicio (TIAN) y fin (TFAN) de la anestesia, tiempo a la intubación (TINT) y tiempo de anestesia quirúrgica (TAN) en la segunda experiencia. Cuando el ANOVA reveló diferencias significativas, se realizó un test post-hoc de Tukey, que se consideró significativo para $p \leq 0,05$.

Las variables cuantitativas registradas en ambas experiencias se analizaron por medio de un ANOVA utilizando un modelo mixto lineal. Este modelo estadístico examinó en la primera experiencia los datos de frecuencia cardiaca, frecuencia del pulso, porcentaje de hemoglobina saturada, presión arterial sistólica y temperatura, incluyendo como factores fijos el tipo de sedante y su dosis, así como el tiempo, actuando el sexo, la edad, el peso y el carácter como factores aleatorios. No aparecieron interacciones entre los factores fijos y los aleatorios para un nivel de fiabilidad del 95% ($p > 0,05$). En base a este resultado, las medias de los diversos parámetros registrados en los minutos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 fueron analizadas de manera conjunta para evaluar la influencia del tipo de sedante y su dosis. En la segunda experiencia se utilizó un modelo estadístico similar incluyendo además en los parámetros analizados la $FEFCO_2$. La dosis de las diversas combinaciones romifidina/ketamina junto con el tiempo fueron los factores fijos de esta experiencia, actuando de nuevo como factores aleatorios el sexo, la edad, el peso y el carácter. Tampoco en esta ocasión aparecieron interacciones entre ambos factores, por lo que las medias de las diversas variables registradas en los minutos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 se analizaron de forma similar a la primera experiencia. Cuando el ANOVA manifestó diferencias estadísticamente significativas, los valores fueron comparados con el test de Bonferroni que se consideró significativo para $p \leq 0,05$.

El análisis de los parámetros cualitativos de ambas experiencias se realizó por medio de un Kruskal-Wallis con un nivel de significación del 95%. En la primera experiencia se analizaron de forma independiente en los minutos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 las variables tiempo de relleno capilar, postura espontánea, resistencia a posición lateral, relajación mandibular, respuesta al sonido, respuesta al clampado, relajación muscular y grado global de sedación, utilizando como variable de agrupación el tipo de sedante y su dosis. Los parámetros tiempo de relleno capilar, calidad de la intubación, respuesta al clampado y relajación muscular fueron analizados en la segunda experiencia en los minutos 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 utilizando como variable de agrupación la dosis de las diversas combinaciones romifidina/ketamina. Cuando este test no paramétrico resultó estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) se realizaron comparaciones dos a dos, en los mismos intervalos temporales, por medio de la U de Mann-Whitney para dos muestras independientes con un nivel de significación estadística del 95%, utilizando como variables de agrupación el tipo de sedante y su dosis, así como la dosis de las diferentes combinaciones romifidina/ketamina, en la primera y segunda experiencia respectivamente. La U de Mann-Whitney se consideró significativa para $p \leq 0,05$. Todos los datos de ambas experiencias se expresan como media \pm desviación típica ($X \pm SD$).

3. 4. ANEXO I



Hipersalivación previa a la administración de romifidina



Medición de la presión arterial sistólica por medio del método Doppler



Sedación con romifidina



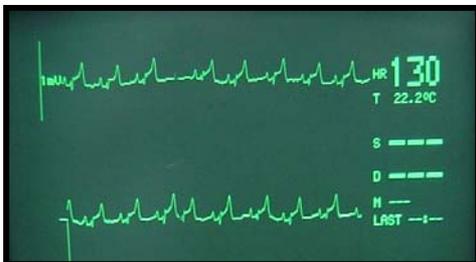
Valoración del grado de analgesia



Valoración del grado de relajación muscular



Intubación orotraqueal



Incremento del voltaje de las ondas T



Anestesia con la combinación romifidina/ketamina

4. RESULTADOS

4. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA

4. 1. 1. Inicio y duración de la sedación

Los tiempos analizados para establecer el inicio y la duración de la sedación se recogen en la Tabla 1. El inicio de la sedación definido por el tiempo a decúbito esternal durante el inicio de la sedación (TDEI), tiempo a decúbito lateral durante el inicio de la sedación (TDLI) y tiempo de inicio de la sedación (TSI) fueron más rápidos en el grupo que recibió medetomidina (M80). Estos tiempos fueron más lentos en los animales que recibieron romifidina a dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (R400). Los valores obtenidos en los animales sedados con romifidina 200 (R200) y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (R600) se situaron en tiempos intermedios y similares entre sí. No obstante, no se encontraron diferencias significativas, a excepción

Resultados

del grupo M80 que presentó unos TDLI ($p=0,011$) y TSI ($p=0,033$) significativamente más rápidos que los del grupo R400.

En cuanto a la recuperación de la sedación, definida por los tiempos a decúbito esternal (TDER) y a la estación (TER), se apreciaron similitudes entre los grupos M80, R200 y 600. La recuperación más lenta se observó en el grupo R400. A pesar de ello, no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos ($p>0,05$). Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración de la sedación clínica (TSC).

Tabla 1. Tiempos de sedación. Se expresa el valor medio \pm (SD).*

	Med. 80 $\mu\text{g/Kg}$	Rom. 200 $\mu\text{g/Kg}$	Rom. 400 $\mu\text{g/Kg}$	Rom. 600 $\mu\text{g/Kg}$
TDEI	2,6 \pm 0,72	6,37 \pm 0,77	9 \pm 2,34	7,31 \pm 2,69
TDLI	4,12 \pm 1,28 ^a	9,6 \pm 0,80 ^{ab}	16,5 \pm 3,33 ^b	9,69 \pm 2,66 ^{ab}
TSI	5,45 \pm 2,41 ^a	12,45 \pm 1,57 ^{ab}	21,5 \pm 5,33 ^b	11,6 \pm 3,57 ^{ab}
TDER	117,6 \pm 20,46	113,8 \pm 8,01	151,25 \pm 25,03	123,4 \pm 27,7
TER	118,95 \pm 20,38	116,2 \pm 7,47	151,75 \pm 24,83	124 \pm 28,02
TSC	112,15 \pm 20,28	101,35 \pm 8,35	130,25 \pm 20,27	111,8 \pm 24,58

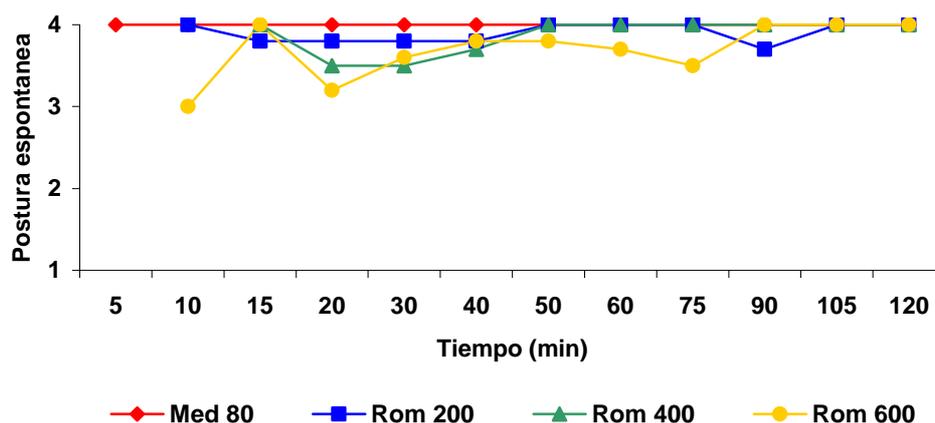
**Superíndices distintos indican diferencias estadísticamente significativas.*

4. 1. 2. Calidad de la sedación

La calidad de la sedación se determinó con el análisis de la postura espontánea, resistencia a posición lateral, relajación mandibular, respuesta al sonido y al clampado, que a su vez se integraron para valorar globalmente la sedación.

4. 1. 2. 1. Postura espontánea

Los animales sedados con medetomidina aparecían tumbados y sin capacidad para levantarse a los 5 minutos (Gráfica 1). Esta posición se mantuvo de forma estable a lo largo de la experiencia. El grupo R200 presentó una tendencia similar a la descrita para M80 aunque con valores no tan estables. La sedación con romifidina a las dosis media y alta desarrolló en los animales una respuesta más irregular y necesitaron de más tiempo para alcanzar puntuaciones máximas en este parámetro (Anexo II, tabla 6). Pese a las variaciones clínicas reseñadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p>0,05$).

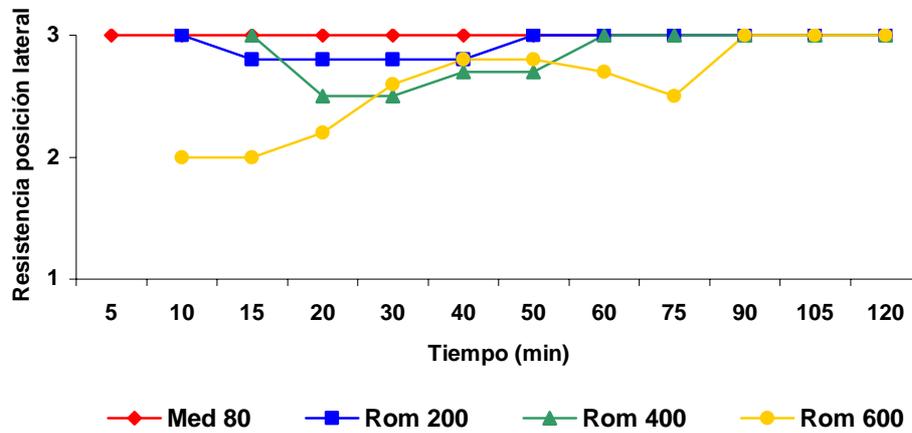


Gráfica 1. Postura espontánea de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 2. 2. Resistencia a posición lateral

Los animales del grupo M80 aceptaron rápidamente la colocación en decúbito lateral, que mantuvieron a lo largo de la experiencia. La tendencia del grupo R200 fue similar a la de M80, aunque necesitó de más tiempo. Los grupos R400 y 600 resultaron variables y sus animales más reticentes a adoptar esta posición (Gráfica 2) (Anexo II, tabla 7). A pesar de estas variaciones clínicas no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

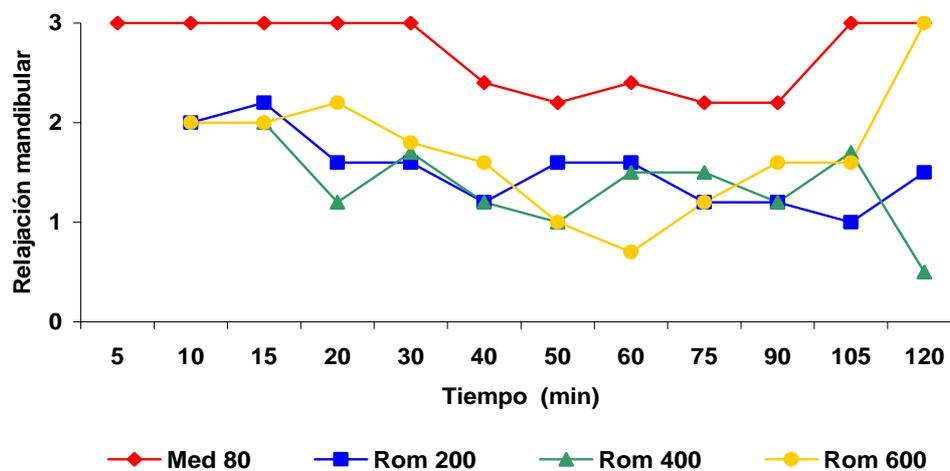
Resultados



Gráfica 2. Resistencia a posición lateral de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 2. 3. Relajación mandibular

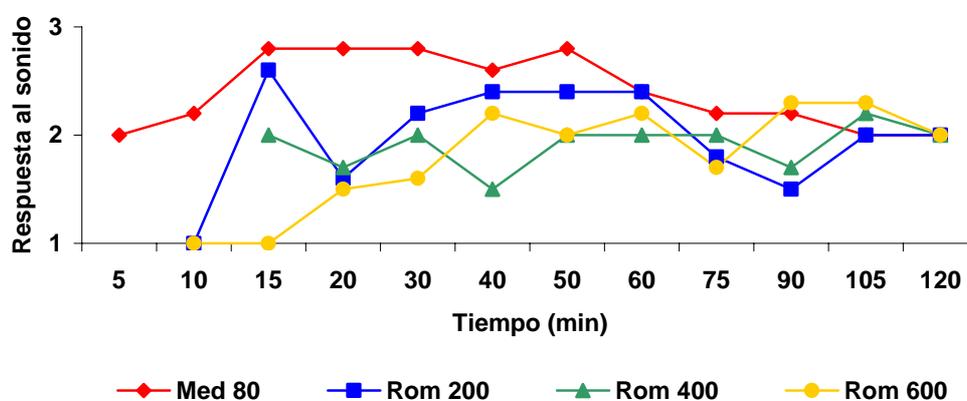
El tono mandibular desapareció desde el primer registro en el grupo M80, volviendo a aparecer en el minuto 40, aunque de forma débil. Los animales a los que se les administró romifidina siguieron una evolución errática y similar entre sí durante toda la experiencia (Gráfica 3) (Anexo II, tabla 8). La relajación mandibular del grupo medetomidina fue significativamente mejor a tiempos 15 (R200 ($p = 0,014$), R400 ($p = 0,025$) y R600 ($p = 0,025$)), 20 (R200 ($p = 0,005$), R400 ($p = 0,006$) y R600 ($p = 0,025$)) y 30, aunque en esta ocasión M80 solamente resultó estadísticamente superior a los grupos R200 ($p = 0,005$) y R400 ($p = 0,006$). En el minuto 20 los animales del grupo R400 presentaron peor relajación mandibular que la obtenida en el grupo R600 ($p = 0,04$).



Gráfica 3. Relajación mandibular de los diferentes grupos.

4. 1. 2. 4. Respuesta al sonido

El grupo M80 manifestó la menor respuesta al sonido durante la experiencia, aunque a partir del minuto 50 presentó una evolución similar al resto. Los animales sedados con romifidina presentaron patrones erráticos siendo R200 el que en general presentó un mejor comportamiento (Gráfica 4) (Anexo II, tabla 9). La respuesta al sonido de los animales que recibieron medetomidina presentó diferencias significativas en el minuto 20 con los grupos R200 ($p = 0,014$), R400 ($p = 0,023$) y R600 ($p = 0,018$), y a los 30 minutos con R400 ($p = 0,024$) y R600 ($p = 0,014$).

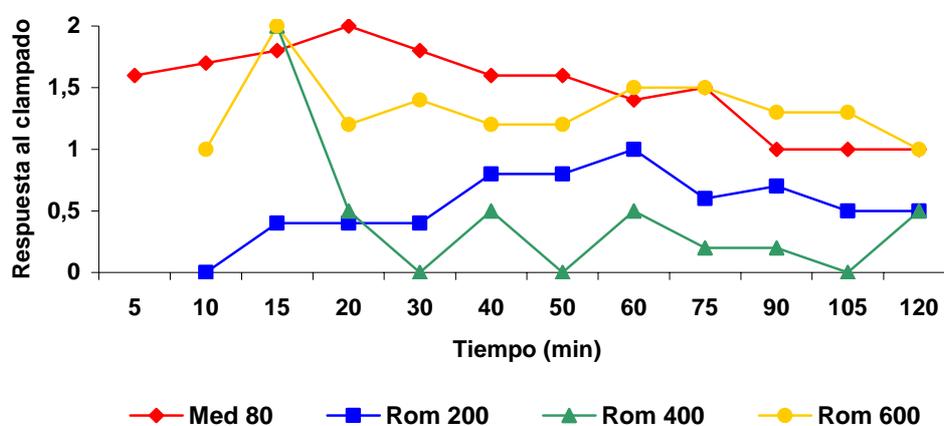


Gráfica 4. Respuesta al sonido de los diferentes grupos de sedación.

Resultados

4. 1. 2. 5. Respuesta al clampado

Los animales de los grupos M80 y R600 mostraron la menor respuesta al clampado (Gráfica 5). Durante casi toda la experiencia la calidad analgésica del grupo M80 resultó superior, aunque a partir del minuto 75 los animales incluidos en R600 exhibieron una analgesia de más calidad. La dosis media de romifidina fue la que tuvo la peor valoración. Finalmente R200 exhibió niveles intermedios (Anexo II, tabla10). En el minuto 20 el grupo M80 fue significativamente superior a R200 ($p = 0,014$) y R400 ($p = 0,025$). Estas diferencias volvieron a manifestarse a tiempo 30 (R200 ($p = 0,028$) y R400 ($p = 0,014$)), 50 (R200 ($p = 0,042$) y R400 ($p = 0,009$)), y 105, aunque esta vez solamente con respecto a R400 ($p = 0,025$). Las dosis de romifidina de 400 y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí, siendo mejor la respuesta en el grupo R600 a tiempo 30 ($p = 0,05$), 50 ($p = 0,03$) y 105 ($p = 0,018$).

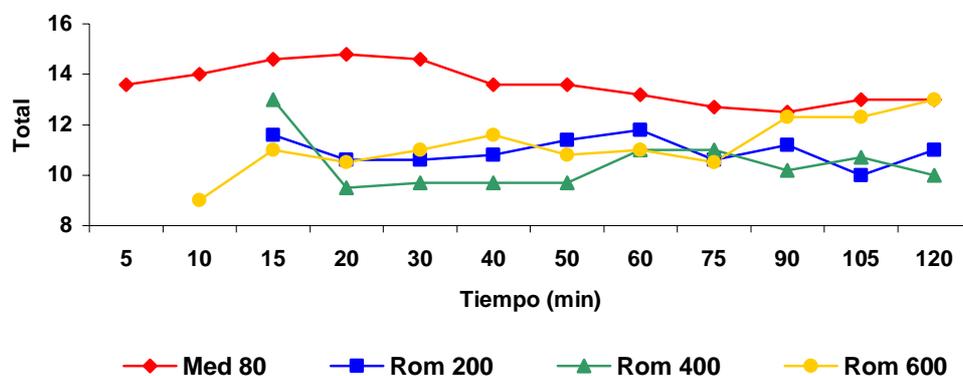


Gráfica 5. Respuesta al clampado de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 2. 6. Grado global de sedación

El grado global de sedación fue mejor para el grupo M80, manteniéndose un plano de sedación estable durante gran parte de la experiencia. Todos los grupos romifidina manifestaron una evolución errática. La dosis media de romifidina fue la que mostró peor

calidad de sedación. Los animales incluidos en R200 y R600 presentaron una tendencia similar, aunque en los últimos estadios de la experiencia los valores de sedación de R600 fueron superiores (Gráfica 6) (Anexo II, tabla 12). Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en los minutos 20, 30, 40, 50 y 105. El grupo M80 resultó estadísticamente superior en el minuto 20 (R200 ($p = 0,007$), R400 ($p = 0,011$) y R600 ($p = 0,011$)), 30 (R200 ($p = 0,009$), R400 ($p = 0,010$) y R600 ($p = 0,007$)), 40 (R200 ($p = 0,017$), R400 ($p = 0,012$) y R600 ($p = 0,034$)), y 50 (R200 ($p = 0,041$), R400 ($p = 0,013$) y R600 ($p = 0,017$)). A tiempo 105 volvieron a aparecer diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos R200 y 600 ($p = 0,046$).

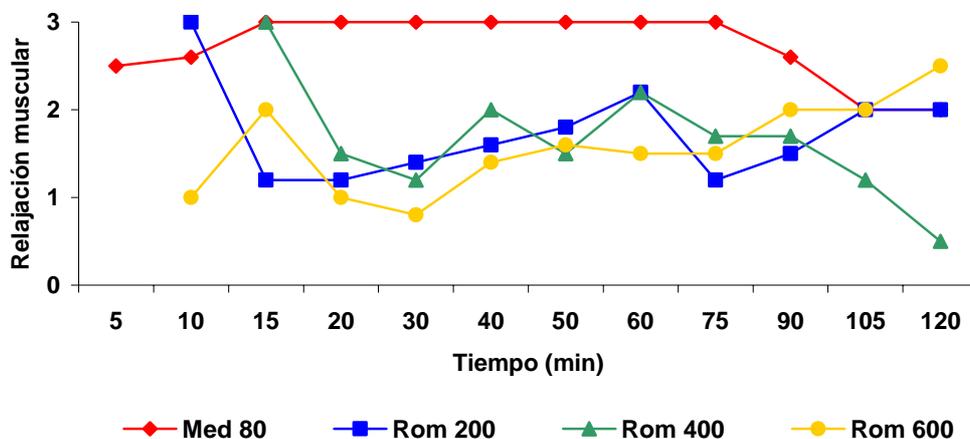


Gráfica 6. Grado global de sedación de los diferentes grupos.

