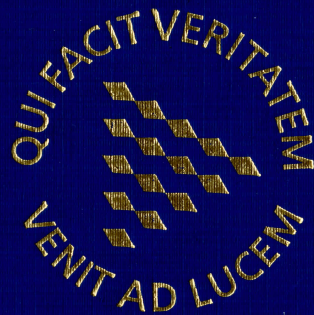


Universidad Cardenal Herrera-CEU
Departamento de Medicina y Cirugía Animal



Estudio Experimental y clínico de la
Analgesia Intraoperatoria con Remifentanilo
en el Perro

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Mónica Rubio Zaragoza

DIRIGIDA POR:

José Ignacio Redondo García

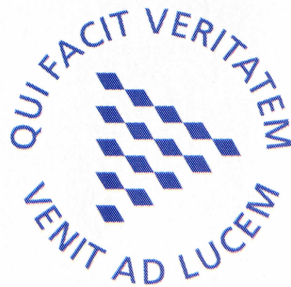
Joaquín Jesús Sopena Juncosa

Valencia, 2004

TE 113

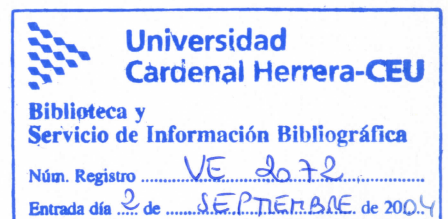
Universidad Cardenal Herrera **CEU**

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



Estudio Experimental y Clínico de la Analgesia Intraoperatoria con Remifentanilo en el Perro

TESIS DOCTORAL



Mónica Rubio Zaragoza
Valencia 2004

NA 343587

**Algunas veces vuelo y otras veces,
me arrastro demasiado a ras del suelo.**

“Que se llama soledad”.

Joaquín Sabina

A mis padres y hermanas

A mi familia

A mi Tigre

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

A mi director de Tesis, José Ignacio Redondo García, por conseguir, incluso a pesar mio, que este trabajo esté hoy aquí. Por su confianza en mí durante todo este tiempo y sobretodo por aguantarme estoicamente durante la última fase. Se que he sido muy difícil, gracias por haber estado a mi lado en todo momento y por todos esos consejos que muchas veces no he sabido escuchar. Gracias por tu amistad.

A mi director de Tesis, Joaquín J. Sopena Juncosa, por su apoyo durante estos años y por todo el tiempo que me ha dedicado restándoselo a su familia. Gracias a Yolanda e Iguacel por compartirlo conmigo.

A todos los profesores del Departamento de Medicina y Cirugía Animal y de la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, por su paciencia y ayuda durante el desarrollo de esta Tesis.

A todo el personal de la Universidad Cardenal Herrera-CEU, en especial a Rafa Gálvez y Rafa Ramírez, porque siempre han tenido un hueco para ayudarme con mis problemas informáticos.

A Gaspar Soler, por su inestimable ayuda en mis proyectos. Gracias por tu amistad y por todo lo que me has enseñado.

A Meri y Katy, por todas esas risas en el “despachito del buen rollito”, que tanta falta hacen para trabajar a gusto. Por su cariño y amistad.

A Dani, aunque ya no convivimos, siempre es un placer compartir penas y alegrías con él. Gracias por todos esos abrazos en los momentos difíciles.

A Raquel, por aguantarme durante todo este tiempo, incluso cuando se lo he puesto difícil. Gracias por haberte convertido en mi familia valenciana y ánimo que ya no te queda nada.

A todos los internos de cirugía, sin cuya colaboración y ganas de trabajar y aprender, hubiera sido imposible la realización de esta Tesis. A M^a Ángeles por repartir su alegría entre todos.

A Pilar y Fernando, por todas esas horas de Beagles, por todos esos sándwich en quirófano, por ser encantadores y por hacerme la vida más fácil en las circunstancias más complicadas.

A María Amengual, por todo el trabajo dedicado a esta Tesis y las horas robadas de su tiempo. Gracias por estar ahí siempre que he requerido tu ayuda y por ser ese pañuelo de lágrimas tan necesario. Tú eres parte de este trabajo.

A Iván y Carme, esa asociación perfecta, porque han tenido que trabajar el doble para que esta Tesis pueda ser una realidad. Tengo tanto que agradeceros que no se cómo empezar. Simplemente, gracias por seguir ahí, aunque yo a veces me empeño en lo contrario.

A Esteban, Fátima y Mila, por su apoyo durante tantos años y por mantener tan buena amistad.

A todos mis amigos de Alicante, sin los que hubiese sido difícil llegar hasta aquí. Muchas gracias por conseguir oxigenarme y darme ánimos durante tantos fines de semana. Enhorabuena a los nuevos papás y a los futuros casados.

A Alba, que aunque a mucha distancia física, siempre está cerca de mí. Gracias por inculcarme las ganas de superación personal y profesional. Te echo de menos hermana.

A Jose, porque desde que nos conocimos cambió mi vida, por soportar mi mal genio “casi siempre” y mantener la alegría siendo capaz de robarme una sonrisa en los días más difíciles. Gracias por compartir tu vida e ilusiones conmigo.

A mis tíos y primos, porque están ahí cuando los necesito. Gracias por vuestro apoyo y por creer en mí.

A mis abuelos, por todo el cariño que me han dado durante toda mi vida.

A mi tío Tano que, aunque nunca podrá ver esta Tesis, estoy segura que estaría muy orgulloso de mí. Gracias por todo lo que me diste y enseñaste. Me hubiera encantado compartir esto contigo.

A mi cuñado, Mikel, por su preciada amistad, por aguantarnos a Laura y a mí y, sobretodo, por hacerla tan feliz.

A mis padres, guías y maestros de mi vida, porque han tenido que trabajar muy duro para conseguir que yo esté hoy aquí. Porque son los mejores y porque les quiero muchísimo. Espero que esteis orgullosos de mí. Gracias.

A mis hermanas; la peque, Lola, por saber sacar lo mejor y lo peor de mi en cinco minutos, y Laura, mi otro yo, unas veces tan iguales y otras tan dispares. Sois la alegría de mi vida. No se qué haría sin vosotras. Os quiero.

Y en último lugar, aunque no por ello el más importante, a mi rey, Tigre, que como no puede rechistar, muchas veces creo que me entiende mejor que nadie.

A todos ellos muchas gracias.

ÍNDICE

Índice

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 7 |
| ANALGESIA | 9 |
| <i>Fisiología del dolor</i> | 12 |
| <i>Evaluación del dolor</i> | 20 |
| <i>Estrategias para el control del dolor perioperatorio</i> | 33 |
| <i>Farmacología de los fármacos analgésicos</i> | 41 |
| PROTOCOLO ANALGÉSICO | 69 |
| REMIFENTANILO | 71 |
| <i>Introducción</i> | 71 |
| <i>Propiedades químicas</i> | 72 |
| <i>Farmacocinética</i> | 72 |
| <i>Perfil farmacodinámico</i> | 75 |
| <i>Uso clínico</i> | 79 |

| | |
|--|------------|
| FENTANILO | 83 |
| <i>Introducción</i> | 83 |
| <i>Estructura química</i> | 83 |
| <i>Farmacocinética</i> | 84 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 85 |
| <i>Uso clínico</i> | 88 |
| MORFINA | 91 |
| <i>Introducción</i> | 91 |
| <i>Propiedades químicas</i> | 92 |
| <i>Farmacocinética</i> | 92 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 93 |
| <i>Desarrollo de tolerancia</i> | 98 |
| <i>Reacciones adversas e interacciones</i> | 98 |
| <i>Uso clínico</i> | 99 |
| MELOXICAM | 101 |
| <i>Introducción</i> | 101 |
| <i>Estructura química</i> | 101 |
| <i>Farmacocinética</i> | 102 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 103 |
| <i>Toxicidad</i> | 104 |
| <i>Uso clínico</i> | 105 |
| PROTOCOLO ANESTÉSICO | 107 |
| MEDETOMIDINA | 109 |
| <i>Estructura química</i> | 109 |
| <i>Farmacocinética</i> | 110 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 110 |
| <i>Uso clínico</i> | 116 |
| PROPOFOL | 119 |
| <i>Introducción</i> | 119 |
| <i>Composición química</i> | 120 |
| <i>Farmacocinética</i> | 121 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 122 |
| <i>Efectos secundarios</i> | 125 |
| <i>Toxicidad</i> | 126 |
| <i>Indicaciones clínicas</i> | 127 |
| <i>Administración y dosificación</i> | 128 |
| SEVOFLURANO | 133 |
| <i>Estructura química</i> | 133 |