4. 1. 2. 7. Relajación muscular

La medetomidina produjo una relajación muscular superior durante casi toda la experiencia, decreciendo sólo en los últimos minutos. Los grupos romifidina mostraron tendencias similares, aunque el grupo R600 fue el que manifestó una peor relajación muscular (Gráfica 7) (Anexo II, tabla 11). Pese a estas variaciones clínicas no aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Resultados



Gráfica 7. Relajación muscular de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 3. Efectos adversos

Los efectos adversos observados con las diversas dosis de romifidina coincidieron en su mayoría con los del grupo M80 (Tabla 2). El vómito fue el más frecuente, apareciendo en un total de 9 animales. Se presentó hipersalivación en 8 animales. La onda T manifestó un incremento con respecto a su voltaje inicial en 6 gatos, 1 desarrolló extrasístoles ventriculares, 1 presentó una onda P pulmonar, 2 de ellos orinaron a lo largo de la experiencia. Los animales a los que se les administró la dosis más alta de romifidina, exhibieron dolor a la inyección. Dos de los gatos del grupo R400 no alcanzaron en ningún momento un plano de sedación lo suficientemente profundo como para ser instrumentalizados.

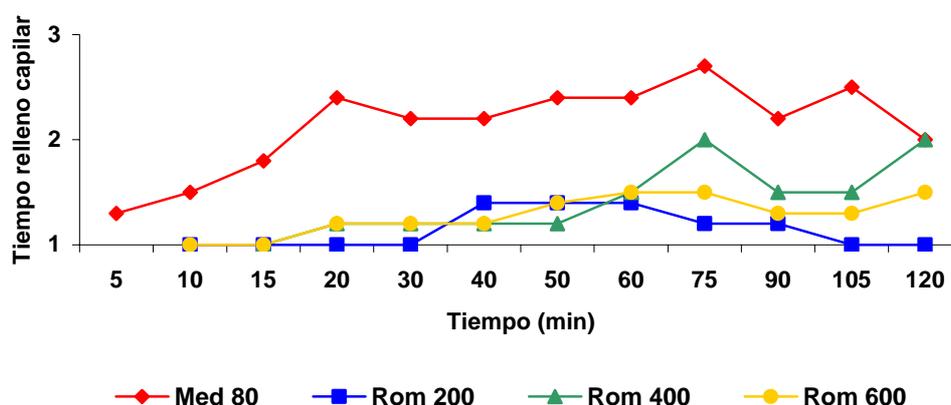
Tabla 2. Tabla de frecuencias de los efectos adversos encontrados en la experiencia. Hipersalivación (HS), vómito (Vom), diuresis (Diu), incremento del voltaje de la onda T (IT), extrasístoles ventriculares (EV), onda P pulmonar (PP)

Grupo	HS	Vom.	Diu.	IT	EV	PP
M80	3	4	1	2	0	0
R200	3	3	0	1	1	0
R400	1	2	1	1	0	1
R600	4	4	1	4	0	0

4. 1. 4. Efectos cardiovasculares

4. 1. 4. 1. Tiempo de relleno capilar

La evolución del tiempo de relleno capilar resultó errática en todos los grupos, aunque en los animales sedados con medetomidina fueron más lentos. Las tres dosis de romifidina presentaron una tendencia similar, aunque fue R400 el que produjo unos TRC más lentos al final de la experiencia (Gráfica 8). El grupo M80 resultó significativamente diferente de R200 en el minuto 20 ($p = 0,017$), 30 ($p = 0,018$) y 75 ($p = 0,013$) donde también fue diferente de R400 ($p = 0,04$) y de R 600 ($p = 0,032$). Se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre R200 y 400 a los 75 minutos ($p = 0,024$).

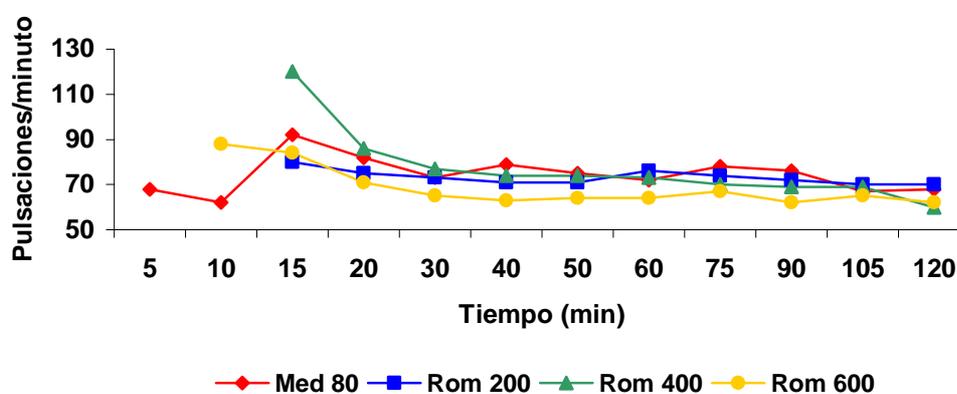


Gráfica 8. Tiempo de relleno capilar de los diferentes grupos de sedación.

Resultados

4. 1. 4. 2. Frecuencia del pulso

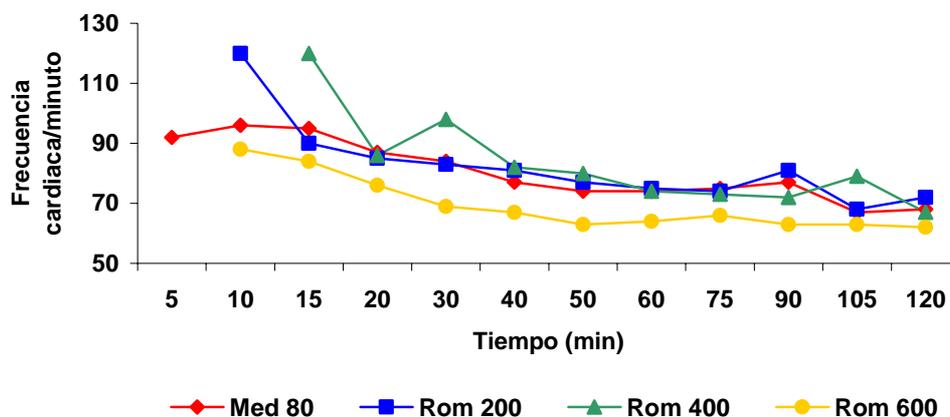
La frecuencia del pulso exhibió un comportamiento similar en los cuatro grupos experimentales, manifestando una evolución decreciente (Gráfica 9). Los animales que recibieron la dosis más alta de romifidina registraron los valores más bajos (Anexo II, tabla 13). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre M80 y R600 ($p = 0,045$).



Gráfica 9. Frecuencia del pulso de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 4. 3. Frecuencia cardiaca

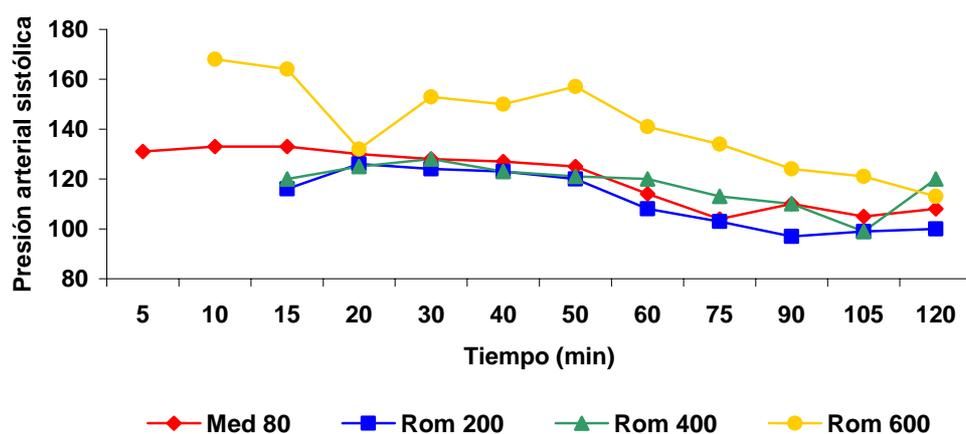
La evolución de la frecuencia cardiaca resultó similar a la de la frecuencia del pulso, mostrando un progresivo descenso en los valores monitorizados en los cuatro grupos. De igual forma los animales incluidos en el grupo R600 exhibieron valores inferiores al resto durante la experiencia (Gráfica 10) (Anexo II, tabla 13). M80 ($p = 0,024$) y R200 ($p = 0,004$) exhibieron una frecuencia cardiaca significativamente superior a la del grupo R600.



Gráfica 10. Frecuencia cardíaca de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 4. 4. Presión arterial sistólica

Los animales sedados con romifidina a dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ registraron los valores más altos durante toda la experiencia. En los primeros estadios la presión arterial sistólica sufrió un ligero incremento en todos los grupos, para posteriormente manifestar una tendencia decreciente hasta el final de la experiencia (Gráfica 11) (Anexo II, tabla 13). Aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre R600 y M80 ($p = 0,000$), R200 ($p = 0,000$) y R400 ($p = 0,000$).



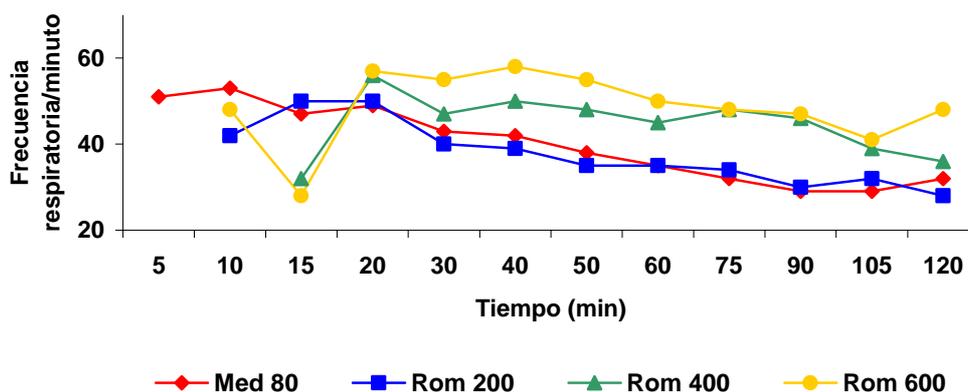
Gráfica 11. Presión arterial sistólica de los diferentes grupos de sedación.

Resultados

4. 1. 5. Efectos respiratorios

4. 1. 5. 1. Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria manifestó una evolución decreciente en los cuatro grupos experimentales. La medetomidina y la romifidina a 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ presentaron una tendencia similar, registrándose como ya apuntamos una disminución de la frecuencia respiratoria a lo largo de la experiencia. La evolución del grupo R400 fue más parecida a la de R600, presentando ambos grupos frecuencias respiratorias superiores a las de los grupos M80 y R200 (Gráfica 12) (Anexo II, tabla 13). Aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo R600 y M80 ($p = 0,001$), R200 ($p = 0,000$) y R400 ($p = 0,036$).

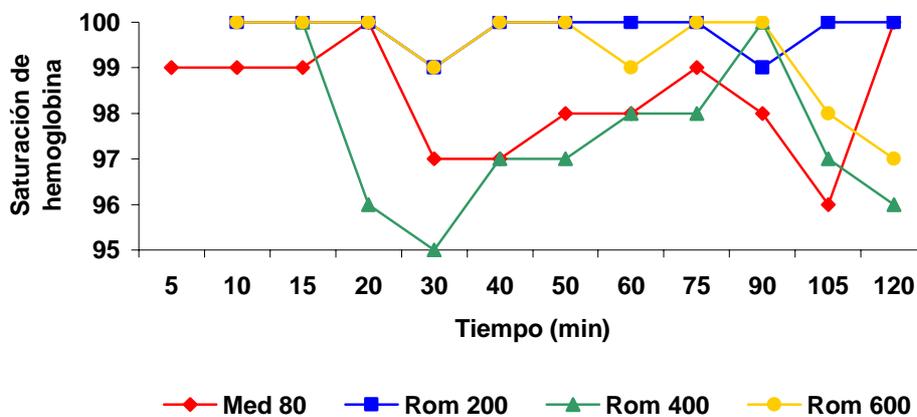


Gráfica 12. Frecuencia respiratoria de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 5. 2. Pulsioximetría

El porcentaje de hemoglobina saturada sufrió ligeras modificaciones a lo largo de la experiencia en los cuatro grupos. En ningún caso resultó inferior al 94% (Gráfica 13) (Anexo II, tabla 13). Los animales sedados con medetomidina resultaron estadísticamente diferentes de los que recibieron romifidina a 200 ($p = 0,000$) y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ($p = 0,005$), que mantuvieron porcentajes de saturación de hemoglobina superiores. El grupo R400 presentó

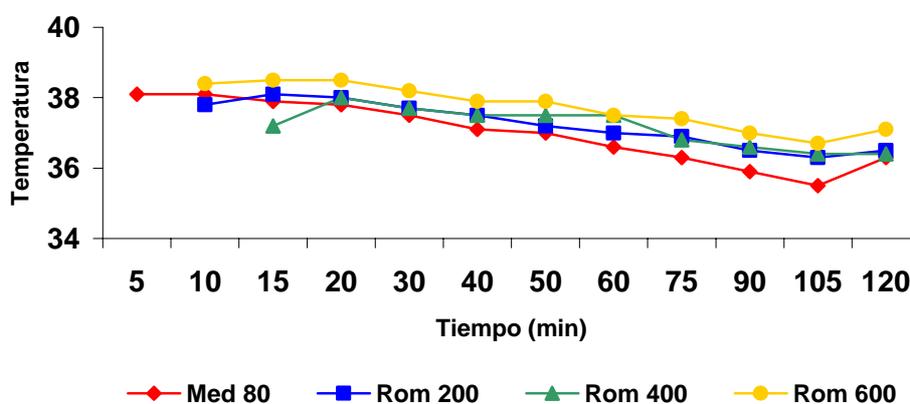
unos porcentajes de hemoglobina saturada inferiores a los de los grupos R200 ($p=0,000$) y 600 ($p=0,000$), apareciendo diferencias estadísticamente significativas.



Gráfica 13. Porcentaje de hemoglobina saturada de los diferentes grupos de sedación.

4. 1. 6. Temperatura

La temperatura manifestó un comportamiento similar en todos los grupos experimentales, exhibiendo una tendencia a la baja que se invirtió a partir del minuto 105. Los animales incluidos en el grupo medetomidina presentaron los valores más bajos, por el contrario fue en el grupo R600 donde se observaron los niveles de temperatura más elevados (Gráfica 14) (Anexo II, tabla 13). Se registraron diferencias estadísticamente significativas entre M80 y R600 ($p = 0,005$).



Gráfica 14. Evolución de la temperatura de los diferentes grupos de sedación.

Resultados

4. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA

4. 2. 1. Inicio y duración de la anestesia

Los tiempos registrados para valorar el inicio y la duración de la anestesia se recogen en la Tabla 3. El grupo R200/K10 presentó los tiempos de intubación (TINT) e inicio de la anestesia (TIAN) más rápidos, siendo más lentos los registrados para los grupos R100/K10 y R200/K5. No aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,05$).

El tiempo de recuperación de la anestesia (TFAN), fue de mayor duración en los animales del bloque R100/K10, el resto presentaron valores similares, siendo el más corto para el grupo R100/K7,5. Se manifestaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos R100/K7,5 y R100/K10 ($p = 0,02$).

No aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), en cuanto a la duración de la anestesia clínica entre grupos.

Tabla 3. Tiempos de anestesia. Se expresa el valor medio \pm (SD).*

	R100/K7,5	R100/K10	R200/K5	R200/K7,5	R200/K10
TINT	9,90 \pm 6,11	12,43 \pm 7,10	12,96 \pm 3,45	10,78 \pm 7,40	7,68 \pm 3,06
TIAN	17,39 \pm 12,80	19,46 \pm 8,26	19,09 \pm 5,12	13,56 \pm 10,77	12,98 \pm 4,42
TFAN	32,24 \pm 8,88 ^a	53,77 \pm 6,95 ^b	43,11 \pm 12,07 ^{ab}	36,53 \pm 8,76 ^{ab}	39,58 \pm 14,63 ^{ab}
TAN	14,85 \pm 6,43	34,31 \pm 11,32	24,02 \pm 9,58	22,86 \pm 14,63	24,88 \pm 14,24

**Superíndices distintos indican diferencias estadísticamente significativas.*

4. 2. 2. Calidad de la intubación

La mayoría de los animales fueron fácilmente intubados (Tabla 4), sin que se manifestasen diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,05$). Solamente un gato (grupo R100/K7,5) no pudo intubarse.

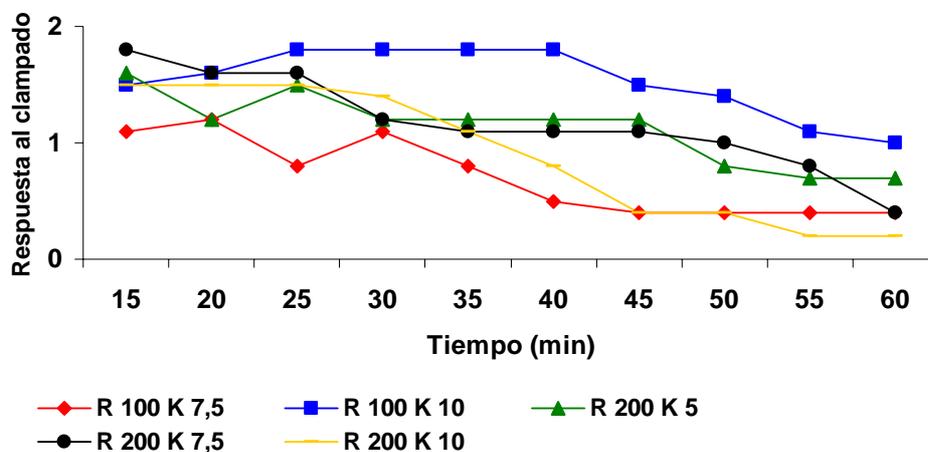
Tabla 4. Tabla de frecuencias de los valores de calidad de la intubación observados en los distintos grupos experimentales.

GRUPOS	CALIDAD INTUBACIÓN			
	0	1	2	3
R100/K7,5	1	0	1	5
R100/K10	0	1	1	5
R200/K5	0	0	1	6
R200/K7,5	0	1	0	6
R200/K10	0	0	1	6

4. 2. 3. Respuesta al clampado

Los animales R100/K10 presentaron la menor respuesta al clampado, desarrollando una tendencia estable que decreció en los últimos estadios de la experiencia. El grupo R100/K7,5 fue el que exhibió mayor respuesta (Gráfica 15) (Anexo II, tabla 14). La respuesta al clampado de R100/K7,5 resultó significativamente peor que la de R100/K10 ($p = 0,004$), R200/K5 ($p = 0,019$), R200/K7,5 ($p = 0,013$) y R200/K10 ($p = 0,019$) a los 25 minutos. En el minuto 40, este grupo volvió a mostrar una analgesia de peor calidad que R100/K10 ($p = 0,007$). A este tiempo, R100/K10 se mostró significativamente mejor que R200/K5 ($p = 0,037$), R200/K7,5 ($p = 0,010$) y R200/K10 ($p = 0,027$). La respuesta al clampado del grupo R100/K7,5 resultó estadísticamente peor a la de los animales incluidos en R100/K10 ($p = 0,006$), R200/K5 ($p = 0,015$) y R200/K7,5 ($p = 0,019$) a los 45 minutos. En este mismo tiempo, los grupos R100/K10 ($p = 0,015$), R200/K5 ($p = 0,028$) y R200/K7,5 ($p = 0,035$) mostraron de forma significativa una mejor calidad analgésica que R200/K10. Finalmente, a los 50 minutos R100/K10 volvió a presentar una analgesia más potente que la de los grupos R100/K7,5 ($p=0,010$) y R200/K10 ($p=0,021$).