| | |
|--|-----|
| <i>Farmacocinética</i> | 134 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 137 |
| <i>Toxicidad</i> | 140 |
| <i>Uso clínico</i> | 141 |
| ISOFLURANO | 143 |
| <i>Introducción</i> | 143 |
| <i>Estructura química</i> | 143 |
| <i>Farmacocinética</i> | 144 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 145 |
| <i>Uso clínico</i> | 148 |
| ATRACURIO | 151 |
| <i>Estructura química</i> | 151 |
| <i>Farmacocinética</i> | 152 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 152 |
| <i>Efectos secundarios</i> | 153 |
| <i>Uso clínico</i> | 153 |
| NEOSTIGMINA | 155 |
| <i>Estructura química</i> | 155 |
| <i>Farmacocinética</i> | 155 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 156 |
| <i>Reacciones adversas</i> | 158 |
| <i>Indicaciones y uso</i> | 158 |
| ATROPINA | 161 |
| <i>Características químicas</i> | 161 |
| <i>Farmacocinética</i> | 162 |
| <i>Farmacodinamia</i> | 162 |
| <i>Precauciones y contraindicaciones</i> | 166 |
| <i>Uso clínico</i> | 166 |
| <i>Administración y dosificación</i> | 169 |
| MONITORIZACIÓN | 171 |
| Variables generales | 173 |
| <i>Estado general</i> | 173 |
| <i>Temperatura corporal</i> | 174 |
| Variables hemodinámicas | 174 |
| <i>Frecuencia cardíaca</i> | 174 |
| <i>Presión arterial</i> | 175 |
| <i>Presión venosa central</i> | 182 |

| | |
|--|------------|
| Variables respiratorias | 184 |
| <i>Frecuencia respiratoria</i> | 184 |
| <i>Saturación arterial de oxígeno: pulsioximetría</i> | 185 |
| <i>Concentración de CO₂ en aire espirado: capnometría</i> | 186 |
| <i>Volumen tidal y volumen minuto</i> | 190 |
| <i>Ventilación por presión positiva intermitente</i> | 191 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 193 |
| Descripción de la muestra | 196 |
| <i>Estudio experimental</i> | 196 |
| <i>Estudio clínico</i> | 196 |
| Materiales | 200 |
| <i>Material fungible</i> | 200 |
| <i>Equipos de perfusión</i> | 201 |
| <i>Fármacos</i> | 202 |
| <i>Máquina anestésica, circuito y sondas endotraqueales</i> | 204 |
| <i>Monitorización</i> | 205 |
| Métodos | 205 |
| <i>Exploración y evaluación del paciente</i> | 205 |
| <i>Protocolo anestésico</i> | 210 |
| <i>Protocolo analgésico</i> | 211 |
| <i>Monitorización</i> | 212 |
| Análisis estadístico | 219 |
| RESULTADOS | 221 |
| ESTUDIO EXPERIMENTAL | 225 |
| <i>Estudio experimental sevoflurano</i> | 227 |
| <i>Estudio experimental isoflurano</i> | 235 |
| ESTUDIO CLÍNICO | 243 |
| <i>Estudio clínico sevoflurano</i> | 245 |
| <i>Estudio clínico isoflurano</i> | 249 |
| <i>Estudio clínico tipo de cirugía</i> | 253 |
| <i>Estudio clínico riesgo anestésico</i> | 263 |

| | |
|--|------------|
| ESTUDIO EXPERIMENTAL COMPARATIVO | 273 |
| <i>Estudio comparativo sevoflurano</i> | 275 |
| <i>Estudio comparativo isoflurano</i> | 291 |
| <i>Estudio experimental por fármacos</i> | 307 |
| ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO | 315 |
| ESTUDIO CLÍNICO- TIPO DE CIRUGÍA | 331 |
| ESTUDIO CLÍNICO-RIESGO ANESTÉSICO | 349 |
| DISCUSIÓN | 367 |
| Estudio experimental | 369 |
| <i>Estado basal</i> | 369 |
| <i>Premedicación anestésica</i> | 370 |
| <i>Inducción</i> | 374 |
| <i>Mantenimiento</i> | 374 |
| <i>Tiempos de recuperación</i> | 390 |
| Estudio clínico | 395 |
| <i>Estado basal</i> | 396 |
| <i>Premedicación anestésica</i> | 396 |
| <i>Inducción</i> | 399 |
| <i>Mantenimiento</i> | 400 |
| <i>Tiempos de recuperación</i> | 409 |
| CONCLUSIONES | 411 |
| <i>Estudio experimental</i> | 413 |
| <i>Estudio clínico</i> | 414 |
| RESUMEN | 415 |
| SUMMARY | 421 |
| BIBLIOGRAFÍA | 427 |

INTRODUCCIÓN

Introducción

Durante las dos últimas décadas hemos observado grandes avances médicos y tecnológicos tanto en medicina humana como veterinaria. Estos logros nos permiten tratar cada día pacientes con un riesgo quirúrgico y anestésico mayores, disminuyendo el índice de morbilidad, de complicaciones graves y de mortalidad. Así, hoy en día existen más posibilidades a la hora de operar pacientes en los que antes las garantías de éxito eran escasas o nulas.

En medicina humana el uso de técnicas analgésicas durante la cirugía es fundamental. Desde hace mucho tiempo se les ha dedicado y se les dedica gran parte de la investigación, ya que el estudio del alivio del dolor y la mejora de la calidad anestésica que proporciona son objetivos primordiales en los pacientes humanos. Sin embargo, en medicina veterinaria estos hechos han empezado a cobrar importancia sólo en la última década; aún tenemos muchos déficits tanto en la investigación como en la aplicación clínica de los analgésicos.

El fenómeno del dolor en los animales se considera un problema aún no resuelto que cada día tiene más interés. Así, su tratamiento se está convirtiendo en una de las prioridades tanto de los investigadores como de los clínicos y los propietarios de los animales.

Cada día se entiende mejor que los animales experimentan dolor, en primer lugar, a partir de las semejanzas en la estructura y función neuroanatómica entre los seres humanos y los animales y, en segundo lugar, por los parecidos entre ambos de los esquemas de la respuesta frente a un estímulo doloroso.

La demanda de información sobre las posibles formas de terapia analgésica en las diferentes especies animales crece cada vez más como consecuencia de estos factores y también al aumentar la conciencia ética sobre el tema del dolor y el malestar en los animales. Cuando un animal tiene dolor nos encontramos con alteraciones del comportamiento y con una serie de respuestas fisiológicas negativas tanto prequirúrgicas (anorexia, estrés, aumento del catabolismo, etc.) como intra (alteraciones cardiovasculares y respiratorias que pueden poner en peligro la vida del paciente) y postquirúrgicas (anorexia, estrés, retraso en la cicatrización de las heridas, automutilaciones, etc.).

Para el alivio eficaz del dolor en perros se puede elegir un tratamiento local o una terapia analgésica sistémica. Las técnicas locales incluyen los fármacos anestésicos locales clásicos y los opioides, administrados por diversas vías y con diferentes técnicas. Para el tratamiento sistémico del dolor existen dos grandes grupos, los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las últimas tendencias nos llevan al empleo de la asociación de varios de estos grupos analgésicos para potenciar la capacidad de una lucha contra el dolor, de manera que hablamos de una *analgesia multimodal*. Otro de los puntos clave es la *analgesia preventiva*, de forma que si somos capaces de prevenir la aparición del dolor, las dosis necesarias para contrarrestarlo y tratarlo serán menores, con lo que también estamos disminuyendo los efectos secundarios de estos fármacos. Aunque los opiáceos proporcionan una analgesia muy intensa, la posibilidad de su aplicación en la clínica se ve reducida por los efectos secundarios, principalmente respiratorios y hemodinámicos, que se observan sobre todo con los agonistas puros.

La investigación en anestesiología nos lleva a buscar fármacos con unos efectos secundarios mínimos, sobre todo a nivel cardiovascular, ya que con los avances de la anestesia, somos capaces de controlar fácilmente los parámetros respiratorios del paciente mediante ventilación mecánica.