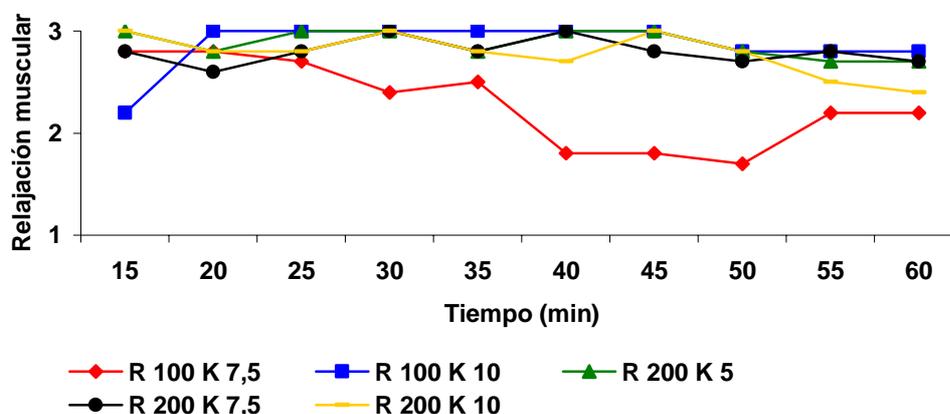
Resultados



Gráfica 15. Respuesta al clampado de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 4. Relajación muscular

El grupo R100/K10 fue el que presentó una mejor relajación muscular. Su evolución resultó estable, decreciendo en los últimos registros. El resto de animales, aunque con una evolución más errática se situaron en niveles cercanos a los del grupo R100/K10, a excepción de los incluidos en el bloque R100/K7,5 que manifestaron una peor relajación muscular (Gráfica 16) (Anexo II, tabla 15). Pese a la variaciones descritas y aunque el parámetro relajación muscular mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los minutos 30, 40 y 45, la reducción del tamaño de muestra al realizar el estudio comparativo de grupos dos a dos, por medio de la prueba estadística U de Mann-Whitney, hizo que estas diferencias no se manifestasen, no pudiendo expresar por tanto entre que grupos se encuentran las mismas.



Gráfica 16. Relajación muscular de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 5. Efectos adversos

El vómito fue el efecto secundario que con mayor frecuencia se manifestó en el estudio de la combinación romifidina/ketamina, apareciendo en 24 animales. En 18 casos se observó hipersalivación. En 10 gatos se registró un patrón respiratorio apneústico y en 1 cianosis. Manifestaron rigidez muscular poco después de la administración de los fármacos 5 animales. En 4 gatos aparecieron episodios de nistagmo de poca duración y en 3 movimientos pupilares anómalos. Las alteraciones en el sistema cardiovascular se manifestaron en forma de bloqueos auriculo-ventriculares en 5 individuos, extrasístoles ventriculares en otros 3 e incrementos en el voltaje de la onda T en 2. Uno de los felinos defecó y otro de ellos orinó durante la experiencia. Los animales a los que se les administraron las dosis más altas de la combinación romifidina/ketamina manifestaron dolor a la inyección.

Resultados

Tabla 5. Tabla de frecuencias de los efectos adversos encontrados en la experiencia. Hipersalivación (HS), vómito (Vom), diuresis (Diu), defecación (Def), rigidez muscular (RM), incremento del voltaje de la onda T (IT), extrasístoles ventriculares (EV), bloqueos auriculo-ventriculares (BAV), respiración apneústica (RA), cianosis (Cia), nistagmo (Nist), movimientos pupilares anómalos (MP).

	HS	Vom	Diu	Def	RM	IT	EV	BAV	RA	Cia	Nist	MP
R100/K7,5	4	3	1	1		1	1				1	
R100/K10	4	4			2			1	3		3	2
R200/K5	2	5					1		1			
R200/K7,5	2	6					1	3	2			1
R200/K10	6	6			3	1		1	4	1		

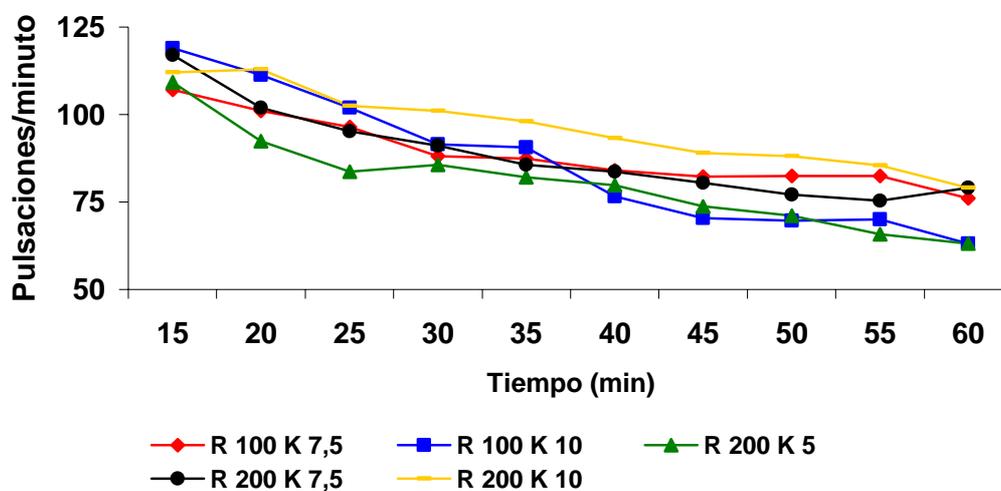
4. 2. 6. Efectos cardiovasculares

4. 2. 6. 1. Tiempo de relleno capilar

A lo largo de toda la experiencia el tiempo de relleno capilar resultó inferior a los dos segundos, solamente en 4 animales, pertenecientes a diferentes grupos y de manera puntual, estos tiempos se vieron ligeramente aumentados. Pese a ello no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas entre los diversos grupos ($p > 0,05$).

4. 2. 6. 2. Frecuencia del pulso

La frecuencia del pulso manifestó un comportamiento similar en todos los animales exhibiendo una evolución decreciente a lo largo de la experiencia. El grupo R200/K10 fue el que presentó los valores más altos. Por el contrario, los animales incluidos en R100/K10 y R200/K5 mostraron al final de la experiencia una frecuencia del pulso inferior (Gráfica 17) (Anexo II, tabla 16). La frecuencia del pulso del grupo R200/K5 fue estadísticamente menor que la del resto (R100/K7,5 ($p = 0,002$), R100/K10 ($p = 0,000$), R200/K7,5 ($p = 0,021$) y R200/K10 ($p = 0,000$)). De igual forma el grupo R200/K7,5 manifestó una frecuencia del pulso menor que la de R200/K10, apareciendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,009$).

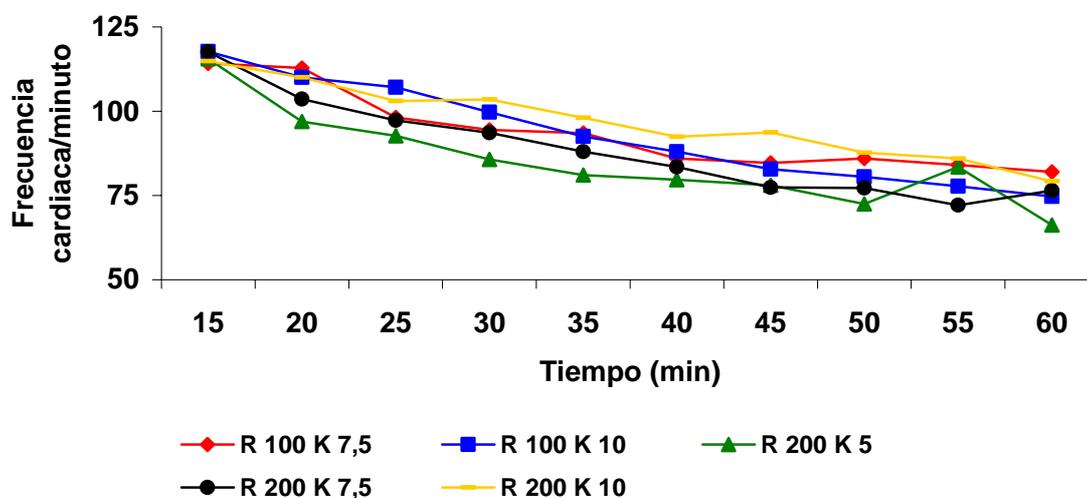


Gráfica 17. Frecuencia del pulso de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 6. 3. Frecuencia cardiaca

La evolución de la frecuencia cardiaca resultó similar a la del pulso, manifestando una tendencia a la baja. El grupo R200/K10 presentó los valores más elevados, siendo los más bajos atribuibles a R200/K5 (Gráfica 18) (Anexo II, tabla 16). La frecuencia cardiaca de R100/K10 fue estadísticamente superior a la de los animales que recibieron R200/K7,5 ($p = 0,041$) y estadísticamente menor que R200/K10 ($p = 0,000$). La administración de R100/K7,5 propició frecuencias cardiacas significativamente superiores a la que desarrollaron los animales incluidos en R200/K5 ($p = 0,000$). Los grupos R200/K7,5 y R200/K10 también resultaron diferentes entre sí ($p = 0,000$), siendo más elevada la frecuencia cardiaca del segundo grupo.

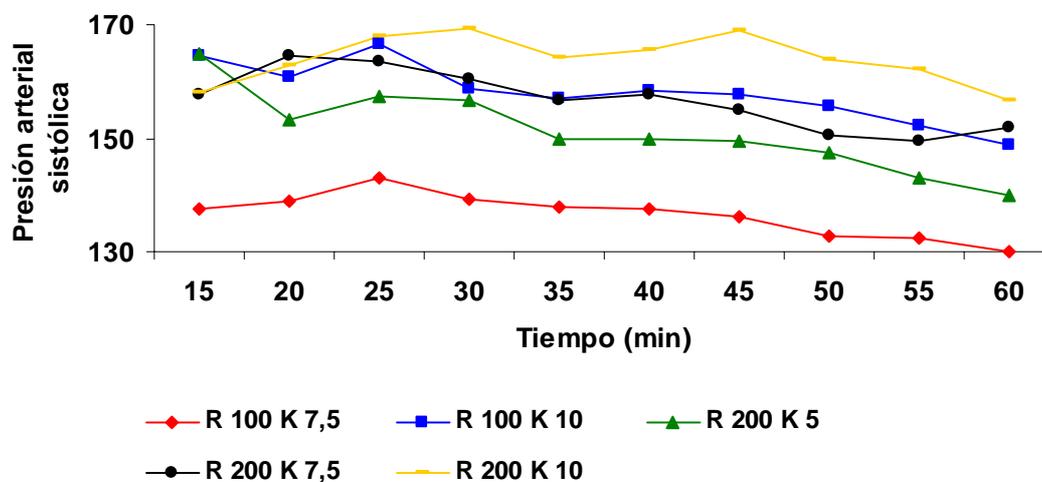
Resultados



Gráfica 18. Frecuencia cardíaca de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 6. 4. Presión arterial sistólica

Todos los animales exhibieron una evolución similar con una tendencia decreciente. Los animales incluidos en R200/K10 presentaron una evolución ascendente en los primeros estadios de la experiencia. Sus valores fueron los más elevados, presentado una tendencia a la baja en los últimos registros aunque siempre en niveles superiores que el resto de grupos (Gráfica 19) (Anexo II, tabla 16). Los valores del grupo R100/K7,5 fueron inferiores a los del resto durante toda la experiencia, apareciendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a R100/K10 ($p = 0,000$), a R200/K5 ($p = 0,02$), a R200/K7,5 ($p = 0,000$) y a R200/K10 ($p = 0,000$). El grupo R200/K5 presentó valores de presión arterial estadísticamente más bajos que los de R200/K7,5 ($p = 0,017$) y R200/K10 ($p = 0,000$).



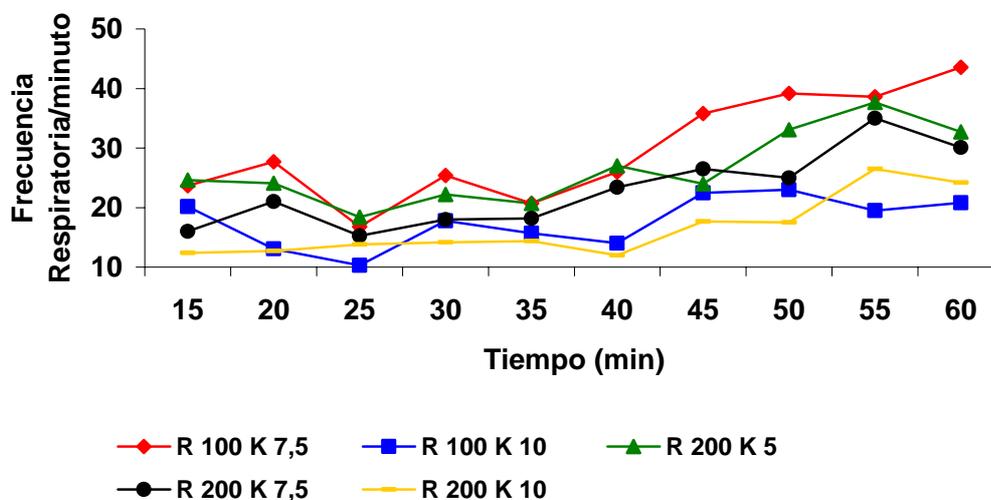
Gráfica 19. Presión arterial sistólica de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 7. Efectos respiratorios

4. 2. 7. 1. Frecuencia respiratoria

Este parámetro manifestó una evolución errática, presentando a pesar de ello una evolución ascendente en todos los animales. Los valores más elevados se observaron en el grupo R100/K7,5, siendo R200/K10 el que presentó las frecuencias respiratorias más bajas (Gráfica 20) (Anexo II, tabla 16). Tres de los grupos experimentales, R100/K7,5 ($p = 0,000$), R200/K5 ($p = 0,000$) y R200/K7,5 ($p = 0,000$) presentaron valores estadísticamente más elevados que R200/K10. El grupo R100/K10 presentó una frecuencia respiratoria significativamente más baja que la de R100/K7,5 ($p = 0,000$) y R200/K5 ($p = 0,000$).

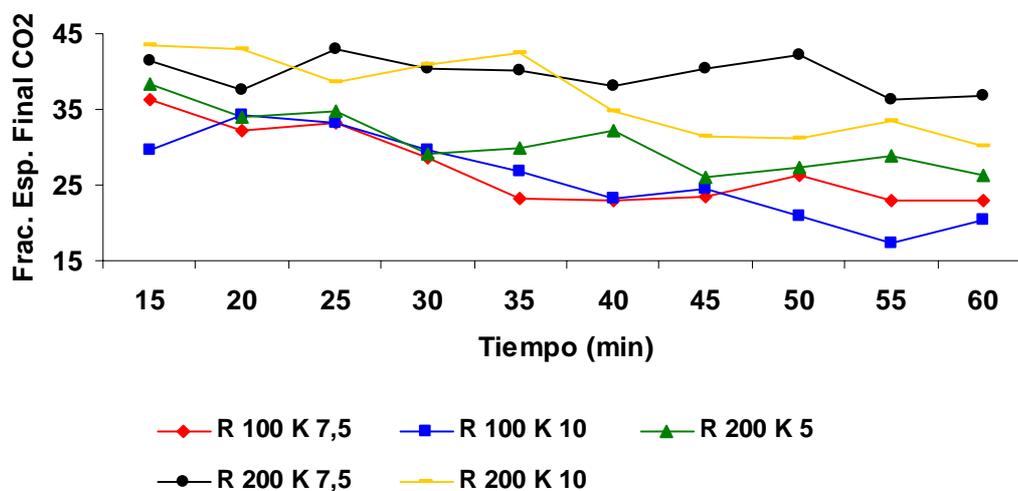
Resultados



Gráfica 20. Frecuencia respiratoria de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 2. 7. 2. Capnometría

La FEFCO₂ experimentó una evolución descendente, en todos los grupos, que coincidió con el incremento de la frecuencia respiratoria. Los valores de CO₂ más elevados fueron los de R200/K7,5 y R200/K10, presentando el resto de grupos una evolución similar y errática (Gráfica 21) (Anexo II, tabla 16). Los niveles de dióxido de carbono del grupo R100/K7,5 fueron estadísticamente inferiores a los de R200/K7,5 ($p = 0,000$) y R200/K10 ($p = 0,000$). Volvieron a manifestarse diferencias estadísticamente significativas entre el grupo R100/K10 y R200/K5 ($p = 0,000$), a R200/K7,5 ($p = 0,000$) y R200/K10 ($p = 0,000$) que presentaron valores más elevados. Por último la FEFCO₂ de R200/K5 resultó estadísticamente inferior a la de R200/K7,5 ($p = 0,000$) y R200/K10 ($p = 0,000$).



Gráfica 21. Fracción espirada final de CO₂ de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

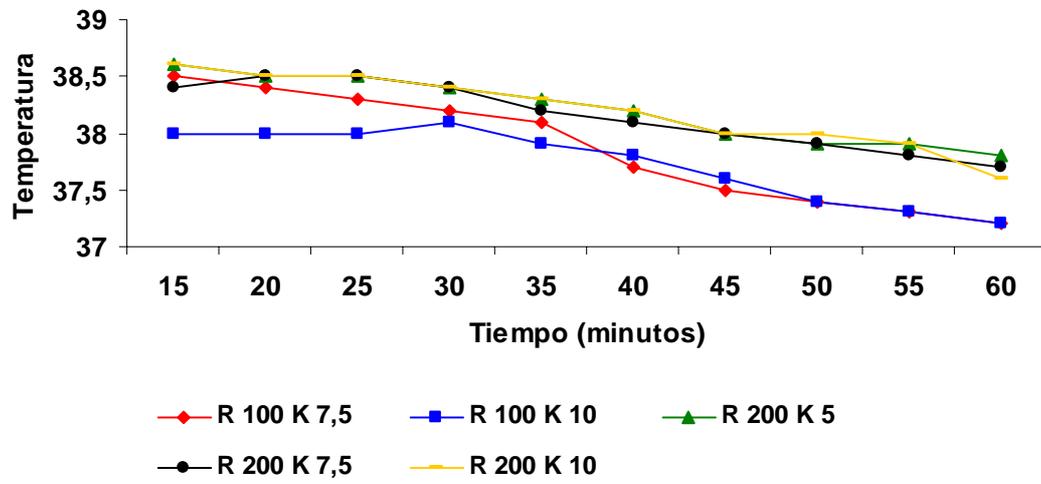
4. 2. 7. 3. Pulsioximetría

Los valores de SpO₂ resultaron similares en todos los grupos y no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En momentos puntuales resultaron inferiores al 95% de hemoglobina saturada.

4. 2. 8. Temperatura

La temperatura experimentó un descenso lineal que se manifestó en todos los grupos a lo largo de la experiencia. Pese a que los valores fueron similares en todos los animales, los grupos premedicados con romifidina 200 presentaron valores superiores (Gráfica 22) (Anexo II, tabla 16). Aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos R100/K7,5 y R200/K10 ($p = 0,019$).

Resultados



Gráfica 22. Evolución de la temperatura de los diferentes grupos de sedación/anestesia.