Otro factor importante en este campo es la necesidad de utilizar fármacos de acción ultracorta, con una farmacocinética predecible, ya que así podemos responder más rápidamente y de una forma controlada a las necesidades de los pacientes. Los últimos avances en anestesia tienden al desarrollo de agentes con estas características en todos los grupos farmacológicos, incluyendo los relajantes musculares, sedantes, hipnóticos, analgésicos y gases inhalatorios. El remifentanilo representa un ejemplo de este tipo de fármacos, aunque su futuro uso clínico en veterinaria vendrá determinado por los resultados

de los ensayos experimentales que se están desarrollando en diversas especies, apoyados por los ensayos clínicos que se realicen en cada una de ellas.

El remifentanilo es un nuevo y potente agonista de los receptores μ con un perfil farmacocinético distinto al resto de los opioides, lo que le confiere unas características anestésicas muy interesantes. Al ser metabolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas es capaz de proporcionar una analgesia muy potente durante el procedimiento, cesando rápidamente su acción cuando termina su administración. Así, los tiempos de recuperación se acortan.

Con este fármaco, en humana se ha conseguido reducir los riesgos del paciente, disminuir los tiempos de recuperación de la consciencia y mejorar la calidad y el tiempo de la hospitalización. Por lo tanto, si conseguimos estos mismos resultados en el perro, este fármaco puede tener un papel muy importante en la analgesia veterinaria.

El objetivo de esta Tesis Doctoral es estudiar los efectos cardiovasculares, la calidad anestésica y de la recuperación y el tiempo de recuperación de la anestesia con remifentanilo en perros, comparándolo con el fentanilo, fármaco muy estudiado y de uso común en esta especie. Así mismo, hemos evaluado su eficacia clínica.

Para ello, hemos realizado dos estudios, uno experimental y otro clínico. En el primero hemos realizado un estudio comparativo entre este analgésico con el fentanilo y un placebo, asociados a isoflurano y sevoflurano. La elección de estos dos agentes inhalatorios se debe a que actualmente en veterinaria el isoflurano es el fármaco de mayor auge por sus claras ventajas sobre el halotano, y consideramos que, el sevoflurano por sus características farmacocinéticas y los numerosos estudios clínicos y experimentales en los que participa tiene un gran futuro dentro de nuestra profesión. En el estudio clínico buscábamos demostrar la validez clínica del remifentanilo asociado a estos anestésicos en pacientes que necesitaron anestesia general para la resolución quirúrgica de diversas patologías.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANALGESIA

Introducción

¿Qué es el dolor? La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con un daño actual o potencial del tejido (Merskey, 1979; Bonica, 1990; Chaplan y Sorkin, 1997).

Como veterinarios, su conocimiento es fundamental en nuestra práctica clínica. Necesitamos saber cuándo se presenta, cuánto durará, qué alternativas tenemos para su tratamiento y cómo puede responder a la terapia. También debemos valorar las ventajas y desventajas de las distintas técnicas de control del dolor y cómo optimizar su uso en las distintas situaciones clínicas. Si queremos tratarlo y monitorizar la eficacia de nuestra terapia, primero debemos reconocer su presencia y ser capaces de valorar su intensidad. Necesitamos tener información de los mecanismos básicos involucrados en su percepción y un conocimiento sobre su diagnóstico preciso y su tratamiento. El dolor existe en los animales, provoca sufrimiento en un grado similar al humano y por ello debemos darle prioridad en nuestros tratamientos (Flecknell, 2000).

Debemos aclarar que nuestro conocimiento del dolor animal, su evaluación y alivio son todavía muy limitados. Durante muchos años los veterinarios carecíamos de información sobre los analgésicos y su uso en los animales; en consecuencia, nuestro intento de valorar el dolor era muy rudimentario. En los últimos años ha habido un incremento en la

información, aunque todavía no se ha llevado por completo a la práctica. Tenemos acceso a muchos fármacos analgésicos, pero su uso en veterinaria está todavía muy lejos del humano. Esto se debe en gran parte a la falta de conocimiento sobre la percepción del dolor en los animales (Flecknell, 2000).

Hoy en día, sabemos que los animales padecen dolor (Dohoo y Dohoo, 1996a; Dohoo y Dohoo, 1996b; Capner et al., 1999), pero aún así, inexplicablemente hay muchas ocasiones en las que no se pone tratamiento. Por ejemplo, sólo el 50% de las perras y gatas reciben analgésicos después de una ovariectomía y sólo el 23% de los pequeños mamíferos después de una cirugía mayor (Capner et al., 1999; Lascelles et al., 2000).

Aunque los veterinarios asumimos la existencia del dolor en sus pacientes, debemos establecer las bases de esta premisa. No hay duda de que los animales tienen la capacidad de detectar estímulos potencialmente dañinos, como por ejemplo una fuente de calor o una presión mecánica excesiva sobre una zona corporal. Sin embargo, esta capacidad no implica necesariamente que los animales experimenten dolor. El dolor en el hombre tiene dos componentes, uno emocional y otro sensitivo. Sin la interpretación de la información sensitiva en el cerebro no se aprecian las características desagradables y estresantes del mismo (Flecknell, 2000). Tanto los humanos como los animales poseen nociceptores y estos receptores, y las distintas fibras y nervios que los conectan con el sistema nervioso central, son virtualmente idénticos en todos ellos. El procesado de esta información en la médula espinal y partes bajas del cerebro son muy similares, pero las diferencias potenciales aparecen cuando la información alcanza la corteza cerebral. Durante siglos se ha debatido la capacidad de los animales para experimentar emociones como el dolor y su similitud con el hombre. La principal razón de que continúe este debate es nuestra incapacidad de estudiar directamente el estado emocional de los animales, ya que sólo lo podemos hacer mediante medidas indirectas, como las alteraciones del comportamiento (Flecknell, 2000).

Fisiología del dolor

En las últimas décadas ha habido un interés creciente entre los veterinarios en el conocimiento del proceso del dolor y de las implicaciones clínicas que tiene en nuestros pacientes. El manejo racional y efectivo del mismo requiere un conocimiento básico de la fisiología del dolor, que incluye una apreciación de los diferentes tipos de estímulos dolorosos, de las vías nerviosas involucradas, de la respuesta del sistema nervioso ante un estímulo nocivo continuo o momentáneo y de las consecuencias sistémicas del dolor. Este conocimiento facilita la anticipación y su reconocimiento, así como la elección de los diferentes fármacos y técnicas hipoalgésicas que tratan mejor los diferentes tipos de dolor (Lamont et al., 2000).

Dolor fisiológico y patológico

Un punto importante para entender la fisiología del dolor es comprender que el que aparece después de la mayoría de los estímulos nocivos normalmente tiene una función protectora y es completamente distinto al que aparece tras un daño directo en tejidos y nervios (Woolf, 1989). Este primer tipo de dolor se denomina *dolor fisiológico* y tiene un papel adaptativo al formar parte de los mecanismos de defensa del organismo. Actúa ante la presencia de agentes ambientales por lo que es frecuente referirse a él como *dolor nociceptivo* porque sólo se provoca cuando hay un intenso estímulo que amenaza con dañar los tejidos (Woolf, 1995). Se caracteriza por tener un umbral alto, localizado y transitorio, que provoca una relación estímulo-respuesta similar a otras somatosensaciones (Woolf y Chong, 1993). Este mecanismo de defensa está facilitado por la alta especialización de la red de nociceptores y neuronas sensitivas primarias que codifican la intensidad, duración, calidad y localización del estímulo nocivo (Willis y Coggeshall, 1991). Por otra parte y aunque la extrapolación de este modelo fisiológico del dolor a la actividad clínica tiene unas limitaciones importantes, el entendimiento de las vías básicas del dolor es necesario para comprender la compleja dinámica de este sistema (Lamont et al., 2000).

Además, existe un dolor patológico resultado de procesos inflamatorios o neuropáticos.

El *dolor inflamatorio* es el resultado de una inflamación tisular (quemadura, congelación, cirugía, hipoxia, etc.) y se caracteriza, según Thurmon et al. (2003), por los siguientes rasgos:

- La hiperalgesia primaria. Está relacionada con la sensibilización de nociceptores en el lugar de la herida, sensibilización que se produce cuando las terminaciones nerviosas aferentes liberan los mediadores de la inflamación.
- La hiperalgesia secundaria. Está relacionada con los cambios en el proceso sensorial del sistema nervioso central y periférico, denominados de facilitación o estimulación repetitiva. Este proceso es mediado por la liberación del glutamato, sustancia P y otros neuropéptidos que activan receptores del N-metil-D-aspartato, del α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato, y de las células natural killer 1 (NK-1), que promueven la inducción génica en el interior del asta dorsal de la médula espinal (sensibilización central).
- Alodinia o bajo umbral de respuesta. Es decir, aparece dolor frente a un estímulo que no suele provocarlo.
- Plasticidad de campo. Sensaciones poco localizadas e incremento del tamaño de las zonas o áreas de recepción.

El *dolor neuropático* puede ser de origen periférico o central. La médula muestra una forma especial de memoria. Los estímulos nociceptivos breves desencadenan una

respuesta rápida y corta, mientras que la estimulación más prolongada provoca analgesia gracias a la inhibición de mecanismos supraespinales. Los estímulos más persistentes o que estén por encima del umbral minimizan y finalmente estabilizan el comportamiento amortiguador dinámico del asta dorsal medular (hipersensibilización o estimulación repetitiva). Así, el asta puede evolucionar desde un sistema que minimiza y atenúa la información nociva (modalidad 2) a uno que la exagera y la prolonga (modalidad 3), incluso hasta el punto de convertirse en autosuficiente (dolor neuropático central o modalidad 4). Además, cualquier lesión en el sistema autónomo puede provocar una actividad eferente refleja. La distrofia simpática refleja (causalgia) es un ejemplo de este tipo de dolor extremo (Thurmon et al., 2003).

Proceso nociceptivo

El componente fisiológico del dolor se denomina *nocicepción*. Consiste en el proceso de transducción, transmisión y modulación de los signos neurológicos generados como respuesta a un estímulo externo nocivo. Es un proceso fisiológico resultado de la percepción consciente del dolor. En su forma más sencilla, la vía puede considerarse como un canal trineuronal, con la primera orden originada en la periferia y proyectada hacia la médula espinal, la segunda orden asciende por la médula y la tercera se transmite a la corteza cerebral. A un nivel más complejo, las vías incluyen una red de ramas y comunicaciones con otras neuronas sensitivas y neuronas descendentes inhibitorias del mesencéfalo, que modulan la transmisión aferente del estímulo doloroso (Lamont et al., 2000).

Nociceptores periféricos

El primer proceso de la nocicepción implica la transformación de energía mecánica, química y/o térmica en impulsos eléctricos en unas terminaciones nerviosas especializadas denominadas *nociceptores*. A diferencia de otros receptores somáticos sensoriales especializados, los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias y su función es preservar la homeostasis tisular de un daño actual o potencial (Sosnowski et al., 1992). Así, tienen un umbral de excitación mayor que los termorreceptores y menor que los mecanorreceptores, los cuales son capaces de generar potenciales de acción espontáneos en condiciones ambientales (Raja et al., 1997). Los nociceptores se clasifican en dos categorías según la nomenclatura convencional basada en estudios neurofisiológicos: *fibras A* y *fibras C*, en función a su asociación a las fibras nerviosas aferentes y estímulos sensitivos (Sosnowski et al., 1992; Behbehani, 1995; Raja et al., 1997).

Las fibras A son responsables del *dolor primario*, que normalmente se describe como una sensación aguda y punzante. El dolor primario es localizado y pasajero y dura únicamente lo que tarda el estímulo agudo doloroso en activar el nociceptor (Fields, 1987; Raja et al., 1997). Así mismo, si el estímulo tiene una magnitud suficiente, las fibras C o polimodales

se activan mediando el *dolor secundario* o dolor lento, una sensación caliente, más difusa y permanente que se prolonga después del cese del estímulo agudo doloroso (Cross, 1994).

La capacidad de adaptación de los nociceptores a los estímulos repetidos supraumbrales está bien establecida (Sosnowski et al., 1992; Raja et al., 1997). Los nociceptores actúan de forma diferente al resto de receptores somáticos: bajo ciertas circunstancias se activan repetidamente por debajo de sus umbrales y provocan una mayor respuesta al estímulo subsiguiente. Este fenómeno se denomina *sensibilización*. Los nociceptores son capaces también de mostrar *fatiga* o *habitación*, una característica común a todos los sistemas sensoriales frente a un estímulo nocivo repetido o prolongado que conduce a disminuir la respuesta (Pascoe, 1997). Así, la composición del mensaje aferente inducida por un estímulo es compleja y resulta de la activación de varios tipos de nociceptores con diferentes umbrales y respuestas características (Lamont et al., 2000).

Fibras nerviosas aferentes

Las señales nociceptivas generadas por la activación del nociceptor son transmitidas al sistema nervioso central por una asociación de axones aferentes, que se corresponden con las subclases de nociceptores descritos anteriormente. Las fibras A son axones de gran diámetro con una fina capa de mielina que conducen rápidamente los impulsos, facilitando así las transmisiones del dolor primario (Jessell y Kelly, 1991; Raja et al., 1997). Por el contrario, la transmisión por las fibras C desmielinizadas es mucho más lenta (Jessell y Kelly, 1991) y actúan reforzando la respuesta inmediata de las fibras A con un incremento importante de la duración si persiste el estímulo. Ambos tipos de fibras se localizan en piel, peritoneo, pleura, periostio, hueso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias y vísceras, variando su densidad de distribución según la especie y la localización anatómica (Lamont et al., 2000).

Neuronas del asta dorsal

Los cuerpos celulares de las fibras nerviosas aferentes están situados en las raíces ganglionares dorsales y extienden sus axones hasta establecer sinapsis con las neuronas del asta dorsal de la médula. La mayoría de las fibras A terminan en la parte más superficial, la *lámina I* (también llamada *zona marginal*), con algunas fibras que llegan a la *lámina V*. Algunas fibras C se dirigen al asta superficial dorsal, con su centro en la *lámina II* (*sustancia gelatinosa*) (Jessell y Kelly, 1991; Woolf, 1995; Sorkin y Carlton, 1997). Es en el asta dorsal donde se inicia la integración y modulación del estímulo nociceptivo. En primer lugar, los axones aferentes pueden hacer conexiones directas o indirectas con una de las tres neuronas funcionales del asta dorsal: (1) *interneuronas*, excitatorias o inhibitorias, que participan en el proceso local; (2) *neuronas propioespinales*, se extienden sobre varios segmentos espinales y están involucradas en la actividad de reflejos segmentales e interacciones en la actividad

del estímulo; y (3) *neuronas de proyección*, que participan en la transmisión rostral extendiendo sus axones más allá de la médula espinal hasta terminar en los centros supraespinales del mesencéfalo y corteza cerebral (Jessell y Kelly, 1991; Sorkin y Carlton, 1997). Los tres componentes interactúan entre ellos y son imprescindibles para procesar la información nociceptiva, lo que facilita la generación y organización de la respuesta adecuada al dolor (Lamont et al., 2000).

Las neuronas de proyección se han subclasificado en tres grupos: *Neuronas nociceptivas específicas* (NS), que están concentradas en la lámina I y las excitan únicamente los estímulos mecánicos y térmicos de las fibras A y C (Sorkin y Carlton, 1997). Están dispuestas somatotópicamente y responden a los impulsos aferentes originados desde áreas topográficamente discretas (Jessen y Kelly, 1991; Raffe, 1997; Sorkin y Carlton, 1997). *Neuronas de ancho dinámico* (WDR), que predominan en la lámina V y reciben los impulsos inoocuos de los mecanorreceptores de bajo umbral y también información nociceptiva. Responden de una manera gradual a un campo receptivo más amplio que las NS y frecuentemente reciben impulsos convergentes profundos y viscerales. Se consideran neuronas ambiguas respecto a su modalidad, generan su mayor respuesta frente a un estímulo nocivo y su activación selectiva es capaz de producir la sensación de dolor (Sorkin y Carlton, 1997). El tercer grupo de las neuronas del asta dorsal se denominan *neuronas complejas* y están típicamente localizadas en la *lámina VII*. Se cree que estas neuronas tienen una actividad de integración de la actividad aferente somática y visceral (Cousins, 1986; Cross, 1994; Sorkin y Carlton, 1997; Carroll, 1999).