4. 3. ANEXO II

4. 3. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA

Tabla 6. Tabla de frecuencias de los valores de postura espontánea observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	2	5	5	5
	1				
	2				
	3				
	4	3			
10	0	1	4	5	4
	1				
	2				
	3				
	4	4	1		1
15	0			4	4
	1				
	2				
	3		1		
	4	5	4	1	1
20	0			1	1
	1				
	2				
	3		1	2	3
	4	5	4	2	1
30	0			1	
	1				
	2			1	
	3		1		2
	4	5	4	3	3
40	0			1	
	1				
	2				
	3		1	1	1
	4	5	4	3	4
50	0			1	
	1				
	2				
	3				1
	4	5	5	4	4
60	0			1	1
	1				
	2				
	3				1
	4	5	5	4	3
75	0	1		1	1
	1				
	2				
	3				2
	4	4	5	4	2

Resultados

90	0	1	1	1	2
	1				
	2				
	3		1		
	4	4	3	4	3
105	0	3	3	1	2
	1				
	2				
	3				
	4	2	2	4	3
120	0	4	3	1	3
	1				
	2				
	3				
	4	1	2	2	2

Tabla 7. Tabla de frecuencias de los valores de resistencia a la posición lateral observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	2	5	5	5
	1				
	2				
	3	3			
10	0	1	4	5	4
	1				
	2				1
	3	4	1		
15	0		1	4	4
	1				
	2				1
	3	5	4	1	
20	0			1	1
	1				
	2		1	2	3
	3	5	4	2	1
30	0			1	
	1			1	
	2		1		2
	3	5	4	3	3
40	0			1	
	1				
	2		1	1	1
	3	5	4	3	4
50	0			1	
	1				
	2			1	1
	3	5	5	3	4
60	0			1	1
	1				
	2				1
	3	5	5	4	3
75	0	1		1	1
	1				
	2				2
	3	4	5	4	2
90	0	1	1	1	3
	1				
	2				
	3	4	4	4	2
105	0	3	3	1	2
	1				
	2				
	3	2	2	4	3
120	0	4	3	3	3
	1				
	2				
	3	1	2	2	2

Resultados

Tabla 8. Tabla de frecuencias de los valores de relajación mandibular observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	2	5	5	5
	1				
	2				
	3	3			
10	0	1	4	5	4
	1				
	2		1		1
	3	4			
15	0			4	4
	1				
	2		4	1	1
	3	5	1		
20	0			1	1
	1		2	3	
	2		3	1	3
	3	5			1
30	0			1	1
	1		2	1	1
	2		3	3	1
	3	5			2
40	0		1	2	1
	1	1	2	2	1
	2	1	2		2
	3	3		1	1
50	0			1	1
	1	2	2	4	3
	2		3		1
	3	3			
60	0			2	2
	1	1	3	1	3
	2	1	1	1	
	3	3	1	1	
75	0	1	3	2	1
	1	1		1	3
	2	1		1	1
	3	2	2	1	
90	0	1	1	2	2
	1	1	3	2	3
	2	1	1		
	3	2		1	1
105	0	3	3	2	2
	1		2		1
	2			2	2
	3	2		1	
120	0	4	3	4	3
	1		1	1	
	2		1		
	3	1			2

Tabla 9. Tabla de frecuencias de los valores de respuesta al sonido observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	2	5	5	5
	1	1			
	2	1			
	3	1			
10	0	1	4	5	4
	1	3	1		1
	2				
	3	1			
15	0			4	4
	1				1
	2	1	2	1	
	3	4	3		
20	0			1	1
	1		2	1	2
	2	1	3	3	2
	3	4			
30	0			1	
	1				2
	2	1	4	4	3
	3	4	1		
40	0			2	
	1				1
	2	2	3	3	2
	3	3	2		2
50	0			1	
	1		1	1	1
	2	1	1	2	3
	3	4	3	1	1
60	0			2	1
	1	1			1
	2	1	3	4	1
	3	3	2		2
75	0	1		1	1
	1	1	2	1	2
	2	1	2	2	1
	3	2	1	1	1
90	0	1	1	1	2
	1		2	1	
	2	3	2	3	2
	3	1			1
105	0	3	3	1	2
	1			1	
	2	2	2	1	2
	3			2	1
120	0	4	3	3	3
	1				
	2	1	2	2	2
	3				

Resultados

Tabla 10. Tabla de frecuencias de los valores de respuesta al clampado observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	2	5	5	5
	1	1			
	2	2			
	3				
10	0	1	5	5	4
	1	1			1
	2	3			
	3				
15	0		4	4	4
	1	1			
	2	4	1	1	1
	3				
20	0		4	4	2
	1				1
	2	5	1	1	2
	3				
30	0		4	5	1
	1	1			1
	2	4	1		3
	3				
40	0		2	4	1
	1	2	2		2
	2	3	1	1	2
	3				
50	0		1	5	1
	1	2	4		2
	2	3			2
	3				
60	0		1	4	1
	1	3	3	2	2
	2	2	1		2
	3				
75	0	1	3	4	1
	1	2	1	1	2
	2	2	1		2
	3				
90	0	2	3	4	2
	1	2	1	1	2
	2	1	1		1
	3				
105	0	3	4	5	2
	1	2			2
	2		1		1
	3				
120	0	4	4	5	3
	1	1	1		2
	2				
	3				

Tabla 11. Tabla de frecuencias de los valores de relajación muscular observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES			
		M80	R200	R400	R600
5	0	3	5	5	5
	1				
	2	1			
	3	1			
10	0	2	4	5	4
	1				1
	2	1			
	3	2	1		
15	0	1	2	4	4
	1		1		
	2		1		1
	3	4	1	1	
20	0	1	2	2	3
	1		1	1	1
	2		1	1	
	3	4	1	1	1
30	0	1	1	3	3
	1		2		1
	2		1	1	
	3	4	1	1	1
40	0	1	1	2	1
	1		1		2
	2		2	1	1
	3	4	1	2	1
50	0	1		2	1
	1		3	1	1
	2		2	1	2
	3	4		1	1
60	0	1		1	2
	1		1		1
	2		2	3	1
	3	4	2	1	1
75	0	2	1	1	2
	1		3	2	1
	2			1	1
	3	3	1	1	1
90	0	2	2	1	2
	1		1	1	
	2	1	1	3	3
	3	2	1		
105	0	3	3	1	2
	1	1		3	
	2		2	1	3
	3	1			
120	0	4	3	4	3
	1			1	
	2	1	2		1
	3				1

Resultados

Tabla 12. Tabla de frecuencias de los valores de grado global de sedación observados en los distintos grupos experimentales.

Experiencia	Animal/Tiempo	5	10	15	20	30	40	50	60	75	90	105	120
M80	1	12	14	15	15	15	13	12	12	10	10		
	2	14	14	15	15	15	15	15	13				
	2	15	15	15	15	15	13	13	14	14	14		
	3			13	14	13	13	13	12	12	13	13	
	4		13	15	15	15	14	15	15	13	13	13	13
R200	1			15	13	13	13	10	11	9	11	11	11
	1			11	11	11	10	12	11	9			
	2			10	11	9	10	10	12	13	13	9	
	3			10	8	9	9	12	13	14	12		
	4			12	10	11	12	13	12	8	9	10	11
R400	1				10	11	12	10	11	10	10	11	10
	2			13	13	10	12	11	11	12	10	12	
	3				7	11	7	9	12	11	12	11	
	3												
	3												
	4				8	7	8	9	10	11	9	9	10
R600	1		9	11	13	12	13	12	12	12	12	12	
	2				8	10	12	9					
	3				9	11	9	9	8	10	13	12	13
	3				12	12	13	12	12	8			
	4					10	11	12	12	12	12	13	13

Tabla 13. Tabla de medias de los parámetros cardiorrespiratorios y termométricos observados en los distintos grupos experimentales*.

	M80	R200	R400	R600
FP	74,31±7,98 ^a	73,35±3,17 ^{ab}	77,60±16,36 ^{ab}	68,87±8,85 ^b
FC	80,43±9,97 ^a	82,33±13,95 ^a	83,20±15,53 ^{ab}	69,63±9,04 ^b
PAS	120,72±11,33 ^a	111,75±11,46 ^a	118,01±8,19 ^a	141,69±18,19 ^b
FR	40,01±8,91 ^a	37,70±7,27 ^a	44,82±7,19 ^a	48,63±8,50 ^b
SpO₂	98,38±1,20 ^a	99,75±0,45 ^b	97,52±1,54 ^a	99,42±0,82 ^b
T^a	37,05±0,89 ^a	37,25±0,64 ^{ab}	37,19±0,55 ^{ab}	37,76±0,63 ^b

*Superíndices distintos indican diferencias estadísticamente significativas.

4. 3. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA

Tabla 14. Tabla de frecuencias de los valores de respuesta al clampado observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES				
		R100/K7,5	R100/K10	R200/K5	R200/K7,5	R200/K10
15	1	2	3	4	2	
	2	2	2	1	1	3
	3	3	2	2	4	4
20	1	1	1	1	1	
	2	3	2	3	2	3
	3	3	4	3	4	4
25	1	1	1		1	
	2	6	1	3	2	3
	3		5	4	4	4
30	1	1				
	2	4	1	5	5	4
	3	2	6	2	2	3
35	1	2				2
	2	4	1	5	6	2
	3	1	6	2	1	3
40	1	4				3
	2	2	1	5	6	2
	3	1	6	2	1	2
45	1	4				5
	2	3	3	5	6	1
	3		4	2	1	1
50	1	4		2	1	5
	2	3	4	4	5	1
	3		3	1	1	1
55	1	5	1	2	2	5
	2	2	4	5	4	2
	3		2		1	
60	1	5	2	2	4	5
	2	2	3	5	3	2
	3		2			

Resultados

Tabla 15. Tabla de frecuencias de los valores de relajación muscular observados en los distintos grupos experimentales.

TIEMPO (min.)	VALORACIÓN	GRUPOS EXPERIMENTALES				
		R100/K7,5	R100/K10	R200/K5	R200/K7,5	R200/K10
15	1		3	4	2	
	2		1			
	3	1	1		1	
	4	6	2	3	4	7
20	1		1		1	
	2					
	3	1		1	2	1
	4	6	6	6	4	6
25	1		1		1	
	2					
	3	2			1	1
	4	5	6	7	5	6
30	1					
	2	1				
	3	2				
	4	4	7	7	7	7
35	1					
	2	1				
	3	1		1	1	1
	4	5	7	6	6	6
40	1	2				
	2	1				1
	3					
	4	4	7	7	7	6
45	1	2				
	2	1				
	3				1	
	4	4	7	7	6	7
50	1	2				
	2	1				
	3	1	1	1	2	1
	4	3	6	6	5	6
55	1	3				
	2					
	3	1	1	2	1	3
	4	3	6	5	6	4
60	1	3				
	2					1
	3	1	1	2	2	2
	4	3	6	5	5	4

Tabla 16. Tabla de medias de los parámetros cardiopulmonares y termométricos observados en los distintos grupos experimentales.*

	R100/K7,5	R100/K10	R200/K5	R200/K7,5	R200/K10
FP	88,79±9,77 ^{ac}	86,43±19,47 ^{ac}	80,70±13,61 ^b	88,70±13,02 ^{ac}	96,22±11,29 ^a
FC	93,62±11,75 ^{ac}	93,13±14,90 ^{ac}	83,81±14,80 ^b	88,74±14,39 ^{abd}	96,88±11,17 ^{ac}
PAS	136,52±3,83 ^a	158,08±5,26 ^{bc}	151,17±7,25 ^{bc}	156,79±5,21 ^b	163,92±4,35 ^b
FR	29,77±8,94 ^a	17,73±4,27 ^{abc}	26,55±6,15 ^a	22,87±6,41 ^{ac}	16,55±5,10 ^{bc}
FEFCO₂	27,23±5,07 ^{acd}	25,96±5,71 ^{abcd}	30,70±4,06 ^{abd}	39,66±2,32 ^b	36,95±5,25 ^b
T^a	37,89±0,48 ^a	37,77±0,32 ^{ab}	38,23±0,27 ^{ab}	38,18±0,29 ^{ab}	38,23±0,32 ^b

**Superíndices distintos indican diferencias estadísticamente significativas.*

5. DISCUSIÓN

Los agonistas α -2 adrenérgicos desarrollan su acción a nivel central y periférico (Livingston et al 1986), sus efectos sedantes y analgésicos derivan de la activación central de receptores α -2 adrenérgicos presinápticos, mientras que sus efectos cardiovasculares se deben a una disminución de la actividad simpática sobre el SNC, así como a la activación de receptores α -2 adrenérgicos periféricos a nivel vascular (Savola et al 1986, Virtanen 1989). La unión a los receptores vasculares periféricos causa vasoconstricción, aumento de la presión arterial y disminución de la capacidad vascular, así mismo el incremento de la presión arterial sobre los barorreceptores produce bradicardia (Savola et al 1986, Scheinin y MacDonald 1989, Alibhai et al 1996). Al igual que otros miembros de este grupo de fármacos, la romifidina, puede causar sedación en perros, gatos y caballos (Freeman y England 1999, Paddleford y Harvey 1999, Cruz et al 2000, Pypendop y Verstengen 2001).

Los resultados obtenidos en el estudio de sedación de la romifidina, en cuanto al inicio y duración de la sedación, mostraron un patrón similar al descrito con anterioridad para diversos agonistas α -2 adrenérgicos (Alibhai et al 1996, England y Thompson 1997, Ansah et al 1998a, Ansah et al 1998b, Lemke 1999, Freeman y

Discusión

England 1999). Así mismo, los parámetros de inicio de la sedación (TDEI, TDLI y TSI) para el grupo medetomidina coinciden con estudios anteriores (Alibhai et al 1996, Ansah et al 1998a, Ansah et al 1998b, Freeman y England 1999), siendo clínicamente más rápidos a los encontrados en los grupos romifidina (England y Thompson 1997, Lemke 1999). A pesar de estas variaciones, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos M80 y R400 para los TDLI y TSI. Se han realizado pocos estudios en los que se mida el tiempo transcurrido entre la administración intramuscular de romifidina y el inicio y duración de la sedación clínica en gatos (Selmi et al 2004). Tanto Lemke (1999) como Selmi et al (2004) describieron una reducción, dosis dependiente, de los tiempos de inicio de la sedación, tras la administración de romifidina en perros (10, 20 y 40 µg/Kg) y gatos (100, 200 y 400 µg/Kg). En nuestra experiencia los grupos R200 y R600 mostraron un inicio de sedación similar, mientras que los animales sedados con la dosis media de romifidina fueron los que tuvieron una sedación más lenta, aunque no manifestaron diferencias estadísticamente significativas.

Los tiempos de recuperación de la sedación (TDER y TER) así como el tiempo de sedación clínica (TSC), fueron estadísticamente similares entre los grupos. Tanto el tiempo a decúbito esternal (TDER) como el tiempo a estación (TER) durante la recuperación de M80, resultaron parecidos a los descritos en estudios previos aunque el TSC registrado en esta experiencia, resultó inferior a otros datos publicados con anterioridad (Ansah et al 1998a, Ansah et al 1998b). Los tiempos de recuperación y sedación clínica registrados para la romifidina coinciden con los descritos por Lemke (1999). Por contra Selmi et al (2004) registraron tiempos muy inferiores a los observados en nuestro estudio. Tanto Lemke (1999) como Selmi et al (2004) describieron un enlentecimiento dosis dependiente de estos parámetros, lo cual no se manifestó en nuestra experiencia, donde los animales incluidos en R400 fueron los que manifestaron los TDER, TER y TSC de mayor duración. Estas observaciones coinciden con las realizadas por England et al (1996a) en perros, donde dosis de 80 µg/Kg de romifidina indujeron recuperaciones más lentas que las recogidas al administrar 120 µg/Kg de este mismo fármaco.

Estas diferencias podrían ser debidas a la variabilidad individual, aunque también la menor especificidad α -2/ α -1 de la romifidina con respecto a la

medetomidina, hace que se deba tener en cuenta la posibilidad de una mayor activación de receptores excitatorios α -1, que implique una disminución de los efectos sedantes de la romifidina a las dosis más elevadas.

Estos resultados muestran una superioridad clínica de la medetomidina sobre la romifidina, que no siempre se manifestó con diferencias estadísticamente significativas. Stenber et al (1987) y Vaha-Vahe (1989 a,b) describieron la capacidad de la medetomidina de inducir periodos largos de sedación profunda en gatos cuando era administrada a 50-180 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, esto concuerda con las observaciones realizadas en este estudio para el parámetro postura espontánea, en el que la medetomidina resultó clínicamente superior a la romifidina independientemente de la dosis. De igual forma los gatos sedados con medetomidina toleraron mejor y más rápidamente el decúbito lateral. Para ambos parámetros los peores valores se obtuvieron con R600, lo que coincide con las observaciones de Hamm et al (1995) y Freeman y England (2000), tras la administración de romifidina a 80 y 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Aunque pese a estas diferencias clínicas no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas.

En general el tono mandibular no desapareció por completo en los grupos romifidina, esta observación ya fue realizada por England et al (1996a) en perros. Sin embargo este autor describe una relajación mandibular dosis dependiente, lo cual no fue apreciado en nuestra experiencia, donde todos los grupos romifidina fueron similares. Nuestras observaciones coinciden con las de Selmi et al (2004), que no registraron diferencias estadísticamente significativas para este parámetro a dosis de 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina en gatos. La pérdida del tono mandibular sí se produjo en los animales que recibieron medetomidina durante gran parte de la experiencia, apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre este grupo y los grupos romifidina.

Al igual que lo descrito para otras especies (England et al 1992, England y Clarke 1996, Freeman y England 2000), los animales pese a encontrarse aparentemente bien sedados, fueron capaces de responder a estímulos externos. La respuesta al sonido fue común en todos los grupos y no coincidió con las observaciones de Lemke (1999) en las que la respuesta resultaba dosis dependiente. A pesar de que en ningún momento desapareció la capacidad de respuesta al sonido, el grupo M80 resultó superior durante la primera hora.

Discusión

La valoración de la analgesia en animales resulta complicada. Los agonistas α -2 adrenérgicos centran su actividad analgésica en la activación de receptores situados en las vías del dolor a nivel espinal y supraespinal (Ossipov et al 1989, Virtanen 1989, Ossipov et al 1990, Omote et al 1991, Pertovaara et al 1991, Pertovaara 1993). Se han encontrado elevadas concentraciones de receptores α -2 adrenérgicos en el asta dorsal de la médula espinal y en el cerebelo (Unnerstall et al 1984). La actividad analgésica tanto de la medetomidina (Stenberg et al 1987, Ylisela y Vainio 1989) como de la romifidina (Poulsen-Nautrup 1988, Voegtli 1988, Scrollavezza y Zanichelli 1993, Hamm et al 1995, Selmi et al 2004) ha sido evaluada con anterioridad. Parece haber una clara conformidad sobre la capacidad analgésica de la medetomidina, que concuerda con las observaciones realizadas en nuestra experiencia. Sin embargo, esa conformidad desaparece en el caso de la romifidina. Así, Poulsen-Nautrup (1988) describe una disminución dosis dependiente de la nocicepción tras la administración de romifidina en caballos. Voegtli (1988) afirmó que aunque la romifidina en équidos parecía tener cierto efecto analgésico, este resultaba de escasa entidad y no dependiente de la dosis. Por último Hamm et al (1995) no registraron actividad analgésica alguna en caballos para este agonista α -2. Los tres autores utilizaron un rango de dosis que osciló entre los 40 y 120 μ g/Kg. Nuestras observaciones parecen indicar que la romifidina presenta cierta capacidad analgésica, aunque menor que la medetomidina. Las dosis superiores de romifidina fueron las que demostraron una menor respuesta al clampado, sin embargo paradójicamente el grupo R400 resultó más sensible al dolor que el grupo R200, lo que no coincide con las observaciones realizadas por Selmi et al (2004), donde dosis de 400 μ g/Kg presentan una actividad analgésica similar a 1 mg/Kg de xilacina. Esto parece confirmar las descripciones de Voegtli (1988), aunque no se debe olvidar que es relativamente fácil confundir sedación con analgesia. Los animales profundamente sedados pueden exhibir una menor respuesta al dolor sin que por ello lo sientan con menor intensidad. En cualquier caso, resultaría de gran interés el uso de métodos más objetivos, como el análisis de la concentración plasmática de cortisol y β -endorfinas, para valorar de forma precisa la calidad analgésica de la romifidina en futuros estudios.