Neuroquímica del asta dorsal

Dentro del asta dorsal, la comunicación de la información nociceptiva entre las neuronas se realiza mediante señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos que se producen, almacenan y liberan en las terminaciones de las fibras nerviosas aferentes y de las neuronas del asta dorsal (Jessell y Kelly, 1991; Raffe, 1997; Sorkin y Carlton, 1997). Estudios electrofisiológicos han demostrado que la liberación de los aminoácidos excitatorios aspartato y glutamato, actuando como neurotransmisores, provocan potenciales sinápticos rápidos en las neuronas superficiales del asta dorsal, lo que facilita la transmisión nociceptiva (Kangarga y Randic, 1991; Cross, 1994; Sorkin y Carlton, 1997; Millan, 1999). Las neuronas nociceptivas aferentes (las fibras C en particular) también liberan una serie de neuropéptidos, incluyendo la sustancia P, neurotensina, péptido vasoactivo intestinal, péptido liberador de calcitonina y colecistoquinina, los cuales pueden provocar potenciales postsinápticos excitatorios lentos en las neuronas de proyección ascendentes (Levine et al., 1993; Sorkin y Carlton, 1997; Millan, 1999). Una secuencia de impulsos nociceptivos es capaz de sensibilizar los receptores periféricos, así como sostener impulsos aferentes que producen alteraciones en las características de las respuestas en las neuronas del asta dorsal. De

hecho, el conocimiento del fenómeno de la *sensibilización central* tiene un gran interés en el desarrollo de las estrategias modernas en el manejo del dolor (Lamont et al., 2000).

Tractos ascendentes espinales

Las neuronas de proyección transportan el impulso del asta dorsal a los centros supraespinales a través de alguna de las vías ascendentes. El *tracto espinotalámico* es la vía nociceptiva más importante de la médula espinal. Se origina en los axones de las neuronas NS y WDR en las láminas I, V, VI y VII; cruza la línea media, recorre la sustancia blanca anterolateral y termina en el tálamo (Jessell y Kelly, 1991; Cross, 1994). Un grupo de axones de este tracto se dirige hacia el núcleo talámico lateral y transmite información desde las zonas más pequeñas y discretas de la periferia. Se cree que estas neuronas juegan un papel importante en la sensación discriminativa del dolor. Los axones que se dirigen al centro talámico medial llevan impulsos de campos más grandes y variados y están implicados en la dimensión afectiva y emocional del dolor (Cross, 1994; Thurmon et al., 1996). Diversos estudios de anatomía comparada demuestran que hay diferencias entre especies en la densidad de las fibras ascendentes del tracto espinotalámico que se dirigen a los centros lateral y medial del tálamo, lo que sugiere que los animales domésticos tienen una caracterización y localización de los estímulos menos refinada que los primates (Thurmon et al., 1996).

Los axones de las neuronas nociceptivas situados más profundamente en las láminas VII y VIII forman el *tracto retículoespinal*, que asciende bilateralmente en el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal (Sorkin y Carlton, 1997). Aunque la mayoría de neuronas del tracto retículoespinal terminan en varios núcleos localizados en la *formación reticular*, algunas fibras ascienden por la vía medial hasta el tálamo (Jessell y Kelly, 1991; Cross, 1994; Thurmon et al., 1996). Las neuronas nociceptivas originadas en las láminas I y V se proyectan por el *tracto mesencefaloespinal* hacia la formación reticular mesencefálica, la parte lateral de la región periacueductal y varios lugares más del mesencéfalo (Jessell y Kelly, 1991; Cross, 1994). Las neuronas localizadas en las láminas III y IV contribuyen en menor medida a la transmisión nociceptiva. Proyectan sus axones a través del *tracto cervicoespinal* y la *columna dorsal postsináptica*. Por ambas vías pasan impulsos indirectamente al tálamo a través del núcleo lateral cervical y del núcleo de la columna dorsal respectivamente (Jessell y Kelly, 1991; Thurmon et al., 1996). Más recientemente se ha descubierto una proyección directa de transmisión de información nociceptiva desde el asta dorsal hasta el hipotálamo. El *tracto espinohipotámico* es una ruta alternativa en la activación del componente emocional del dolor e inicia la respuesta neuroendocrina y autónoma (Burstein et al., 1987; Burstein et al., 1991).

Centros supraespinales

Se han identificado neuronas nociceptivas en regiones de la médula, puente, mesencéfalo, diencefalo (tálamo e hipotálamo) y corteza cerebral. Las estructuras cerebrales participan en la función nociceptiva a través de sus relaciones con el *sistema reticular* de la *sustancia gris periarqueductal* (PAG) (Lamont et al., 2000).

La formación reticular es una asociación de neuronas isodendríticas que envían fibras colaterales a la espina dorsal, a otras neuronas reticulares y a varios núcleos motores y sensitivos del tronco del encéfalo, del diencefalo y de la corteza cerebral (Thurmon et al., 1996). Las neuronas reticulares pueden mediar la función motora, autónoma o sensitiva, aunque hay áreas circunscritas con función especializada reticular. La interacción entre ellas es muy importante y es la base de la actividad de la misma. Parece ser que el sistema reticular es un punto crítico en la integración de la experiencia del dolor, ya que los estímulos nociceptivos generan un gran efecto en la actividad de la formación reticular. Las neuronas reticulares ascendentes median en los componentes afectivos y emocionales del dolor gracias a sus proyecciones al tálamo medial y sistema límbico (Lamont et al., 2000).

El PAG del mesencéfalo es el lugar más importante de integración en el control homeostático. Participa de manera muy significativa en la modulación descendente de la información nociceptiva, pero también proporciona una ruta alternativa indirecta de la actividad sensitiva nociceptiva hacia las estructuras del diencefalo merced a sus proyecciones ascendentes al tálamo y al hipotálamo (Craig y Dostrovsky, 1997).

El *tálamo* actúa como un punto de transmisión de la información sensitiva hacia la corteza cerebral y está compuesto de numerosos y complejos núcleos, donde muchos de ellos tienen un papel importante en la nocicepción (Cross, 1994; Thurmon et al., 1996; Craig y Dostrovsky, 1997). Como ya hemos mencionado, las vías ascendentes que participan en el componente discriminativo sensible del dolor terminan en el núcleo lateral del tálamo y las vías que contribuyen a la dimensión afectiva del dolor se encuentran en el núcleo medial (Lamont et al., 2000).

El *sistema límbico*, también llamado *paleocórtex*, deriva filogenéticamente del telencéfalo, diencefalo y mesencéfalo. Está formado por la amígdala, el hipocampo, el núcleo septal, la región preóptica, el hipotálamo y algunas estructuras talámicas. Las estructuras límbicas controlan el componente aversivo y así influyen al emocional, provocando un comportamiento determinado (Thurmon et al., 1996).

La transmisión del impulso a la corteza cerebral es importante en la integración de la percepción del dolor. Algunos estudios en humana indican que pequeñas regiones de la corteza se activan con la estimulación nociva: *la primera y segunda cortezas somatosensoras* y el *córtex insular anterior*, lo que proporciona la evidencia de que las

regiones corticales son de hecho el destino de los impulsos nocivos (Talbot et al., 1991). Aunque las diferencias funcionales y estructurales entre las diferentes especies son más significativas a este nivel que en cualquier otro punto de las vías nociceptivas, parece claro que la corteza modula tanto los aspectos aversivos cognitivos como los afectivos de la sensación de dolor y aumentan la complejidad de los comportamientos asociados en todos los animales (Thurmon et al., 1996; Millan, 1999).

Neuroquímica talamocortical

Si comparamos con lo que sabemos de las vías aferentes y los sistemas terminales de la médula espinal, se conocen relativamente pocos neurotransmisores y receptores en las neuronas nociceptivas que modulan los impulsos de éstas al tálamo y los niveles corticales (Cousins, 1986). Se cree que como en el caso del asta dorsal, el glutamato y aspartato son los mediadores excitatorios principales involucrados en la transmisión y procesamiento al sistema talamocortical. Los aminoácidos inhibitorios (ácido gammaaminobutírico –GABA-, glicina) y las monoaminas (norepinefrina, serotonina, dopamina, acetilcolina, e histamina) afectan sobre todo la excitabilidad del talamocórtex de una manera estado dependiente y funcionan como una parte del sistema de control de la modulación descendente (Lamont et al., 2000).