La valoración conjunta de todos estos parámetros permite observar que la romifidina mostró claramente las características de sedación típicas de los agonistas α -2 adrenérgicos aunque con una intensidad menor. England et al (1996a) también

observaron que la romifidina proporcionaba un grado de sedación inferior al de la medetomidina en perros. Hamm et al (1995) no registraron grandes diferencias en la profundidad de la sedación proporcionada por diferentes dosis de romifidina en caballos, afirmando que dosis superiores no producen en muchas ocasiones mayor sedación sino que, por el contrario, animales a los que se les administraron dosis mayores exhibieron parámetros de sedación inferiores. Pypendop y Verstegen (2001) realizaron observaciones similares en perros, donde los animales sedados con dosis de 25 µg/Kg de romifidina exhibieron sedaciones más profundas que aquellos sedados con dosis de 50 µg/Kg. Nuestro estudio muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo medetomidina y los grupos romifidina, pero no entre los animales sedados con romifidina, en cuanto al grado global de sedación. Así, el incremento en la dosis de romifidina por encima de los 200 µg/Kg, no redundó en una sedación más profunda. Pese a que esta experiencia fue limitada a 120 minutos, los animales fueron observados durante más tiempo y clínicamente se pudo apreciar la mayor duración de la sedación en el grupo R600. Lemke (1999), England et al (1996a) y Freeman y England (2000) sí registraron una intensidad de sedación dosis dependiente. Sin embargo las dosis empleadas por estos autores, en perros y caballos, fueron proporcionalmente inferiores a las utilizadas en nuestra experiencia, así England et al (1996a) comentaban la necesidad de aumentar la dosis de romifidina en perros hasta 120 µg/Kg, ante la sospecha de que esa pudiera ser la dosis máxima por encima de la cual no aumentase la profundidad de sedación de este fármaco.

England et al (1996a) y Freeman y England (2000), observaron que los animales sedados con romifidina respondían fácilmente a estímulos externos de tipo táctil y sonoro. Así mismo, en nuestra experiencia dos de los gatos pertenecientes al grupo R400 no alcanzaron en ningún momento un plano de sedación lo suficientemente profundo como para ser instrumentalizados, lo que coincide con observaciones realizadas por England et al (1996a), y vuelve a poner de manifiesto la suavidad del efecto sedante proporcionado por la romifidina. Este fármaco, por tanto, podría resultar de utilidad en aquellos casos en los que fuese necesaria la obtención de una sedación leve o moderada, para la realización de procedimientos poco cruentos. La combinación de este agonista α -2 adrenérgico con opiáceos, podría ser el origen de nuevos estudios, que permitiesen determinar si estas combinaciones neuroleptoanalgésicas, resultan de mayor utilidad para la realización de procedimientos más invasivos.

Discusión

La relajación muscular, al igual que el grado de sedación resultó de menor entidad en los animales sedados con romifidina que en los que recibieron medetomidina. Sin embargo para este parámetro no se manifestaron diferencias estadísticamente significativas. Estos datos concuerdan con los obtenidos por England et al (1992), Scrollavezza y Zanichelli 1993 y Hamm et al (1995) en équidos y por Vainio et al (1989), England et al (1996a) y Lemke (1999) en perros, quienes atribuyen a la romifidina un grado de relajación muscular similar o ligeramente inferior al descrito para otros agonistas α -2 adrenérgicos.

Tanto la medetomidina como la romifidina exhibieron los efectos adversos típicos de los agonistas α -2 adrenérgicos (Vainio 1989, Clarke y England 1989, Jarvis y England 1991, England et al 1996a, Cullen 1996). De entre ellos el que se presentó con más frecuencia fue el vómito. En gran parte de los animales apareció una intensa salivación que no debería ser asociada a la administración de los fármacos, ya que el nerviosismo de los felinos antes de la sedación les hacía salivar profusamente. Los bloqueos auriculo-ventriculares de primer y segundo grado que con frecuencia aparecen asociados a este grupo de fármacos (Clarke y England 1989, Jarvis y England 1991) no se manifestaron en esta experiencia. Por contra en 8 animales apareció un incremento en el voltaje de las ondas T y en uno extrasístoles ventriculares que desaparecieron de forma espontánea. Los agonistas α -2 adrenérgicos afectan considerablemente a la circulación coronaria, produciendo vasoconstricción (Hayashi y Maze 1993). La vasoconstricción coronaria puede desembocar en una hipoxia de miocardio (Flacke et al 1993) que explicase el incremento en el voltaje de la onda T y la aparición de extrasístoles ventriculares observadas en nuestro estudio. Los efectos adversos descritos aparecieron con mayor frecuencia en los animales que recibieron la dosis superior de romifidina. Lo cual confirma junto con la valoración de los parámetros de sedación estudiados con anterioridad, que el incremento en las dosis de romifidina no redundaría en una sedación de mayor calidad, sino en un incremento de los efectos adversos.

Las alteraciones que sobre el sistema cardiovascular producen los agonistas α -2 adrenérgicos, han sido descritas con anterioridad por numerosos autores (Gomez-Villamandos et al 1995, Alibhai et al 1996, Cullen 1996, Pypendop y Verstegen 2001, Freeman et al 2002, Muir y Gadawski 2002, Selmi et al 2004). Las alteraciones

hemodinámicas inducidas por la romifidina en gatos, resultan similares a las registradas para la administración de xilacina, medetomidina, y detomidina en gatos, perros y caballos (Pypendop y Verstegen 1998, Stenberg et al 1987, Wanger et al 1991). Tanto el incremento inicial de la resistencia vascular periférica, como la posterior hipotensión mediada por efectos centrales (Cullen 1996, Pypendop y Verstegen 2001), hacen que las mucosas de los animales sedados con agonistas α -2 adrenérgicos se encuentren extremadamente pálidas, lo cual dificulta en gran medida la correcta valoración del tiempo de relleno capilar. A este respecto los animales sedados con romifidina resultaron estadísticamente diferentes de los que recibieron medetomidina. Este último grupo fue el que mostró unos TRC más lentos durante la experiencia, lo cual resulta lógico teniendo en cuenta el mayor grado de especificidad agonista α -2/ α -1 de la medetomidina.

Los agonistas α -2 adrenérgicos producen una bradicardia parcialmente mediada por la estimulación de los barorreceptores carotídeos debido al incremento de la resistencia vascular periférica, así como por una reducción de la actividad simpática de origen central (Xu et al 1998). Esta bradicardia ha sido puesta de manifiesto con anterioridad (Clarke y England 1989, Jarvis y England 1991). En nuestra experiencia se registró tanto la frecuencia del pulso como la frecuencia cardiaca. La frecuencia del pulso mostró diferencias estadísticamente significativas entre M80 y R600, mientras que en el registro de la frecuencia cardiaca estas diferencias se manifestaron entre los animales que recibieron medetomidina y romifidina a 200 μ g/Kg respecto a los que fueron sedados con romifidina a 600 μ g/Kg. Esta variación puede tener su origen en el pequeño desfase temporal que siempre se produce en la recogida de datos o a que, en momentos puntuales se produjesen extrasístoles sin onda pulsátil. Al igual que en la experiencia realizada con romifidina por Muir y Gadawski (2002), en nuestro caso la bradicardia se manifestó durante los 120 minutos a los que se limitó la experiencia. Estos mismos autores registraron un retorno a los valores basales entre los 120 y 240 minutos desde la administración del fármaco. Muir y Gadawski (2002) y Freeman et al (2002) coinciden en su afirmación de que la reducción en la frecuencia cardiaca inducida por la romifidina no resulta dosis dependiente. Sin embargo las dosis de romifidina utilizadas tanto por Muir y Gadawski (2002) en gatos (400 y 2000 μ g/Kg) como por Freeman et al (2002) en caballos (80 y 120 μ g/Kg) se sitúan en su rango superior. Pypendop y Verstegen (2001) utilizaron en perros un rango de dosificación

Discusión

más amplio, observando que la depresión cardiovascular inducida por las dosis más bajas de romifidina (5 y 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) resultaba de menor entidad que la producida por dosis superiores (25, 50 o 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Sin embargo esta relación dosis dependiente acababa en los 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, ya que por encima de esta dosis la bradicardia registrada era similar. La frecuencia del pulso obtenida en nuestra experiencia no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos romifidina, pero clínicamente se observó que la frecuencia del pulso registrada para la dosis superior de romifidina resultó menor a la de la dosis intermedia y baja. Sí se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el registro de la frecuencia cardíaca entre los grupos R200 y R600. Esto parece indicar una reducción dosis dependiente de la frecuencia cardíaca, aunque de escasa entidad. La reciente comercialización en nuestro país del Romidys® por Virbac, genera un escenario propicio para la realización de futuros estudios con dosis inferiores de romifidina en gatos, que permitan dilucidar con más claridad este comportamiento.

La administración de agonistas α -2 adrenérgicos produce una respuesta bifásica sobre la presión arterial. Inicialmente hay un incremento en los valores de presión arterial para posteriormente desarrollar una fase de hipotensión de mayor duración (Klide et al 1975, Pypendop et al 1998). Tras su administración intravenosa, la presión arterial suele aumentar rápidamente, a lo largo de los primeros 2-10 minutos (Poulsen-Nautrup 1988, Bryant 1992), consecuencia de la vasoconstricción periférica inducida por la activación de los receptores α -2 adrenérgicos postsinápticos (Tranquilli et al 1985), así como por una posible reducción del tamaño del bazo, lo cual disminuye la capacidad sistémica vascular (Hubble y Muir 1982). La posterior reducción de la presión arterial se debe a la reducción del tono simpático consecuencia de la activación de receptores agonistas α -2 adrenérgicos presinápticos a nivel central. En este momento los efectos centrales predominan sobre los periféricos (Antonaccio et al 1973). Parece bien documentado que la administración de agonistas α -2 adrenérgicos por vía intramuscular puede no verse seguida de la fase hipertensiva, al amortiguarse el pico plasmático de este fármaco (Clarke y Hall 1969, Kerr et al 1972, Yate 1973, McCashin y Gabel 1975, Klide et al 1975). De manera similar al estudio realizado por Selmi et al (2004), los valores registrados para presión arterial sistólica a lo largo de nuestra experiencia, probablemente debido a la administración intramuscular de los fármacos, no exhibieron la fase de hipertensión inicial, a excepción del grupo R600. Este resultó

estadísticamente diferente del resto de grupos, alcanzando valores de PAS superiores a los 160 mm de Hg durante los primeros 15 minutos de la experiencia, manteniéndose además en cifras elevadas durante todo el procedimiento. Todos los grupos presentaron una evolución descendente de PAS a lo largo del tiempo, pero en ningún momento esta resultó inferior a los 90 mm de Hg. En base a nuestros resultados la fase hipertensiva ocasionada por la romifidina administrada intramuscularmente, se manifestaría solamente con dosis bastante superiores a las recomendadas. No se observó hipotensión a lo largo de los 120 minutos que duró la experiencia, lo cual coincide con los registros realizados por Selmi et al (2004), aunque sería necesario realizar nuevos estudios donde se monitorizase la PAS durante más tiempo, con el objetivo de dilucidar si la fase hipotensiva pudiese manifestarse en un periodo de tiempo superior a las dos horas.

Lemke (2001) observó que la romifidina, administrada en perros a dosis de 20-40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, no producía cambios significativos en la dinámica respiratoria, manteniendo en límites fisiológicos la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y las presiones arteriales parciales de CO_2 y O_2 . Por el contrario, diversos autores (Engalnd et al 1996a, Lemke 1999, Sinclair et al 2002), asociaron la administración de romifidina en perros, a una disminución de la frecuencia respiratoria, que no repercutía en una reducción de las presiones parciales de los gases sanguíneos debido a un incremento en el volumen corriente (Sinclair et al 2002). En nuestra experiencia la frecuencia respiratoria experimentó un claro incremento durante los primeros 20 minutos para posteriormente ir decreciendo hasta situarse en valores fisiológicos. Solamente el grupo R600 resultó estadísticamente diferente, exhibiendo una frecuencia respiratoria superior a la de los demás grupos. De igual forma y aunque aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, la saturación de hemoglobina se mantuvo dentro de límites normales durante toda la experiencia, no llegando a disminuir nunca por debajo del 94%. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Selmi et al (2004) en gatos. Podemos presumir, por tanto, que la función respiratoria no se ve comprometida por la administración de romifidina a las dosis estudiadas, sin embargo sería necesario un examen clínico más detallado, que incluyese gasimetría arterial para descartar la posible aparición de un cuadro de hipoxia o hipercapnia inducido por la romifidina en gatos. La cateterización arterial en gatos resulta complicada debido al reducido tamaño de los vasos, siendo necesaria su disección así como su ligadura al retirar el catéter para evitar

Discusión

la pérdida masiva de sangre. Este método invasivo no fue incluido en nuestra experiencia debido a su difícil aplicación en gatos.

Los agonistas α -2 adrenérgicos tanto por su acción directa sobre los mecanismos hipotalámicos noradrenérgicos implicados en la termorregulación, como por la disminución de la producción de calor corporal debido a la reducción de la actividad muscular, predisponen a los animales al desarrollo de hipotermias (Virtanen 1989). Los resultados obtenidos en nuestra experiencia mostraron una reducción de la temperatura rectal similar en todos los grupos. Solamente el grupo M80 manifestó diferencias estadísticamente significativas. Lemke (1999 y 2001) y Cruz et al (2000), realizaron en perros observaciones similares, concluyendo que la reducción de la temperatura no resultaba dosis dependiente. Esto no coincide con las observaciones realizadas por Selmi et al (2004), donde sí parece observarse una mayor reducción de la temperatura a dosis superiores de romifidina, aunque el mismo autor atribuye esta variación a una menor disminución de la actividad muscular desarrollada por los gatos sedados con las dosis inferiores (100 μ g/Kg).

La ketamina es un anestésico disociativo inyectable, análogo de la ciclohexilamina que produce un estado de tipo cataléptico que comprende amnesia y analgesia somática. Su administración como único agente anestésico, produce hipertonicidad muscular, persistencia de los reflejos autónomos (Allen et al 1986) y con frecuencia recuperaciones anestésicas excitadas (Waterman 1983). Con el fin de minimizar su sintomatología adversa, la ketamina ha sido combinada con diversos fármacos: Acepromacina (Sanford y Colby 1982), promacina (Reid y Frank 1972), diacepam (Green et al 1980), midazolam (Chambers y Dobson 1989), morfina (Hatch 1973) xilacina (Amend et al 1972, Sanford y Colby 1982, Allen et al 1986), detomidina (Sarma et al 1996) y medetomidina (Verstegen et al 1989, Verstegen et al 1990, Young y Jones 1990, Verstegen et al 1991a, Verstegen et al 1991b). Con anterioridad han sido publicados numerosos estudios sobre la administración de romifidina en équidos como sedante de forma previa a la inducción anestésica con diacepam/ketamina (Diamond et al 1993, Kerr et al 1996, Taylor et al 2001, McMurphy et al 2002). Sin embargo, hasta el momento son pocos los estudios que han sido realizados con la combinación romifidina/ketamina en el gato (Gomez-Villamandos et al 1994, Verstegen et al 1995).

La ketamina no abole los reflejos laríngeo y faríngeo, por lo que la intubación endotraqueal puede resultar difícil. La combinación de este cataléptico con relajantes musculares puede facilitar el procedimiento. Moens y Fargetton (1990) estudiaron la combinación de medetomidina (40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) con ketamina (2,5, 5 y 7,5 mg/Kg), administrada intramuscularmente en 8 perros, utilizando como grupo control xilacina (1 mg/Kg) y ketamina (15 mg/Kg). Todos los animales se intubaron durante los primeros diez minutos desde la administración de los fármacos, excepto uno perteneciente al grupo que recibió 2,5 mg/Kg de ketamina, que no pudo ser intubado. Estas observaciones coinciden con nuestros resultados, donde solamente un gato incluido en el grupo R100/K7,5 no permitió la intubación. La calidad de la intubación resultó excelente en la mayoría de los animales. La administración de dosis superiores, tanto de romifidina como de ketamina, no redundaron en un incremento de la calidad de la intubación y no aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El tiempo de intubación resultó similar al registrado por Moens y Fargetton (1990), oscilando entre los 7,5 y los 13 minutos. En cuanto a este parámetro, y pese a no presentar diferencias estadísticamente significativas, sí se manifestaron diferencias clínicas. Aunque paradójicamente el grupo R100/K10 presentó un tiempo de intubación (TINT) más largo que el del grupo R100/K7,5, en el resto de grupos parece observarse una relación dosis dependiente, determinada por la ketamina, en cuanto a la reducción del TINT. Pese a que en nuestra experiencia la dosis de romifidina no parece jugar un papel determinante en el TINT, los agonistas α -2 adrenérgicos, de acuerdo con las observaciones realizadas por Ko et al (1998) facilitan en gran medida la intubación endotraqueal. Estos autores compararon al administración endovenosa en 6 perros de diacepam (0,25 mg/Kg) y ketamina (5 mg/Kg) con la adición a esta misma combinación de una microdosis de medetomidina (5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), registrando que la calidad de la intubación mejoraba significativamente en el segundo grupo. En nuestra experiencia la nebulización de la glotis con un spray de lidocaína 2%, de forma previa a la intubación, con el fin de prevenir la aparición de laringoespasmos, problema frecuentemente asociado a la intubación endotraqueal de la especie felina (Taylor 1994), probablemente facilitó la realización de esta técnica.

El tiempo transcurrido entre la administración intramuscular de ketamina en combinación a diferentes agonistas α -2 adrenérgicos y la ausencia de respuesta ante

Discusión

estímulos nociceptivos (tiempo de inicio de anestesia), ha sido registrado por diversos autores con anterioridad (Duke et al 1987, Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Cruz et al 2000). Duke et al (1987) administraron a 52 gatos, xilacina (1,1 mg/Kg) y ketamina (22 mg/Kg) observando un TIAN de 4,8 minutos. El tiempo de inducción anestésica fue estudiado por Verstegen et al (1989, 1990,1991a) en gatos para las combinaciones xilacina (1 mg/Kg)/ ketamina (10 mg/Kg) y medetomidina (80 µg/Kg)/ ketamina (2,5, 5, 7,5 y 10 mg/Kg) administradas intramuscularmente. Los TIAN para xilacina/ketamina oscilaron entre 4,25 y 7,2 minutos, lo cual fue atribuido a la variabilidad individual, ya que las dosis empleadas en los diferentes estudios fueron similares. Las combinaciones medetomidina/ketamina presentaron unos TIAN de 2,4-6 minutos, observándose que la reducción de este tiempo presentaba una clara relación dosis dependiente con la ketamina. Las dosis de ketamina empleadas en combinación a xilacina (ketamina 10 mg/Kg), fueron superiores o similares a las empleadas con medetomidina (ketamina 2,5-10 mg/Kg), por lo que la reducción del TIAN depende en gran medida de la especificidad α -2/ α -1 del agonista α -2 adrenérgico utilizado. Moens y Fargetton (1990) realizaron un estudio comparativo en perros, donde las combinaciones xilacina (1 mg/Kg)/ ketamina (15 mg/Kg) y medetomidina (40 µg/Kg)/ ketamina (2,5, 5 y 7,5 mg/Kg) registraron TIAN de 7 y 11-7 minutos respectivamente, llegando a conclusiones similares a las obtenidas por Verstegen et al (1989, 1990, 1991a). Los TIAN obtenidos en nuestros animales fueron más lentos que los presentados en estudios anteriores, lo cual puede deberse a la menor especificidad del agonista α -2 empleado en combinación con ketamina. Al igual que en los estudios realizados por Verstegen et al (1989, 1990, 1991a) y Moens y Fargetton (1990), se observa clínicamente una reducción dosis dependiente de este parámetro en relación a la dosis de ketamina empleada. De igual forma el incremento de la dosis de romifidina también produjo una reducción del TIAN, que al igual que para la ketamina no resultó estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Esta evolución no resulta válida para el grupo R100/K10 que paradójicamente presentó un TIAN más lento que el de R100/K7,5. Esto coincide con las observaciones de Verstegen et al (1991a), donde el tiempo de inducción registrado para la combinación medetomidina (80 µg/Kg)/ ketamina (7,5 mg/Kg) fue más lento que el obtenido para combinaciones de medetomidina (80 µg/Kg)/ ketamina (2,5 y 5 mg/Kg). Cruz et al (2000) recogieron tiempos de inducción de 5 y 8 minutos con las combinaciones romifidina (100 µg/Kg)/ ketamina (20 mg/Kg) y xilacina (1 mg/Kg)/

ketamina (20 mg/Kg), administradas intramuscularmente en gatos. Estos TIAN, claramente inferiores a los obtenidos en nuestros resultados, son probablemente consecuencia del incremento en la dosis de ketamina.

La finalización del periodo de anestesia quirúrgica (TFAN), así como la duración de la misma (TAN = TFAN-TIAN), presentaron en nuestra experiencia una evolución distinta a la registrada en anteriores publicaciones (Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Cruz et al 2000). Estos autores observaron un claro incremento del TFAN y del TAN en base tanto a aumentos en la dosis de ketamina utilizada (Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a), como a la especificidad del agonista α -2 empleado (Duke et al 1987, Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Cruz et al 2000). En nuestros resultados se observan unos TFAN y TAN más largos en los animales que recibieron la dosis de 200 μ g/Kg de romifidina con respecto al grupo R100/K7,5. Sin embargo el grupo R100/K10 fue el que presentó una abolición de la respuesta nociceptiva y un periodo de anestesia de mayor duración. Esto se asemeja a lo descrito por Verstegen et al (1989), donde la combinación de 7,5 mg/Kg de ketamina con 80 μ g/Kg de medetomidina resultó en una menor duración de la anestesia que la obtenida por la misma dosis de medetomidina junto a 5 mg/Kg de ketamina. Esta mayor duración del TFAN y TAN del grupo R100/K10, se correspondería con un periodo de inducción más largo, por lo que es probable que esta variación, que solamente resultó estadísticamente significativa para el TFAN, se deba al enlentecimiento en la absorción de los fármacos en este grupo. El incremento en la dosis de romifidina empleada parece prolongar el periodo de anestesia quirúrgica, sin embargo y en contra de lo descrito por otros autores, el incremento en la dosis de ketamina no prolongó significativamente la duración de la anestesia.

La calidad de la anestesia de las diversas combinaciones de romifidina/ketamina, se valoró en base a la relajación muscular y la respuesta al clampado. La mejora de la relajación muscular es una de las principales ventajas de la adición de agonistas α -2 adrenérgicos a un anestésico disociativo. En este sentido la romifidina presentó un comportamiento similar al descrito con anterioridad para otros agonistas α -2 adrenérgicos (Duke et al 1987, Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Verstegen et al 1991a, Sarma et al 1996, Kerr et al 1996, Ko et al

Discusión

1998, Cruz et al 2000). Todos los grupos experimentales, a excepción de R100/K7,5 presentaron una valoración de la relajación muscular buena o excelente. Verstegen et al (1990) observaron que la relajación muscular obtenida en gatos por la combinación medetomidina (80 μ g/Kg)/ ketamina (5 mg/Kg), resultaba de peor calidad que la obtenida por la misma combinación con una dosis superior de ketamina (7,5 mg/Kg). Sin embargo otros estudios (Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1991a) no muestran este comportamiento atípico. De igual forma pensamos que la relajación muscular aportada por la romifidina es de buena calidad, y que resulta por tanto un fármaco adecuado en el control de la hipertonicidad muscular ocasionada por la ketamina. Por contra la capacidad analgésica de este fármaco resultó de una calidad inferior a la descrita para la medetomidina/ketamina, situándose en niveles similares a los obtenidos para la combinación xilacina/ketamina (Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1991a). En contra a lo descrito por Moens y Fargetton (1990), incrementos en la dosis de ketamina no redundaron en un aumento de la analgesia, que tampoco se vio mejorada por el incremento de la dosis de romifidina. Diversos autores (Poulsen-Nautrup 1988, Voegtli 1988, Hamm et al 1995, Selmi et al 2004) han otorgado a la romifidina una menor actividad analgésica a la descrita para otros agonistas α -2 adrenérgicos. En base a los resultados obtenidos en nuestra experiencia, y de acuerdo con las observaciones realizadas por Cruz et al (2000), la combinación romifidina/ketamina podría resultar de utilidad en la contención química de los animales para la realización de radiografías y procedimientos poco cruentos. Esta combinación debería ser complementada por otro tipo de fármacos analgésicos (opiáceos y/o aine's), para la realización de técnicas quirúrgicas y métodos diagnósticos que induzcan dolor de moderado a severo.

La combinación romifidina/ketamina manifestó la sintomatología adversa que caracteriza a los agonistas α -2 adrenérgicos y a las ciclohexilaminas (Chen y Ensor 1968, Thurmon et al 1972, Winters et al 1972, Child et al 1972, Evans et al 1972, Hatch 1973, Duke et al 1987, Clarke y England 1989, Vanio 1989, Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1990, Jarvis y England 1991, Verstegen et al 1991a, Cullen 1996, England et al 1996a, England et al 1996b, Hui Chu Lin 1996, Cruz et al 2000). El incremento en la dosis tanto de romifidina como de ketamina, hizo que los efectos secundarios típicos de cada fármaco se manifestasen con mayor frecuencia. Los efectos adversos asociados a la romifidina han sido explicados con anterioridad, y

fueron similares a los encontrados al ser combinados con ketamina, con la salvedad de que en esta ocasión en cinco animales aparecieron bloqueos auriculo-ventriculares. La dosis de 10 mg/Kg de ketamina hizo que varios animales manifestasen en los primeros minutos de la experiencia un incremento en el tono muscular, consecuencia del estado cataléptico que tiene su origen en la disociación entre el sistema límbico y el córtex talámico (Chen y Ensor 1968, Thurmon et al 1972, Hui Chu Lin 1996). Los animales permanecieron con los ojos abiertos, y en varias ocasiones exhibieron un ligero nistagmo y movimientos pupilares anómalos, esta manifestación clínica ya ha sido documentada con anterioridad para las ciclohexilaminas (Winters et al 1972). La aparición de un patrón respiratorio apneústico se registró sobre todo en los animales que recibieron las dosis superiores de ketamina, no llegando a aparecer depresiones respiratorias graves con apneas de larga duración, lo cual resulta frecuente cuando se administran dosis de ketamina superiores a las utilizadas en esta experiencia (Child et al 1972, Evans et al 1972, Hatch 1973), de hecho solamente un animal llegó a exhibir una cianosis moderada y transitoria, que bien pudiera ser atribuida a la romifidina más que a la ketamina.

Los agonistas α -2 adrenérgicos inducen una bradicardia que ha sido descrita por numerosos autores (Clarke y Hall 1969, Clarke y England 1989, Jarvis y England 1991). Por contra, la ketamina presenta un efecto estimulante sobre la función cardiovascular. Se han propuesto varios modelos que expliquen este aumento de la frecuencia cardiaca: Incremento generalizado y mediado centralmente del tono simpático (Wong y Jenkins 1974, Muir et al 1977, Appel et al 1979, Clarke et al 1986, Lin et al 1992), depresión de la retroalimentación sobre los barorreceptores (Dowdy y Kaya 1968, McGrath et al 1975) e interferencias en la absorción de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas (Nedergaard 1973). Son muchos los estudios publicados, en diferentes especies, sobre la combinación de agonistas α -2 adrenérgicos con ketamina. En todos ellos se observa que los efectos estimulantes centrales aportados por la ketamina, producen un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca que compensa, de manera dosis dependiente, los efectos depresores de los agonistas α -2 adrenérgicos, contrarrestando temporalmente la bradicardia inducida por estos (Muir et al 1977, Muir et al 1978, Haskins et al 1985, Verstegen et al 1989, Verstegen et al 1991a, Kerr et al 1996). La frecuencia cardiaca y del pulso exhibida tras la administración de la combinación romifidina/ketamina, manifestó una evolución similar

Discusión

a la descrita por los autores anteriormente citados, presentando una tendencia descendente que se prolongó hasta el final de nuestra experiencia. No se obtuvieron valores basales de los gatos sometidos a estudio debido al carácter agresivo de los mismos, pero tras la primera recogida de datos, que se realizó a los 12-19 minutos de la administración del sedante, se observó que la frecuencia cardiaca se situaba en todos los casos por encima de los 105 latidos por minuto. La ketamina produjo un incremento transitorio y dosis dependiente de la frecuencia cardiaca y del pulso. Sin embargo sus efectos resultaron menos dramáticos que los descritos en gatos por Verstegen et al (1989, 1991a), para las combinaciones xilacina/ ketamina y medetomidina/ketamina, presentando una mayor similitud con las observaciones recogidas por Moens y Fargetton (1990) tras la administración de estas combinaciones en perros. La administración de una dosis de 11-44 mg/Kg de ketamina en gatos, sin la adición de otro fármaco, induce una anestesia de 30-45 minutos (Lumb y Jones 1984, Hartsfield 1987). England et al (1992) describieron en équidos una sedación clínica de más de 200 minutos tras la administración endovenosa de romifidina, mientras que los resultados obtenidos por Selmi et al (2004) en gatos, así como en nuestro estudio de sedación de la romifidina, otorgan a este fármaco un periodo de sedación clínica que oscila entre los 70-130 minutos. En cualquier caso la mayor duración de acción de la romifidina con respecto a la ketamina, explica el predominio de los efectos depresores de los agonistas α -2 adrenérgicos en el discurrir del tiempo, y por tanto la tendencia decreciente de las frecuencias mencionadas.

En gatos sanos y normovolémicos, las propiedades simpaticomiméticas de la ketamina suelen predominar sobre su actividad inotropa negativa directa, desarrollándose un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca (Child et al 1972, Haskins et al 1975). La influencia de esta ciclohexilamina sobre la presión arterial se vio claramente reflejada en los animales incluidos en nuestro estudio. Los valores de presión arterial obtenidos en los gatos que recibieron la combinación romifidina/ketamina fueron superiores a los registrados tras la administración de romifidina. La respuesta bifásica de hipertensión seguida de hipotensión, tradicionalmente descrita tras la administración endovenosa de los agonistas α -2 adrenérgicos (Klide et al 1975, Pypendop et al 1998), no resulta válida cuando estos fármacos son aplicados intramuscularmente (Clarke y Hall 1969, Kerr et al 1972, Yate 1973, Klide et al 1975, McCashin y Gabel 1975). Los resultados obtenidos en nuestra

experiencia de sedación con romifidina, coinciden con los obtenidos por Selmi et al (2004), y muestran un ligero incremento en la presión arterial tras la administración de la romifidina, seguido de una paulatina y moderada disminución de la misma. Sin embargo la administración conjunta de romifidina/ketamina produjo un incremento de la presión arterial de mayor entidad, que resultó dosis dependiente tanto para la romifidina como para la ketamina. El incremento de la presión arterial originado por los agonistas α -2 adrenérgicos se basa en el incremento de la resistencia vascular periférica (Tranquilli et al 1985), por lo que la reducción de la frecuencia cardiaca puede tener un efecto protector, evitando crisis hipertensivas de mayor entidad (Dunkle et al 1986, Vainio y Palmu 1989, Jacobson et al 1994, Alibhai et al 1996). En este sentido, la ketamina impidió la reducción de la frecuencia cardiaca, sumando sus propiedades simpaticomiméticas al incremento de la resistencia vascular periférica originado por la romifidina. La presión arterial de los gatos que recibieron esta combinación de fármacos alcanzó por tanto, registros superiores a los obtenidos para la administración de romifidina o ketamina de forma independiente. Esto coincide con las observaciones recogidas por Haskins et al (1986a,b), Verstegen et al (1991a), Kerr et al (1996) y Ko et al (1998), para la administración de agonistas α -2 adrenérgicos junto con ketamina en diferentes especies. Estas observaciones sugieren que en animales con alteraciones cardiovasculares, o que sufran patologías que lleven al límite su sistema simpático (ej. Politraumatizados), no deberían administrarse estas asociaciones anestésicas.

La frecuencia respiratoria en los grupos romifidina/ketamina presentó una evolución errática y ascendente en todos los casos. La ketamina produjo una depresión respiratoria con aparición de periodos de respiración apneústica dosis dependiente, que ha sido descrita con anterioridad tanto para la combinación de este fármaco con romifidina (Verstegen et al 1995, Cruz et al 2000), como con otros agonistas α -2 adrenérgicos (Cullen y Jones 1977, Faulk 1978, Haskins et al 1986a, Haskins et al 1996b, Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Verstegen et al 1991a, Ko et al 1998). Sin embargo y pese a la depresión respiratoria, la saturación de la hemoglobina fue normal, así como la fracción espirada final de CO_2 que incluso manifestó una hipocapnia al final de la experiencia en algunos grupos, sin presentar relación con la dosis de romifidina o ketamina empleada. El dióxido de carbono desarrolló una evolución inversa lógica a la de la frecuencia respiratoria. Sin embargo, la asociación de agonistas α -2 con ketamina en estudios previos muestra la capacidad de esta

Discusión

combinación para inducir cuadros de hipercapnia (Moens y Fargetton 1990) y de hipoxia de moderada a severa (Haskins et al 1986a, Kerr et al 1996, Ko et al 1998). Creemos que estudios más exhaustivos de la combinación romifidina/ketamina donde se valoren presiones parciales de gases sanguíneos permitiría dilucidar con mayor claridad esta cuestión. Hasta ese momento la administración de una fracción inspirada de al menos un 30% O₂, así como la monitorización exhaustiva de la dinámica respiratoria, sería recomendable en aquellos animales que recibiesen esta mezcla anestésica.

Los gatos, debido a su reducido tamaño, están predispuestos al desarrollo de hipotermia durante la anestesia general, ya que son animales con un peso inferior a los 10 Kg pudiendo presentar una reducción media de la temperatura de entre 3,4 a 6°C (Waterman 1975), que se verá influenciada por la temperatura ambiental, la duración de la anestesia, el peso y la edad, así como por la disminución que la anestesia general induce sobre el metabolismo basal (Cruz et al 2000). Los agonistas α -2 adrenérgicos, por su acción directa sobre los mecanismos hipotalámicos noradrenérgicos implicados en la termorregulación, predisponen al desarrollo de hipotermias (Virtanen 1989). La ketamina deprime el centro termorregulador, sin embargo la catalepsia inducida por este fármaco produce un incremento del tono muscular capaz de producir, con más frecuencia, un aumento de la temperatura tras su administración en solitario (Paddleford 1999a). Su combinación con fármacos relajantes musculares, hace que esta moderada hipertermia de paso a una hipotermia de mayor entidad, debido a la reducción de la actividad muscular de los animales durante la anestesia. Los resultados obtenidos en nuestra experiencia, muestran una reducción de la temperatura rectal similar a la obtenida por numerosos autores, para la combinación de ketamina con agonistas α -2 adrenérgicos (Verstegen et al 1989, Moens y Fargetton 1990, Ko et al 1998, Cruz et al 2000). Paradójicamente, los animales que recibieron la dosis inferior de romifidina fueron los que presentaron una mayor disminución de la temperatura, aunque solamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos R100/K7,5 y R200/K10. Si comparamos el descenso de la temperatura obtenida por esta mezcla anestésica, con la obtenida por la administración de romifidina de forma individual, se puede comprobar que la adición de la ketamina no implica una mayor reducción de la temperatura. Por lo que podríamos concluir que la hipotermia desarrollada, se podría deber más a la acción de la romifidina que a la de la ketamina.

6. CONCLUSIONES

6. 1. ESTUDIO DE LA SEDACIÓN CON ROMIFIDINA

1. Los efectos sedantes de la romifidina a las dosis estudiadas no fueron tan profundos como los observados en el grupo medetomidina, apareciendo diferencias significativas con este grupo control en muchas fases de la experiencia. Además, la sedación se mostró errática en todos los grupos romifidina, donde de forma puntual los animales respondían a estímulos externos.
2. El grupo romifidina 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ produjo una calidad global de sedación muy similar a los grupos romifidina 400 y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.
3. Los grupos romifidina exhibieron una analgesia de peor calidad que la obtenida tras el empleo de medetomidina. Los animales a los que se les administró romifidina a dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ presentaron una menor respuesta al clampado que los incluidos en los otros grupos romifidina.
4. Los efectos cardiorrespiratorios observados con las tres dosis estudiadas de romifidina resultaron similares, apareciendo fases de hipertensión en los primeros estadios de la experiencia en los animales incluidos en el grupo romifidina 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.
5. Los efectos adversos aparecieron con mayor frecuencia en los animales sedados con romifidina a 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.
6. La dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina resultó clínicamente superior, equilibrando una sedación razonable, con efectos cardiorrespiratorios y adversos de escasa entidad.

6. 2. ESTUDIO DE LA COMBINACIÓN ROMIFIDINA/KETAMINA

1. La calidad anestésica del grupo romifidina 100 µg/Kg y ketamina 10 mg/Kg fue superior al resto de combinaciones romifidina/ketamina. El grupo romifidina 100 µg/Kg y ketamina 7,5 mg/Kg exhibió los peores efectos anestésicos.
2. El grupo romifidina 100 µg/Kg y ketamina 10 mg/Kg produjo un tiempo de anestesia clínica de 34,31 minutos, resultando en un periodo de anestesia clínica de mayor duración que la del resto de grupos romifidina/ketamina.
3. El incremento de la dosis de romifidina no produjo una mayor duración clínica de la anestesia y se asoció a un aumento de la frecuencia de los efectos adversos.
4. El aumento de las dosis, tanto de romifidina como de ketamina, produjo un incremento en los valores de presión arterial y en la fracción espirada final de CO₂, mientras que el incremento de la dosis de ketamina se asoció con aumentos de la frecuencia cardiaca.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Alibhai HIK, Clarke KW, Lee YH, Thompson J. 1996. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record*. 38: 11-13.
2. Alitalo I. 1986. Clinical experiences with domosedan® in horses and cattle. A review. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 82: 193-196.
3. Allen DG, Dyson DH, Pascoe PJ, O'Grady MR. 1986. Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 50: 23-26.
4. Amend JF, Klavano PA, Stone EC. 1972. Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Veterinary Medicine Small Animal Clinic*. 67: 1305-1307.

Bibliografia

5. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. 1998a. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 21: 380-387.
6. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. 1998b. Comparing oral and intramuscular administration of medetomidine in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 25: 41-46.
7. Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin L. 1973. Evidence for increased vagal tone an enhancement of baroreceptor reflex activity alter xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-hiazine) in anesthetized dogs. *European Journal of Pharmacology*. 23: 311-315.
8. Appel E, Dusziak R, Palm D. 1979. Sympathoneuronal and sympathoadrenal activation during ketamine anesthesia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 16: 91-95.
9. Arbeiter K, Szekely H, Lorin D. 1972. Results of a 5 year trial of Bay-Val470 (Rompun) in the dog and cat. En: *Veterinary Medicine Review*. Pp: 248-258.
10. Arnberg J. 1979. Clinical manifestations of overdose of ketamine-xylazine in the cat. *Nordic Veterinary*. 31: 155-161.
11. Austran de Morais HS, Muir III WW. 1995. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Veterinary Surgery*. 24: 356-364.
12. Baggot JD, Blake JW. 1976. Disposition kinetics of ketamine in the domestic cat. *Archives of the International Pharmacodynamic Therapy*. 220: 115-124.

13. Becker M, Belinger R. 1982. Ketamine and myocardial contractility in the cat. *Journal of the American Veterinary Anesthesia*. 10: 232-236.
14. Bednarski RM, Bednarski LS, Muir WW III. 1984. Cost comparison of anesthetic regimens in the dog and cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 185: 869-872.
15. Beths T, Glen JB, Reid J, Monteiro AM, Nolan AM. 2001. Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthesia technique during dental surgery. *Veterinary Record*. 148: 198-203.
16. Bellah JR, Roberson SA, Buergelt CD, McGavin AD. 1989. Suspected malignant hyperthermia after halothane anesthesia in a cat. *Veterinary Surgery*. 18: 483-488.
17. Bidwai AR, Stanley TH, Graves CL, Kawamura R, Sentker CR. 1975. The effects of ketamine on cardiovascular dynamics during halothane and enflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 54: 588-592.
18. Boever WJ, Wright W. 1975. Use of ketamine for restraint and anaesthesia of birds. *Veterinary Medicine – Small Animal Clinician*. 70: 86-88.
19. Booth NH. 1982. Psychotropic agents. En: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Pp 321-345. Eds. Booth NH, McDonald. The Iowa Press. Ames.
20. Borzio F. 1973. Ketamine hydrochloride as an anesthetic for wild fowl. *Veterinary Medicine-Animal Clinician*. 68: 1364-1367.
21. Brearley JC, Kellagher REB, Hall LW. 1988. Propofol anaesthesia in cats. *Journal of Small Animal Practice*. 29: 315-322.