Vías moduladoras descendentes

Se conoce la existencia de centenares de vías inhibitorias descendentes para todo tipo de impulsos sensitivos. Numerosas y poderosas influencias que actúan en muchos niveles de la neuraxis modulan la transmisión nociceptiva. El *sistema modular descendente* tiene cuatro partes diferentes: (1) estructuras de la corteza y el tálamo, (2) el PAG del mesencéfalo, (3) la médula rostral y el puente del tronco encefálico y (4) las astas dorsales de la médula espinal (Jessell y Kelly, 1991; Thurmon et al., 1996).

Quizás, la parte anatómica más estudiada y más importante la constituye el sistema endógeno analgésico, el PAG. Ésta es una región rica en células que rodea el acueducto cerebral y que se considera como una extensión caudal del sistema límbico hacia el mesencéfalo (Holstege, 1991; Craig y Dostovsky, 1997). El PAG recibe los impulsos descendentes de la corteza, amígdala e hipotálamo, modificados por proyecciones ascendentes de la médula oblongada, formación reticular y médula espinal (Thurmon et al., 1996; Heinricher, 1997). Como dijimos anteriormente, el PAG está también involucrado en la transmisión ascendente de las conexiones de la vía rostral con el tálamo, hipotálamo, estructuras límbicas y proyecciones caudales eferentes a la médula rostral ventromedial. La activación opiácea del PAG media los efectos antinociceptivos observados tras una estimulación directa de los cuerpos celulares neuronales del PAG, actuando a través de una interneurona que contiene GABA (Heinricher, 1997). La densa concentración de los péptidos opioides y receptores

encontrados en el PAG implica que es un sustrato importante para antinocicepción opioide (Mansour et al., 1988).

La inhibición nociceptiva descendente producida por la activación del PAG está mediada por una transmisión en la médula rostral ventromedial, facilitando la proyección caudalmente hasta los niveles del asta dorsal. Algunos núcleos de la médula rostral ventromedial están implicados en la antinocicepción, reciben impulsos del PAG, envían fibras a la médula espinal y contribuyen a la analgesia endógena opiácea (Thurmon et al., 1996; Heinricher, 1997).

El último lugar involucrado en la modulación descendente de la información nociceptiva es la médula espinal. Los procesos realizados en el asta dorsal son imprescindibles para la integración del impulso ascendente. Su función es igual de importante en la nocicepción. Se han identificado grandes concentraciones de GABA, glicina, serotonina, norepinefrina y péptidos endógenos opioides (encefalinas, endorfinas, dinorfinas) en las neuronas del asta dorsal, e inhiben la transmisión nociceptiva (Cross, 1994; Stamford, 1995; Thurmon et al., 1996; Dickenson et al., 1997; Raffe, 1997). El sistema opiáceo espinal pone en marcha los mecanismos de control descendentes actuando presináptica (mediante un bloqueo de la sustancia P) y postsinápticamente (Cross, 1994; Thurmon et al., 1996). Las comunicaciones entre las neuronas del asta dorsal son muy complejas. Se sabe que diferentes neurotransmisores pueden influenciar una neurona, que cada neurotransmisor puede tener diferentes acciones dependiendo de la región y que esos neurotransmisores múltiples pueden estar presentes en la misma neurona (Stamford, 1995; Thurmon et al., 1996; Dickenson et al., 1997).

En resumen, los procesos nociceptivos son canales trineuronales con un impulso doble en cada nivel. Varios canales ascendentes con modificaciones hechas por los sistemas moduladores segmentales y descendentes, transmiten los componentes discriminativos y afectivos del dolor (Lamont et al., 2000).

Evaluación del dolor

El manejo efectivo del dolor sólo puede realizarse cuando sus signos pueden evaluarse rigurosa y correctamente. El dolor es una sensación única e individual, cuya percepción podemos describir los humanos de forma verbal. Esto hace particularmente difícil la evaluación del dolor en animales, ya que carecen de la capacidad de comunicación verbal entre ellos y el hombre (Dobromylskyj et al., 2000a).

Esta dificultad en la evaluación del dolor en los animales nos lleva a dos situaciones diferentes:

- a. No emplear analgésicos ya que los animales no presentan signos evidentes de dolor.

- b. Al igual que los humanos que sufren un proceso doloroso requieren analgésicos, los animales que necesitan un alivio del dolor también deben recibir analgésicos.

En el primer caso, los animales que están sufriendo dolor no reciben tratamiento. La segunda actuación sí es correcta pero si no evaluamos correctamente el grado de dolor, no podremos tratar adecuadamente a ese animal. El planteamiento general suele ser administrar una dosis inicial de analgésicos y esperar un resultado positivo, ya que rara vez aparecen efectos secundarios (Flecknell, 1994; Lascelles, 1996). Sin embargo, la administración repetida de analgésicos a animales que no padecen dolor puede ser negativa en la recuperación, porque pueden disminuir el apetito y retrasar la recuperación (Liles y Flecknell, 1992a). Como consecuencia, se hace imprescindible realizar un diagnóstico correcto del dolor de los animales para poder ajustar nuestro tratamiento analgésico a los resultados de esta evaluación.

Analgesimetría

De una forma simplista podemos decir que la analgesimetría es la “medición del dolor”. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, medir es “comparar una cantidad con su respectiva unidad, con el fin de averiguar cuántas veces la segunda está contenida en la primera”. Una definición más precisa descrita por Melzack (1983) indica que medir “es el proceso de asignar números a las propiedades específicas de acontecimientos, procesos, objetos o personas”. La búsqueda de métodos que permitan determinar con mayor exactitud el grado de dolor experimentado por los pacientes constituye uno de los objetivos prioritarios de la algilogía. El dolor es, sobre todo, un estado emocional y no solamente una sensación primaria, lo que justifica lo difícil que resulta determinar con precisión el grado del mismo (Serrano-Atero, 2002).

El dolor, como toda experiencia emocional, es subjetivo; sólo el propio paciente conoce su dolor y cuánto le duele. La medición del dolor es una de las tareas más difíciles con las que se enfrentan tanto el clínico como el investigador (Serrano-Atero, 2002).

De todas formas, debemos medir el dolor. Se han ideado numerosos instrumentos y procedimientos para determinar su intensidad. Así mismo, se han desarrollado medidas para valorar los efectos que éste tiene sobre la conducta. El empleo de instrumentos para la cuantificación de la experiencia dolorosa ha proporcionado buenos resultados clínicos y científicos (De Conno et al., 1994).

Históricamente, existen intentos de medir el dolor desde el siglo XIX. Los estudios psicofisiológicos realizados por Keele tras la Segunda Guerra Mundial sirvieron para entender mejor las técnicas de medición del dolor (Serrano-Atero, 2002). Posteriormente, a Hardy et al., (1952) se les debe el haber dado impulso a la ciencia de cuantificación del

dolor, que posteriormente dio origen a la *analgesiometría* (Serrano-Atero, 2002). Beecher, en 1959, siguió esta tradición identificando los rasgos que permiten calificar el dolor clínico utilizando las repuestas subjetivas del paciente. Así pues, en la actualidad las escalas descriptivas simples u ordinales, las escalas analógicas y los métodos compartimentados parecen constituir métodos válidos y simples para determinar el grado de dolor (Price et al., 1994).

Comparándolo con el dolor crónico, el dolor agudo es más fácil de medir. Al tratarse de un acontecimiento limitado en el tiempo, unidimensional y corto, es más fácilmente reproducible y no resulta significativamente alterado por otras variables. El dolor experimental se asemeja más al fenómeno doloroso agudo. Por el contrario, el dolor crónico, debido a los numerosos factores que inciden sobre él, constituye un fenómeno más difícil de evaluar (Serrano-Atero, 2002).

Métodos de inducción de dolor experimental

Al abordar la medición de dolor no es posible extrapolar directamente el dolor producido en el laboratorio con el dolor clínico causado por un proceso patológico. El ingrediente que falta en el laboratorio es el estado psicológico del paciente, asociado con la enfermedad y secundario al proceso patológico (Serrano-Atero, 2002).

Para el estudio del dolor experimental, el investigador aplica a un sujeto una serie de estímulos nociceptivos diversos, controlando cuidadosamente su intensidad y calidad, e interrumpiendo estos estímulos cuando el sujeto así se lo indica (Serrano-Atero, 2002).