Bibliografía

22. Bree MM, Gross NB. 1969. Anesthesia of pigeons with CI581 (ketamine) and pentobarbital. *Laboratory Animal Care*. 19: 500-502.
23. Brook GB. 1935. Spinal (epidural) anaesthesia in the domestic animals. *Veterinary Record*. 25: 549-553.
24. Bryant CE. 1992. A study of the cardiovascular pharmacology of medetomidine. Tesis Doctoral. Universidad de Londres.
25. Caulkett NA, Cantwell SL, Houston DM. 1998. A comparison of indirect blood pressure monitoring techniques in the anesthetized cat. *Veterinary Surgery*. 27: 370-377.
26. Celesia GG, Chen R-C, Bamborth BJ. 1975. Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology*. 25: 169-172.
27. Celly CS, McDonnell WN, Black WD, Young SS. 1997a. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral α -2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 20: 472-478.
28. Celly CS, McDonnell WN, Young SS, Black WD. 1997b. The comparative hypoxaemic effect of four α -2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 20:464-471.
29. Chambers JP, Dobson JM. 1989. A midazolam and ketamine combination as a sedative in cats. *Journal of the American Veterinary Association*. 16: 53-54.

30. Chen G, Ensor C. 1968. 2-(Ethylamino)-2-(2-Thienyl) Cyclohexanone.HCl (CI-634): A taming, incapacitating, and anesthetic agent for the cat. *American Journal of Veterinary Research*. 29: 863.
31. Child DJ, Davis B, Dodds MG, Twissell DJ. 1972. Anaesthetic, cardiovascular and respiratory effects of a new steroidal agen CT 1341: a comparison with other intravenous anaesthetic drugs in the unrestrained cat. *British Journal of Pharmacology*. 46: 189-200.
32. Clanachan AS, McGrath JC, MacKenzie JE. 1976. Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat. *British Journal of Anaesthesia*. 48: 935-939.
33. Clarke KW, England GCW. 1989. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*. 30: 343-348.
34. Clarke KW, Hall LW. 1969. Xylazine a new sedative for use horses and cattle. *Veterinary Record*. 85: 512-517.
35. Clarke KW, Hall LW. 1990. A survey of anaesthesia in small animal practice. *AVA/BSAVA Report* 17: 4-10.
36. Clarke KW, Taylor PM, Watkins SB. 1986. Detomidine/ketamine anaesthesia in the horse. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 82: 167-179.
37. Clarke KW, Taylor PM. 1986. Detomidine, a new sedative for horses. *Equine Veterinary Journal*. 5: 366-370.
38. Clarke KW. 1988. Clinical pharmacology of detomidine in the horse. Tesis Doctoral. Universidad de Londres.

Bibliografía

39. Corssen G, Miyasaka M, Domino EF. 1968. Changing concepts in pain control during surgery: Dissociative anesthesia with CI-581, a progress report. *Anesthesia and Analgesia*. 47: 746.
40. Costa E, Giudotti A. 1979. Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 19: 531.
41. Cruz I. 1997. Manejo preanestésico. Analgesia perioperatoria. En: *Anestesia de Pequeños Animales*. Pp. 19-43. Eds. Laredo F, Cruz I, González Cantalapiedra A, Ynaraja E. Universidad de Murcia. Murcia.
42. Cruz MI, Luna SP, de Castro GB, Massone F, Rosa AL. 2000. A preliminary trial comparison of several anesthetic techniques in cats. *Canadian Veterinary Journal*. 41: 481-485.
43. Cullen LK, Jones RS. 1977. Clinical observations on xylazine/ketamine anaesthesia in the cat. *Veterinary Record*. 101: 115-116.
44. Cullen LK. 1996. Medetomidine sedation in dogs and cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*. 152: 519-535
45. de Jong RH, Heavner JE, Amory DW. 1974. Malignant hyperpyrexia in the cat. *Anesthesiology*. 41: 608-609.
46. Diamond MJ, Young LE, Bartram DH, Gregg AS, Clutton RE, Long KJ, Jones RS. 1993. Clinical evaluation of romifidine/ketamine/halothane anaesthesia in horses. *Veterinary Record*. 132: 572-575.
47. Dobromylskyj P. 1992. A combination of midazolam with ketamine used as an intravenous induction agent in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 19: 72-73.

48. Dowdy EG, Kaya K. 1968. Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology*. 29: 931-943.
49. Duke T, Hale GJ, Jones RS. 1987. Clinical observations on the simultaneous administration of xylazine and ketamine for anesthesia in the cat. *Companion Animal Practice*. 2: 3-7.
50. Dunkle N, Moise N, Scarlett-Kranz J, Short CE. 1986. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine glycopyrrolate: echocardiographic evaluations. *American Journal of Veterinary Research*. 47: 2212-2216.
51. England GCW, Flack TE, Hollingworth E, Hammond R. 1996a. Sedative effects of romifidine in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 37: 19-25.
52. England GCW, Hammond R. 1997. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 38: 141-146.
53. England GCW, Andrews F, Hammond RA. 1996b. Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 37: 79-83.
54. England GCW, Clarke KW, Goossens L. 1992. A comparison of the sedative effects of three α -2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 194-201.
55. England GCW, Clarke KW. 1989a. The effect of route of administration upon the efficacy of medetomidine. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 16: 32-34.

Bibliografía

56. England GCW, Clarke KW. 1989b. The use of medetomidine / fentanyl combinations in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 179-186.
57. England GCW, Clarke KW. 1996. Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse. A review. *British Veterinary Journal*. 152: 641-657.
58. England GCW, Thompson S. 1997. The influence of route of administration upon the sedative effect of romifidine in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 24: 21-23.
59. Evans JM, Aspinall KW, Hendy PG. 1972. Clinical evaluation in cats of a new anaesthetic CT 1341. *Journal of Small Animal Practice*. 13: 479-486.
60. Faulk RH. 1978. Xylazine and ketamine synergism for ultrashort anaesthesia in cats. *Feline Practice*. 8: 15-17.
61. Flacke WE, Flacke JW, Bloor BC, McIntee DF, Sagan M. 1993. Effects of dexmedetomidine, an α -2 adrenergic agonist, in the isolated heart. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 6: 418-423.
62. Flecknell PA. 1994. Injectable Anaesthetics. En: *Anaesthesia of the cat*. Pp. 129-156. Eds. Hall LW, Taylor PM. Ballerine Tindall. Londres.
63. Freeman SL, Bowen IM, Bettschart-Wolfensberger R, Alibhai HIK, England GCW. 2002. Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse. *Research in Veterinary Science*. 72: 123-129.
64. Freeman SL, England GCW. 2000. Investigación of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Veterinary Record*. 147: 507-511.

65. Freeman SL, England GCW. 1999. Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 60: 954-959.
66. Geel JK. 1991. The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats. *Journal of the South African Veterinary Association*. 62: 118-123.
67. Gerlach H. 1969. Surgical conditions in wild and pet birds. *Veterinary Record*. 84: 342.
68. Ghanawat HG, Mantri MB. 1996. Ketamine-Xylazine and Ketamine-Diazepam anaesthesia in cats. *Indian Veterinary Journal*. 73: 184-187.
69. Gleed RD. 1987. Tranquillisers and sedatives. En: *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Pp. 16-27. Ed. Short CE. Williams & Wilkins. Baltimore.
70. Gomez-Villamandos R, Santisteban J, Céspedes M, Romero C, Ruiz I. 1994. Romifidine/Ketamine anaesthesia in cats. Clinical evaluation. *International Congress of Veterinary Anesthesia*. Guelph. Canada.
71. Gomez-Villamandos R, Santisteban JM, Jiménez E, Ruiz I, Romero C, Ávila I. 1995. Romifidina: un nuevo sedante para équidos. Parte II: Estudio cardiorrespiratorio y laboratorial. *Med Vet* 12: 81-83.
72. González Cantalapiedra A. 1997. Monitorización anestésica del paciente. En: *Anestesia de Pequeños Animales*. Pp. 51-63. Eds. Laredo F, Cruz I, González Cantalapiedra A, Ynaraja E. Universidad de Murcia. Murcia.
73. Gooding JM, Dimick AR, Tavakoli M, Corssen G. 1977. A physiological analysis of cardiopulmonary responses to ketamine anesthesia in noncardiac patients. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 27: 205.

Bibliografía

74. Goodman LS, Gilman A. 1980. The pharmacological basis of therapeutics. Ed. The Mcmillan. Nueva York.
75. Grandy JL, Dunlop CI, Hodgson DS, Curtis CR, Chapman PL. 1992. Evaluation of the doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats. American Journal of Veterinary Research. 53: 1166-1169.
76. Green CJ, Knight S, Precious S, Simpkin S. 1980 Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. Laboratory Animals. 115: 163-170.
77. Grosenbaugh DA, Muir WW. 1998a. Pulsioximetry: A practical, efficient monitoring method. Veterinary Medicine. Enero: 60-66.
78. Grosenbaugh DA, Muir WW. 1998b. Using end-tidal carbon dioxide to monitor patients. Veterinary Medicine. Enero: 67-74.
79. Grosenbaugh DA, Muir WW. 1998c. Blood pressure monitoring. Veterinary Medicine. Enero: 60-66.
80. Hall LW, Weaber BMQ. 1954. Some notes on balanced anaesthesia for the dog and cat. Veterinary Record. 66: 289-293.
81. Hall LW. 1960. The effect of chlorpromazine on the cardiovascular system of the conscious horse. Veterinary Record. 72: 85-87.
82. Hall LW, Clarke KW. 1991. Principles of sedation, analgesia and premedication. En: Veterinary Anaesthesia, Pp. 51-72. Eds. Hall LW, Clarke KW. Bailliere Tindall. Londres.

83. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001a. Principles of sedation, analgesia and premedication. En: *Veterinary Anaesthesia*. Pp. 75-107. Eds. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Saunders WB. Londres.
84. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001b. General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia. En: *Veterinary Anaesthesia*. Pp. 113-129. Eds. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Saunders WB. Londres.
85. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001c. Patient monitoring and clinical measurement. En: *Veterinary Anaesthesia*, Pp. 29-57. Eds. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Saunders WB. Londres.
86. Hamm D, Turchi P, Jochle W. 1995. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Veterinary Record*. 136: 324-327.
87. Hanna RM, Borchard RE, Schmidt SL. 1988. Effect of diuretics on ketamine and sulfanilate elimination in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 11: 121- 129.
88. Harding KA. 1977. The use of ketamine anaesthesia to milk tropical rattlesnakes (*Crotalus durissus terrificus*). *Veterinary Record*. 100: 289-290.
89. Harpster NK. 1986. The cardiovascular system. En: *Diseases of the cat*. Pp. 820-933. Ed. Holzoworth J. Saunders WB. Filadelfia.
90. Hartsfield SM. 1982. Injectable drugs and drug combinations for feline premedication, sedation, anesthesia and analgesia. Pp: 277. *Proceeding 54th Annual Meeting (Feline Medicine)*. Phoenix. Arizona.
91. Haskins SC, Farver TB, Patz JD. 1985. Ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 46: 1855-1860.

Bibliografía

92. Haskins SC, Farver TB, Patz JD. 1986b. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *American Journal of Veterinary Research*. 47: 795-798.
93. Haskins SC, Patz JD, Farver TB. 1986a. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 47: 636-641.
94. Haskins SC, Peiffer RL, Stowe CM. 1975. A clinical comparison of CT 1341, ketamine and xylazine in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 1537-1543.
95. Haskins SC. 1981. Hypothermia and its prevention during general anesthesia in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 42: 856-861.
96. Hatch RC, Kitzman JV, Zahner JM, Clark JD, Booth NH. 1984. Comparison of five preanesthetic medicaments in thiopental anesthetized cats: antagonism by selected compounds. *American Journal of Veterinary Research*. 45: 2322-2327.
97. Hatch RC. 1973 Effect of ketamine when used a conjunction with meperidine or morphine in cats. *Journal of the American Veterinary Association*. 162: 964-966.
98. Hayashi Y, Maze M. 1993. Alpha2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 21: 108-118.
99. Heaton JT, Brauth SE. 1992. Effects of yohimbine as reversing agent for ketamine-xylazine anesthesia in budgerigars. *Laboratory Animal Science*. 42: 54-56.
100. Heavner JE, Bloedow DC. 1979. Ketamine pharmacokinetics in domestic cats. *Veterinary Anaesthetics*. 6: 16-19.

101. Hoffman PE. 1974. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 164: 42-45.
102. Hsu WH, Schaffer DD, Hanson CE. 1987. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 190: 423-426.
103. Hsu WH. 1981. Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 218: 188-192.
104. Hubble JAE, Muir WW. 1982. Effect of xylazine hydrochloride on canine splenic weight: an index of vascular capacity. *American Journal of Veterinary Research*. 43: 2188-2191.
105. Hui Chu Lin. 1996. Dissociative anesthetics. En: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, Pp. 241-296. Eds. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
106. Ingwersen W, Allen DG, Dyson DH, Pascoe PJ, O'Grady MR. 1988. Cardiopulmonary effects of a ketamine hydrochloride / acepromazine combination in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 52: 1-4.
107. Jacobson JD, McGrath CJ, Ko JC, Smith EP. 1994. Cardiorespiratory effects of glycopyrrolate-butorphanol-xylazine combination, with and without nasal administration of oxygen in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 55: 835-841.
108. Jarvis N, England GCW. 1991. The reversal of xylazine sedation in dogs. *Veterinary Record*. 128: 323-326.

Bibliografía

109. Jones RS. 2002. A history of veterinary anaesthesia. *Anales de Veterinaria (Murcia)*. 18: 7-15.
110. Kannegieter NJ. 1993. The use of romifidine as a sedative in the horse. *Australian Equine Veterinarian*. 11: 91-93.
111. Keegen RD, Greene SA. 1993. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion dogs: Comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery*. 22: 537-543.
112. Keller H, Genzow M. 1994. Klinische erfahrungen mit dem neuen sedativum romifidin (Sedivet) beim pferd. *Pferdeheilkunde*. 10: 253-258.
113. Kerr C, Young S, McDonell W. 1994. Comparison of the cardiopulmonary effects of romifidine/ketamine and xylazine/ketamine for short duration anesthesia in the horse. *Proceeding of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia*. P: 129.
114. Kerr CL, McDonell WN, Young SS. 1996. A comparison of romifidine an xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse. *Canadian Veterinary Journal*. 37: 601-609.
115. Kerr DD, Jones EW, Holbert D, Huggins K. 1972. Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. *American Journal of Veterinary Research*. 33: 777-784.
116. Kerr DD, Jones EW, Huggins K, Edwards WC. 1972. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 33: 525-532.

117. Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. 1975. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 931-935.
118. Klide AM. 1973. Avian anesthesia (cage birds). *Veterinary Clinics of North America*. 3: 175-186.
119. Knowles JO. 1957. Small Animal Anesthesia. *University of Pennsylvania Bulletin*. 148: 4.
120. Ko JCH, Nicklin CF, Melendaz M Hamilton P, Kuonen CD. 1998. Effects of a microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anesthesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213: 215-219.
121. Laredo F. 1996. Medicación preanestésica. En: *Jornadas de Anestesia Veterinaria*. Eds. Laredo F, Clarke KW, Cruz JI, Nielsen S, Jones RS. Universidad de Murcia. Murcia.
122. Lemke KA. 1999. Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 60: 162-168.
123. Lemke KA. 2001. Electrocardiographic and cardiopulmonary effects of intramuscular administration of glycopyrolate and romifidine in conscious beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 28: 75-86.
124. Lin HC, Branson KR, Thurmon JC. 1992. Ketamine, telazol®, xylazine and detomidine. A comparative anesthetic drug combinations study in ponies. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 33: 109-115.
125. Livingston A, Notan A, Waterman AE. 1986. The pharmacology of α -2 adrenergic agonist drugs. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetist*. 14: 3-10.

Bibliografía

126. Lombard GW, Kvarn C, Sateri H, Holm G, Nilfors G. 1989. Effects of medetomidine in dogs with mitral regurgitation. *Acta Veterinaria Scandinavica (Supplementum)*. 85: 167-174.
127. Lukasik V. 1999. Premedication and sedation. En: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. Pp. 71-87. Eds. Seymour C, Gleed Robin. BSAVA. Cheltenham.
128. Lumb WV, Jones EW. 1984. Other methods for producing general anesthesia. En: *Veterinary Anesthesia*. 2^a edición. Lea & Febiger. Filadelfia. Pp. 307.
129. MacDonald E, Haapalinna A, Virtanen R, Lammintausta R. 1989. Effects of acute administration of medetomidine on the behavior, temperature and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica (Supplementum)*. 85: 77-81.
130. Mandelker L. 1973. A toxicity study of ketamine HCl in parakeets. *Veterinary Medicine – Small Animal Clinician*. 68: 487-488.
131. Marieta MP, White PF, Pudwill CR, Way WL, Trevor AJ. 1976. Biodisposition of ketamine in the rat: self-induction of metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 196: 536-544.
132. Martínez M. 2000. Estudio comparativo, en la especie felina, de cuatro protocolos de anestesia inyectable. Tesis de Licenciatura. Universidad de Murcia.
133. Mattingly BE. 1972. Injectable anesthetic for raptors. *Raptor Research*. 6: 51-52.
134. Maze M, Tranquilli W. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 74: 581-605.

135. McCashin FB, Gabel AA. 1975. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 1421-1429.
136. McGrath JC, MacKenzie JE, Millar RA. 1975. Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation. *British Journal of Anaesthesia*. 47: 1141-1147.
137. Mckiernam BC, Johnson LR. 1992. Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 22: 1087-1099.
138. McMurphy RM, Young LE, Marlin DJ, Walsh K. 2002. Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by a continuous infusion of romifidine, guaifenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 12: 1655-1661.
139. Miller AH. 1928. The origin of the word "Anaesthesia". *Anesthesia and Analgesia*. July-August: 240-247.
140. Moens Y, Fargetton X. 1990. A comparative study of medetomidine / ketamine and xylazine / ketamine anaesthesia in dogs. *Veterinary Record*. 127: 567-571.
141. Mohler H, Okada T. 1977. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 198: 849.
142. Muir III WW, Gadawski JE. 2002. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*. 63: 1241-1246.

Bibliografía

143. Muir WW III, Werner LL, Hamlin RL. 1975. Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 1299-1303.
144. Muir WW, Hubbell JAE. 1989. Drugs used for preanesthetic medication. En: *Handbook of Veterinary Anesthesia*. Pp. 15-28. Eds. Muir WW & Hubbell JAE. The C.V. Mosby Company. St Louis.
145. Muir WW, Skarda RT, Milne DW. 1977. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 38: 195-201.
146. Muir WW, Skarda RT, Sheehan W. 1978. Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 8: 1274-1278.
147. Muir WW. 1981. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice*. 3: 17-44.
148. Myslobodsky MS, Golovchinsky V, Mintz M. 1981. Ketamine: Convulsant or anti-convulsant?. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 14: 24-33.
149. Nedergaard OA. 1973. Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *European Journal of Pharmacology*. 23: 153-161.
150. Ocampo L, Sumano H. 1985. *Anestesia Veterinaria en pequeñas especies*. McGraw-Hill de México. Naucalpan de Juarez. 357 pp.

151. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I. 1991. Interactions between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of DR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology*. 74: 737-743.
152. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. 1990. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology*. 73: 1227-1235.
153. Ossipov MH, Suarez LJ, Spalding TC. 1989. Antinociceptive interactions between alpha-2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rats. *Anesthesia and Analgesia*. 68: 194-200.
154. Paddleford RR, Harvey RC. 1999. Alpha-2 agonists and antagonists. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 29: 737-745.
155. Paddleford RR. 1999a. Anesthetic Agents. En: *Manual of small Animal Anesthesia*, Pp 31-77. Ed. Paddleford RR. Saunders WB. Filadelfia.
156. Paddleford RR. 1999b. Preanesthetic Agents. En: *Manual of small Animal Anesthesia*, Pp 12-31. Ed. Paddleford RR. Saunders WB. Filadelfia.
157. Pascoe P. 2003. Comunicación personal. Lista ACVA.
158. Pentovaara A, Kaupila T, Jyajarvi E, Kalso E. 1991. Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience*. 44: 705-714.
159. Pentovaara A. 1993. Antinociception induced by alpha-2 adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Progress in Neurobiology*. 40: 691-720.