La “medición ideal de dolor” ha de ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata. Además, los instrumentos utilizados deben proporcionar información inmediata de los sujetos, con exactitud y seguridad para éstos. El instrumento ideal debe ser útil tanto en el dolor clínico como en el experimental, permitiendo efectuar comparaciones fiables entre estos dos tipos de dolor. Debe proporcionar valores absolutos que incrementen la validez de las comparaciones de dolor efectuadas a lo largo del tiempo que entre grupos y dentro del mismo grupo (Raj, 1995).

Según Serrano-Atero (2002), las condiciones experimentales necesarias para la producción del estímulo doloroso experimental ideal son:

- El estímulo debe aplicarse en una región corporal que contenga mínimas variaciones neurohistológicas en diferentes sujetos y debe ser medible y relacionable con los cambios locales que producen dolor.
- Posibilidad de cuantificar la respuesta, con poco daño tisular.
- Posibilidad de relacionar intensidad del estímulo con intensidad de percepción dolorosa.

- Diferenciación cuantitativa entre la intensidad de dos estímulos diferentes en el rango de las intensidades utilizadas.
- Repetición de los estímulos por encima de valores umbrales sin interferencia con la experimentación posterior.
- Facilidad de aplicar los estímulos y de identificar la sensación dolorosa.
- Determinación cuantitativa de cada calidad dolorosa cuando hay varias presentes.
- Sensibilidad suficiente para detectar analgésicos de potencia baja.
- Diferenciación de dosis graduales de analgésicos.
- Aplicabilidad a seres humanos y animales.
- El estímulo debe ser de inicio rápido y controlado, para estudios en los que se requiere precisión en el tiempo.
- Terminación rápida para tipos de estímulos en los que sea necesaria una estimulación rápida cada 1-3 segundos.
- Estimulación que provoque una experiencia dolorosa similar a los estímulos dolorosos presentes en la vida cotidiana.
- Supresión de actividad eferente específica.
- Sensibilización de neuronas y/o activación de procesos implicados en estados dolorosos persistentes.
- Demostración de sensibilidad similar en los diferentes individuos.
- Excitación de grupos restringidos de aferencias primarias.

Los métodos de uso más común para la inducción de dolor experimental en humana se clasifican en:

Métodos térmicos: se emplea tanto el calor (radiante o por láser) (Montagne-Clavel y Oliveras, 1996; Sternberg et al., 1998), como el frío (métodos criopresores) (Svensson et al., 1997; Cleeland et al., 1996).

Métodos mecánicos: la presión mecánica produce dolor por deformación en la piel mediante la utilización de agujas y por aplicación de presión sobre los dedos mediante pellizcamiento (Drummond, 1995). Pueden provocar un amplio rango de estímulos álgidos de diversa duración e intensidad. Sin embargo, el control del estímulo provocado es difícil debido a la variabilidad en la elasticidad de los diferentes tejidos o de las diferentes áreas de estimulación (Jensen et al., 1986; Greenspan y McGillis, 1991).

Métodos químicos: se aplican diversas sustancias sobre la piel, mucosa gástrica y nasal, pulpa dentaria, ojos o bien inyectadas intramuscularmente (Foster y Weston, 1986; Del Bianco et al., 1996). Activa un proceso doloroso único, no evocado por otros métodos. El grado de control sobre el estímulo generalmente es pobre (Serrano-Atero, 2002).

Métodos isquémicos: Smith (1966) introdujo el test del torniquete. Se ha utilizado tanto como método para provocar dolor como estresor experimental. Produce un dolor severo, continuo y creciente que generalmente es tolerado como máximo durante 20 minutos (Posner, 1984; Timo-Kaupila et al., 1995).

Métodos eléctricos: se trata de una técnica eficaz y fácilmente controlable. Puede ser aplicada a todos los niveles titulares, desde los más superficiales como la piel (Tursky, 1974; Bromm y Meier, 1984), dientes (Fernandes de Lima et al., 1982; McGrath et al., 1983), y músculo (Arendt-Nielsen et al., 1997). La única condición es que el individuo esté totalmente aislado, desde el punto de vista eléctrico.

Tabla 1: propiedades de los métodos de estimulación álgida experimental (modificado de Serrano-Atero, 2002).

| Requerimientos del estudio | Térmica radiante | Térmica criopresora | Mecánica | Isquémica | Química | Eléctrica cutánea | Eléctrica dental |
|--------------------------------|------------------|---------------------|----------|-----------|---------|-------------------|------------------|
| Comienzo rápido | + | - | ? | - | ? | + | + |
| Terminación rápida | - | - | - | - | - | + | + |
| Natural | + | + | + | + | + | - | - |
| Repetible | - | - | - | - | ? | + | + |
| Objetivo | + | ? | ? | ? | ? | + | - |
| Severo | ? | + | ? | + | + | ? | ? |
| Constante | ? | + | ? | + | + | ? | ? |
| Aferencias restringidas | + | - | - | - | + | - | + |

(+): el estímulo satisface el requerimiento del estudio. (-): no lo satisface. (?): Lo hace bajo condiciones específicas.

Evaluación del dolor clínico

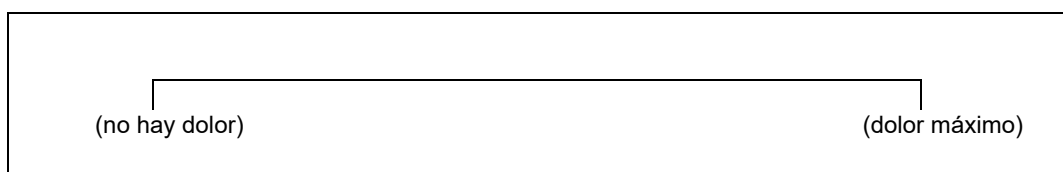
En humana existen numerosos métodos para la evaluación del dolor en la clínica diaria. En los animales se ha intentado adaptar alguno de estos sistemas. El uso exclusivo de medidas objetivas, como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura, no son parámetros fiables de la existencia del dolor (Conzemius et al., 1997), al igual que la medida de factores hormonales (adrenalina, norepinefrina y cortisol). Estas medidas son importantes integradas en estudios con escalas de dolor, aunque su alteración también puede deberse a muchos otros factores, de forma que su uso como predictores del dolor está limitado cuando se estudian solos (Dobromylskyj et al., 2000a).

Los humanos adultos tienen la capacidad de comunicarse verbalmente, por lo que pueden completar los estudios de escalas de dolor y dosificación de fármacos, empleando la técnica de analgesia controlada por el paciente. Esto permite una estimación razonablemente fiable del grado de dolor y de la eficacia de su tratamiento. En los niños, la comunicación verbal no es posible, de forma que actualmente se están realizando numerosos estudios en este tema (Anand et al., 1987; McGrath y Unruh, 1989; McGrath, 1990). Los métodos empleados en niños pueden ser la base de los sistemas usados en animales (a et al., 2000).

Las escalas de dolor que se utilizan en humana son numéricas, descriptivas, escalas analógicas visuales o escalas de dolor multifactorial. Todo esto se ha adaptado a veterinaria (Dobromylskyj et al., 2000a).

La **escala analógica visual** (VAS) consiste en una línea recta de 100 mm, donde un extremo es la “inexistencia de dolor”, y el otro extremo representa el “peor dolor imaginable” (Murrin y Rosen, 1985). El clínico realiza una evaluación del paciente y marca sobre la línea el lugar donde cree que se encuentra el dolor del animal. La distancia de la marca al punto de “no dolor” en milímetros es el dolor que tiene el animal.

Figura 1: Escala analógica visual.



La **escala facial de dolor**, es una serie de escalas que emplean caras alegres y tristes. La escala de McGrath et al. (1996) presenta dibujos de nueve caras que muestran varios grados de dolor. Beyer et al. (1992) desarrollaron el Oucher, que se utiliza en niños de 3 a 12 años y representa fotografías de un niño con seis grados progresivos de dolor, que van desde 0 para una cara tranquila, hasta 100 para una cara gritando y en actitud retraída. Estas escalas no pueden ser consideradas como representaciones exactas de la intensidad del dolor, pero son un intento de obtener de los niños una información más precisa.