Bibliografía

160. Pfizer Salud Animal. Informe técnico 2003. Madrid
161. Poulsen Nautrup B, Keller H. 1989. Klinische prufung des imino-imidazolidin-derivatives STH 2130 als sedivum im vergleich zu acepromazin (Sedalin) und als Praanasthetikum an pferden. *Pferdeheilkunde*. 3: 127-134.
162. Poulsen-Nautrup B. 1988. Clinical trial of the imino-imidazolidine derivative STH 2130 as a sedative in comparison with acetylpromacine (Sedalin) and as a pre-anaesthetic in horses. Tesis Doctoral. Universidad de Berlin.
163. Price HL, Ohnishi ST. 1980. Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc*. 39: 1575-1579.
164. Pypendop BH, Verstegen JP. 1998. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery*. 24: 612-622.
165. Pypendop BH, Verstegen JP. 2001. Cardiovascular effects of romifidine in dog. *American Journal of Veterinary Research*. 4: 490-495.
166. Raventos J. 1956. The action of fluothane- a new volatile anaesthetic. *British Journal of Pharmacology*. 11: 394-408.
167. Reid J, Nolan AM. 1999. Intravenous Anesthetics. En: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Anlagesia*. Pp. 87-99. Eds. Seymour C, Gleed Robin. BSAVA. Cheltenham.
168. Reid JS, Frank RJ. 1972. Prevention of undesirable side reactions of ketamine anesthesia in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 8: 115-119.

169. Sanford TD, Colby ED. 1982. Feline anesthesia induced by ketamine / acepromazine and ketamine / xylazine. *Feline Practice*. 12: 16-24.
170. Sarma B, Kumar A, Singh H. 1996. Clinical and anaesthetic effects of detomidine and ketamine in cats. *Indian Veterinary Journal*. 73: 665-668.
171. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Karki NT. 1985. Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic derivative with alpha-agonist properties. *European Journal of Pharmacology*. 118: 69-76.
172. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J. 1986. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2 adrenoceptors. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 5: 275-284.
173. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Kadki NT. 1986. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2-adrenoceptors. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 5: 275-284.
174. Scheinin M, MacDonald E. 1989. An introduction to the pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 11-19.
175. Scrollavezza P, Zanichelli S. 1993. Romifidina e detomidina a confronto nel cavallo. En: *Proceedings of the 11th Congresso Nazionale SIDI*. Bergamo. Pp: 233-236.
176. Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, Mendes GM, Figueiredo JP, Lins BT. 2004. Sedative, analgesic and cardiorespiratory effects of romifidine in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 31: 195-206.

Bibliografía

177. Short CE. 1987a. Neuroleptanalgesia and alpha-adrenergic receptor analgesia. En: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Pp. 47-58. Ed. Short CE. Williams & Wilkins. Baltimore.
178. Short CE. 1987b. Dissociative anesthesia. En: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Pp. 158-172. Ed. Short CE. Williams & Wilkins. Baltimore.
179. Silverman AG, Wilner HI, Okun R. 1970. A case of gastrointestinal bleeding following the use of tolazoline. Toxicology and Applied Pharmacology. 16: 318-320.
180. Sinclair MD, McDonnell WN, O'Grady M, Pettifer G. 2002. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 29: 1-13.
181. Stegall HF, Kasrdon MB, Kemmerer WT. 1968. Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasonic sphygnomanometry. Journal of Applied Physiology. 25: 793-798.
182. Stenberg D, Salven P, Miettinen MV. 1987. Sedative actions of the alpha-2 agonist medetomidine in cats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 10: 319-323.
183. Suckling CW. 1957. Some chemical and physical factors in the development of fluothane. British Journal of Pharmacology. 38: 466-472.
184. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. 1972. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. Anesthesiology. 36: 69-75.

185. Taylor PM, Bennett RC, Brearley JC, Luna SPL, Johnson CB. 2001. Comparison of detomidine and romifidine as premedicants before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. *American Journal of Veterinary Research*. 3: 359-363.
186. Taylor PM, Hopkins L, Young M, McFadyen IR. 1972. Ketamine anaesthesia in the pregnant sheep. *Veterinary Record*. 90: 35-36.
187. Taylor PM. 1992. Evaluación preoperatoria, monitorización y cuidados postoperatorios. En: *Manual de anestesia de los pequeños animales*. Pp. 9-17. Ed. Hilbery ADR. Acribia S.A. Zaragoza.
188. Taylor PM. 1994. Accidents and emergencies. En: *Anaesthesia of the Cat*, Pp.249-273. Eds. Hall LW, Taylor PM. Baillière Tindall. Londres.
189. Thurmon JC, Nelson DR, Christie GJ. 1972. Ketamine anesthesia in swine. *Journal American of Veterinary Research*. 160: 1325.
190. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. 1996a. History and outline of animal anesthesia. En: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, Pp. 2-5. Eds. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
191. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. 1996b. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. En: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, Pp. 183-210. Eds. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
192. Tobin T, Ballard S. 1979. Pharmacological Review – the phenothiazine tranquilizers. *Journal of Equine Medicine and Surgery*. 3: 460-466.

Bibliografia

193. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Paul AJ, Benson GJ. 1985. Influence of nifedipine on xylazine-induced acute pressor response in halothane anesthetized dog. *American Journal of Veterinary Research*. 46: 1892-1895.
194. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Speiser JR, Benson GJ, Olson WA. 1988. Butorphanol as a preanesthetic in cats: its effects on two common intramuscular regimens. *Veterinary Medicine*. 83: 848-854.
195. Tremper KK, Barker SJ. 1990. Monitoring of oxygen. En: *Clinical monitoring*. Pp. 283-313. Ed. Lake CL. Saunders WB. Filadelfia.
196. Trim CM. 1994. Monitoring the anaesthetized cat. En: *Anaesthesia of the Cat*, Pp.194-222. Eds. Hall LW, Taylor PM. Baillière Tindall. Londres.
197. Tulamo R-M, Raekallio M, Ekblad A. 1995. Cardiovascular effects of medetomidine-ketamine anaesthesia in sheep, with and without 100% oxygen, and its reversal with atipamezole. *Journal of Veterinary Anaesthesia*.
198. Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. 1984. Distribution of alpha-2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analyses of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Research Review*. 7: 69-101.
199. Vaha-Vahe T. 1989a. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 30: 267-273.
200. Vaha-Vahe T. 1989b. The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 151-153.
201. Vainio O, Palmu L, Virtanen R, Wecksell J. 1987. Medetomidine, a new sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 14: 53-55.

202. Vainio O, Palmu L. 1989. Cardiovascular and respiratory affects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 30: 401-408.
203. Vainio O, Vaha-Vahe T, Palmu L. 1989. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 12: 225-231.
204. Vainio O. 1989. Introduction to the clinical phamacology of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 885-88.
205. Verstegen J, Fargetton X, Ectors F. 1989. Medetomidine / ketamine anaesthesia in cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 117-123.
206. Verstegen J, Fargetton X, Donnay I, Ectors F. 1990. Comparison of the clinical utility of medetomidine / ketamine combinations for the ovariectomy of cats. *Veterinary Record*. 127: 424-426.
207. Verstegen J, Fargetton X, Donnay I, Ectors F. 1991a. An evaluation of medetomidine / ketamine and other drug combinations for anaesthesia in cats. *Veterinary Record*. 128: 32-35.
208. Verstegen J, Fargetton X, Zanker S, Donnay I, Ectors F. 1991b. Antagonistic activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine / ketamine-induced anaesthesia in cats. *Veterinary Record*. 128: 57-60.
209. Verstegen J, Genzow M, Pypendop B. 1995. An evaluation of romifidine/ketamina and other drug combinations for anaesthesia in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 22: 34.

Bibliografía

210. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. 1988. Anaesthetic and hemodynamic stereoisomers of medetomidine, an α -2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia*. 67: 611-615.
211. Virtanen R, MacDonald E. 1985. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2 adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *European Journal of Pharmacology*. 115: 277-284.
212. Virtanen R, Nyman L. 1985. Evaluation of the alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor effects of detomidine, a novel veterinary sedative analgesic. *European Journal of Pharmacology*. 108.
213. Virtanen R, Ruskoaho H, Nyman L. 1985. Pharmacologic evidence for the involvement of α -2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8: 30-37.
214. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. 1988. Characterization of the selectivity specificity and potency of medetomidine as an α -2 adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology*. 150: 9-14.
215. Virtanen R, Savola JM, Saano V. 1989. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Archives of the International Pharmacodynamic Therapy*. 297: 190-204.
216. Virtanen R. 1989. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 85: 29-37.
217. Virbac Salud Animal. Informe técnico. 2004. Barcelona.

218. Voetgli K. 1988. Studies on the sedative and analgesic effect of an alpha-2 adrenoceptor agonist (STH 2130 Boehringer) in horses. Tesis Doctoral. Universidad de Berna.
219. Wanger AE, Muir WW III, Hincheliff KW. 1991. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 52: 651-657.
220. Waterman A. 1975. Accidental hypothermia during anaesthesia in dogs and cats. *Veterinary Record*. 96: 308-313.
221. Waterman AE. 1983. Influence of premedication with the xylazine on the distribution and metabolism of intramuscularly administered ketamine in cats. *Research in Veterinary Science*. 35: 285-290.
222. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. 1980. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anaesthesia and Analgesia*. 59: 355-358.
223. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. 1980. The use of a new short-acting barbiturate - pentothal sodium – as a general anaesthetic in canine surgery. *Veterinary Record*. 49: 27-29.
224. White PF, Way WL, Trevor AJ. 1982. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 56: 119-136.
225. Williamson MR. 1998. Física de la ecografía. En: *Ultrasonografía Fundamental*. Pp. 1-26. Ed. Williamson MR. Marban Libros, SL. Madrid.
226. Winters WD, Ferrer-Allado T, Guzman-Flores C. 1972. The cataleptic state induced by ketamine: A review of the neuropharmacology of anesthesia. *Neuropharmacology*. 11: 303.

Bibliografía

227. Wong DHW, Jenkins LC. 1974. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. *Canadian Anaesthetists Society Journal*. 21: 57-67.
228. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Oglu K. 1998. Effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane anesthetized rabbits. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 71: 48-54.
229. Yate S. 1973. Clinical use of xylacine. A new drug for old problems. *Veterinary Medicine of Small Animals Clinics*. 68: 483-486.
230. Ylisela E, Vainio O. 1989. Effects of medetomidine on the experimental auricular pain in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica (Supplementum)*. 85: 187-191.
231. Ynaraja E. 1998. Monitorización en animales de compañía. *Consulta de difusión veterinaria*. 6: 1740-1748.
232. Young LE, Jones RS. 1990. Medetomidine / ketamine anaesthesia and its antagonism by atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*. 31: 221-224.

7. RESUMEN

En la primera parte del estudio se evaluaron los efectos sedantes y adversos de la romifidina, así como los efectos ejercidos por este sedante sobre el sistema cardiorrespiratorio y la temperatura corporal en la especie felina.

Se utilizaron cinco gatos, tres machos y dos hembras con un peso medio de $4,52 \pm 0,74$ Kg (4-5 Kg), y una edad media de $5,2 \pm 3,89$ años (1-9 años). Se realizaron cuatro grupos experimentales donde se analizaron los efectos de la romifidina (200, 400 y 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IM) frente a la medetomidina (80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IM), como grupo control. Los animales se ubicaron en una jaula en penumbra, siendo observados de manera continua hasta que adquirían la posición de decúbito esternal. Posteriormente, y a intervalos constantes se intentó colocarlos en decúbito lateral. Una vez toleraron esta nueva posición se procedió a su instrumentación, considerando como tiempo de inicio de sedación el momento en el que el gato permitió realizar la primera medida de los parámetros monitorizados. Se valoró la calidad de la sedación como profunda, clínica y pobre, en función de un índice numérico

Resumen

obtenido de la suma de 5 parámetros independientes (postura espontánea, resistencia a posición lateral, tono mandibular, respuesta al sonido y respuesta al clampado), mientras que de forma simultánea se registraron los parámetros cardiovasculares (tiempo de relleno capilar, frecuencia del pulso, ECG, frecuencia cardíaca y presión arterial), respiratorios (pulsioximetría y frecuencia respiratoria) y temperatura corporal (temperatura rectal) durante 120 minutos.

En base a los resultados obtenidos se pudo observar, que la administración de romifidina a las dosis estudiadas no produjo una sedación tan profunda, ni una analgesia tan intensa como la registrada tras el empleo de medetomidina. Además, la sedación se mostró errática en todos los grupos romifidina, siendo los animales capaces de responder frente a estímulos externos de manera puntual. Todos los grupos romifidina exhibieron una calidad global de sedación similar y, aunque el grupo romifidina 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ fue el que manifestó una mejor calidad analgésica, el incremento en la dosis de este agonista α -2 adrenérgico, también produjo un incremento de los efectos adversos. Los efectos cardiorrespiratorios y sobre la temperatura corporal observados tras la administración tanto de medetomidina como de romifidina fueron similares, observándose fases de hipertensión en los primeros estadios de la experiencia en el grupo romifidina 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. La dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de romifidina se mostró clínicamente superior, equilibrando una sedación razonable, con efectos cardiorrespiratorios y adversos de menor entidad.

En la segunda parte del estudio se evaluó la calidad anestésica y los efectos adversos de la combinación romifidina/ketamina a diferentes dosis, así como las modificaciones ejercidas por esta asociación anestésica sobre el sistema cardiovascular, respiratorio y temperatura corporal en la especie felina.

Se utilizaron siete gatos, cuatro machos y tres hembras con un peso medio de $3,42 \pm 0,67$ Kg (2,5-4 Kg) y una edad media de $4,57 \pm 3,25$ años (2-9 años). Se realizaron cinco grupos experimentales para analizar los efectos de la administración intramuscular de romifidina en combinación con ketamina a las siguientes dosis: Romifidina 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ con ketamina 7,5 y 10 mg/Kg y romifidina 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ con ketamina 5 mg/Kg. Los

animales se mantuvieron en el interior de una jaula en penumbra, revisando periódicamente su grado de inmovilización y relajación mandibular. Cuando estos fueron adecuados se intubaron orotraquealmente, valorando la calidad de la intubación. En este punto se procedió a su instrumentación y se comenzaron a registrar los parámetros monitorizados. Cuando el animal dejó de responder a estímulos nociceptivos se consideró iniciada la anestesia quirúrgica. La finalización de este plano anestésico vino marcada por la reaparición de la respuesta a estímulos dolorosos. El intervalo de tiempo comprendido entre estos dos puntos fue considerado el tiempo de anestesia quirúrgica. Se monitorizó el grado de relajación muscular y la respuesta al clampado, así como el sistema cardiovascular (frecuencia del pulso, frecuencia cardíaca, E.C.G., presión arterial sistólica y tiempo de relleno capilar), respiratorio (frecuencia respiratoria, pulsioximetría, capnometría y capnografía) y la termometría, además de los efectos adversos durante 60 minutos.

Los resultados obtenidos muestran que la duración clínica de la anestesia no se vio prolongada por el aumento en las dosis de romifidina, que sí redundó en un incremento en la frecuencia de aparición de efectos adversos. Tanto la romifidina como la ketamina produjeron un aumento dosis-dependiente de la presión arterial y fracción espirada final de CO₂, de igual forma el incremento de la dosis de ketamina se asoció a aumentos de la frecuencia cardíaca. La calidad anestésica y la duración del plano de anestesia quirúrgica, proporcionada por la combinación de romifidina 100 µg/Kg y ketamina 10 mg/Kg fue clínicamente superior al resto, apareciendo los peores resultados tras la administración de romifidina 100 µg/Kg y ketamina 7,5 mg/Kg.

En conclusión, los resultados obtenidos en esta experiencia sugieren que el efecto sedante de la romifidina puede resultar útil tanto en la premedicación anestésica, como en el desarrollo de procedimientos no dolorosos. La romifidina potencia la actividad anestésica de la ketamina, y la combinación de ambos fármacos compensa parcialmente los efectos adversos observados tras la administración de cada uno de ellos de forma individual. Esta combinación anestésica, junto con la adición de un opiáceo, podría permitir la realización de cirugías menores.

8. SUMMARY

Firstly, the sedative, cardio respiratory and adverse effects produced by the administration of different dosages of romifidine were evaluated in five cats. Three males and two female, with a mean weight of 4.52 ± 0.74 Kg and a mean age of 5.2 ± 3.89 years were studied. Four experimental groups were established to study the effects of romifidine 200, 400 and 600 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ in comparison to those produced by medetomidine 80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. The drugs were administered intramuscularly and the animals placed undisturbed in a quiet, dark room. Once sternal recumbence was achieved, the animals were helped to adopt lateral recumbence at regular intervals until they were able to maintain this position on their own. It was considered that the clinical sedation started at this point. The quality of the sedation was estimated as deep, moderate or poor in accordance to a numeric index derived of 5 subjective parameters: spontaneous position, resistance to maintain lateral recumbence, mandible tone, response to noise and response to a painful stimulus produced by clamping the toe with forceps. The capillary refill time, pulse and heart rate, ECG, systolic arterial pressure, respiratory rate, percentage of saturated haemoglobin and rectal temperature were registered for 120 minutes.

Summary

The results showed that the administration of romifidine did not produce either deeper sedation or more intense analgesia than medetomidine. The sedation produced by romifidine was erratic at all the tested doses and most of the cats were able to respond to external stimulation. The different dosages of romifidine provided a similar quality of sedation. The higher dosages of romifidine produced more adverse effects without improving the clinical sedation. Nevertheless, better analgesia seemed to be achieved for romifidine 600 µg/Kg. The general effects of romifidine and medetomidine were similar on the cardiorespiratory function as well as on the rectal temperature. However, significantly higher values of systolic pressure were observed in the romifidine 600 µg/Kg group since the beginning of the experience. The group romifidine 200 µg/Kg achieved the best clinical results. In this group a moderate level of sedation was achieved without severe cardiorespiratory or side effects.

Secondly, the anaesthetic quality, cardiorespiratory and adverse effects produced by the administration of different dosages of romifidine and ketamine were studied in seven cats. Four males and three females with a mean weight of 3.42 ± 0.67 Kg and a mean age of 4.57 ± 3.25 years were studied. Five experimental groups were established to study the following anaesthetic combinations: Romifidine 100 µg/Kg ketamine 7.5 mg/Kg, romifidine 100 µg/Kg ketamine 7.5 mg/Kg, romifidine 200 µg/Kg ketamine 5 mg/Kg, romifidine 200 µg/Kg ketamine 7.5 mg/Kg, and romifidine 200 µg/Kg ketamine 10 mg/Kg. The drugs were administered intramuscularly, and the animals placed undisturbed in a quiet, dark room. The degree of chemical immobilization and the mandibular tone were evaluated at regular intervals until orotracheal intubation was intended. The quality of the orotracheal intubation was assessed subjectively as good, moderate or poor. The starting point of the clinical anaesthesia was considered to be the moment where the animals were unable to respond to a painful stimulus produced by clamping the toe with forceps. The reappearance of a pain response was considered to be the end of the clinical anaesthesia. The degree of muscular relaxation and response to painful stimulus were monitored through the experience. The capillary refill time, pulse and heart rate, ECG, systolic arterial pressure, respiratory rate, percentage of saturated haemoglobin, end-tidal CO₂, and rectal temperature were registered for 60 minutes.

The results showed that clinical anaesthesia was not prolonged by increments in the doses of romifidine which was associated with a higher rate of side effects such as

apneustic respiratory pattern, nistagmus and muscle rigidity. Romifidine and ketamine produced a dose-dependent increment in the arterial blood pressure and end-tidal CO₂. Increments in the doses of ketamine for a fixed dose of romifidine were associated with higher heart rates. The quality and duration of the clinical anaesthesia obtained by romifidine 100 µg/Kg and ketamine 10 mg/Kg was preferable to those obtained for the rest of tested combinations. The worst clinical results were achieved by the combination romifidine 100 µg/Kg and ketamine 7.5 mg/Kg where most animals were unable to achieve a level of surgical anaesthesia.

In conclusion, results of this experience suggest that romifidine could be a good alternative as a sedative for the development of non-painful procedures, as well as anaesthetic pre-medication. Romifidine enhances the anaesthetic effects of ketamine and the disadvantages of each compound are well remedied in the combination. This mixture in combination with opioids could be a chance to perform minor surgery procedures.