Figura 2: Escala Facial de dolor. (Modificada de Wong y Baker, 1988).



La **escala numérica** (NRS) es similar, pero el clínico indica directamente un número dentro de una escala marcada. Normalmente se emplea una escala de 1 a 10.

Figura 3: Escala numérica (modificado de Dobromylskyj et al., 2000a).

La **escala descriptiva simple** (SDS) consiste en describir cuatro o cinco niveles de dolor, por ejemplo no hay dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor severo. A cada expresión se le asigna un valor, que será el grado de dolor del animal (Dobromylskyj et al., 2000a).

La **escala multifactorial** (MFPS) normalmente es una mezcla de la escala numérica y la escala descriptiva simple, asociada a unos aspectos del comportamiento que están relacionados con el dolor (Dobromylskyj et al., 2000a). Se han desarrollado diversas escalas multifactoriales. En humana se describió la primera en 1975, el McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975). Una de las más utilizadas en veterinaria es la escala de Melbourne (Firth y Haldane, 1999) (tabla 2). Holton et al. (2001) desarrollaron una escala para la evaluación del dolor agudo en el perro; es una encuesta hecha por un observador mientras se examina al animal que incluye observación directa del animal, interrelación perro/examinador y la respuesta del animal a determinados movimientos.

Tabla 2: Escala del dolor de la Universidad de Melbourne (modificado de Firth y Haldane, 1999).

| Categoría | Descriptor | Puntuación |
|----------------------------------|--|-------------------|
| Variables fisiológicas | | |
| A | Datos fisiológicos dentro de los rangos de referencia | 0 |
| B | Pupilas dilatadas | 2 |
| C* | Aumento FC respecto a la basal | |
| | >20 % | 1 |
| | >50 % | 2 |
| | >100 % | 3 |
| D* | Aumento FR respecto a la basal | |
| | >20 % | 1 |
| | >50 % | 2 |
| | >100 % | 3 |
| E | Temperatura rectal aumentada | 1 |
| F | Salivación | 2 |
| Respuesta a la palpación* | | |
| | Sin cambios en el comportamiento | 0 |
| | Alerta/reacción cuando se toca | 2 |
| | Alerta/reacción antes de tocar | 3 |
| Actividad* | | |
| | Durante el descanso | |
| | Duerme | 0 |
| | Semiconsciente | 0 |
| | Despierto | 1 |
| | Come | 0 |
| | Intranquilo | 2 |
| | Se revuelca, reacciona fuerte | 3 |
| Estado mental* | | |
| | Sumiso | 0 |
| | Cariñoso | 1 |
| | Cauto | 2 |
| | Agresivo | 3 |
| Postura | | |
| A | Guarda o protege el área afectada (incluye posición fetal) | 2 |
| B* | Decúbito lateral | 0 |
| | Decúbito esternal | 1 |
| | De pie o sentado con la cabeza alta | 1 |
| | De pie o sentado con la cabeza baja | 2 |
| | Moviéndose | 1 |
| | Posturas anormales | 2 |
| Vocalización | | |
| | No vocaliza | 0 |
| | Vocaliza cuando se le toca | 2 |
| | Vocalizaciones intermitentes | 2 |
| | Vocalización continua | 3 |

* Escoger sólo una.

Se ha estudiado la utilidad de estas escalas tanto en niños como en animales, hallándose que la SDS es menos sensible que la VAS o NRS (Scott y Huskissen, 1976). Entre VAS y NRS existe una buena relación, aunque cuando se estudia la cojera en ovejas la VAS es más sensible (Welsh et al 1993). Encontramos hallazgos similares en la evaluación del dolor postoperatorio en perros (Lascelles et al., 1994). Al comparar la variabilidad entre observadores usando estas escalas, se demostró la concordancia entre observadores cuando utilizaban la SDS para la evaluación del dolor postoperatorio en perros (Holton et al., 1998) y que las diferencias que aparecían entre observadores empleando VAS o NRS en la evaluación de cojeras de las ovejas no fue significativa (Welsh et al., 1993). Aún así, se ha sugerido que la NRS puede ser la escala más certera para evaluar el dolor clínico, siempre que una persona entendida sea responsable del manejo del dolor del paciente durante el periodo postoperatorio (Dobromylskyj et al., 2000a).

Todas estas técnicas de evaluación se basan en las variaciones del comportamiento, por lo que su interpretación es muy subjetiva. Las pequeñas alteraciones del comportamiento se han usado para estudiar el dolor tanto en animales de laboratorio como pequeños mamíferos y animales de granja, como por ejemplo el provocado por la amputación del rabo, la castración en corderos (Wood et al., 1991; Mellor y Stafford, 1999; Thornton y Waterman-Pearson, 1999) y la castración en minipigs (McGlone y Hellman, 1988).

Como en otras técnicas de evaluación del dolor en animales, los estudios asumen que cuando los cambios de una variable ocurren después de un procedimiento que puede causar dolor en el hombre, si observamos los mismos cambios en los animales también se asociarán al dolor. Si la administración de analgésicos en estos casos, revierte los cambios producidos, se sostiene la hipótesis de que los cambios están en parte relacionados con el dolor. Este es un argumento un poco simplista, ya que implica que los índices de dolor se normalizan con la administración de analgésicos. Aunque la eficacia de estos analgésicos para reducir los estímulos nociceptivos periféricos en los animales está bien establecida, (Crepax y Silvestrini, 1963; Taber, 1974; Albengres et al., 1988; Kistler, 1988), sus efectos sobre el dolor crónico sólo se han validado en humanos. Los analgésicos tienen efectos no específicos en los animales que pueden influenciar las variables estudiadas. Desafortunadamente esto se ha estudiado poco en los animales de compañía, por lo que muchos de los sistemas de evaluación del dolor pueden estar influenciados por los efectos secundarios de los fármacos empleados (Dobromylskyj et al., 2000a). En algunos estudios realizados en animales de compañía se han comparado los resultados en animales sometidos a cirugía con animales que sólo han sido anestesiados y se ha visto que aumentan los niveles de cortisol en plasma como respuesta al dolor (Church et al., 1994; Fox et al., 1994).

La importancia del control de estos efectos ha sido demostrada en ratas, donde los efectos de la buprenorfina en el comportamiento de animales sanos previno de forma exacta la evaluación de estos efectos después de la cirugía (Roughan y Flecknell, 1997).

Dificultad en la evaluación del dolor clínico

Muchos métodos que evalúan el dolor clínico emplean la observación del comportamiento. Sin embargo en éste influyen muchos factores diferentes, lo que dificulta la interpretación del grado de dolor que padecen los animales (Dobromylskyj et al., 2000a).

Variaciones ambientales

Los animales sometidos a un tratamiento o un diagnóstico de una patología, normalmente se encuentran en un ambiente extraño. Dependiendo de la especie, el paciente puede alterar su comportamiento normal en mayor o menor medida y enmascarar los signos del dolor. Los animales generalmente están nerviosos, excitados y aprensivos (Dobromylskyj et al., 2000a).

Los animales que normalmente se encuentran en manadas, particularmente los herbívoros, pueden estresarse por el aislamiento del rebaño y no mostrar los signos del dolor. Los animales de compañía también se ven afectados por la permanencia en ambientes extraños, olores desconocidos y la presencia de otros animales en su territorio. Los perros en particular pueden intentar proteger a su dueño mediante un comportamiento anormal, de forma que la presencia o ausencia de éste en la consulta puede alterar de forma importante las respuestas al dolor del paciente. La presencia simultánea de animales de otras especies también puede modificar las respuestas, por ejemplo los gatos, conejos, ovejas,... pueden cambiar su comportamiento ante la presencia de un depredador (el perro), minimizando los signos de dolor que presentan (Dobromylskyj et al., 2000a).

Diferencias interespecíficas

La interpretación del dolor en las diferentes especies depende de la comprensión y del conocimiento de su comportamiento. Por ejemplo, los caballos son más sensibles que otras especies o expresan más fuerte su dolor; comparemos un caballo con cólico con un gato tras un accidente de tráfico. Así, las variaciones del comportamiento son difícilmente extrapolables de una especie a otra, por lo que los intentos de antropomorfismo están destinados al fracaso (Dobromylskyj et al., 2000a).

Diferencias intraespecíficas

Incluso dentro de una misma especie, los animales pueden presentar respuestas muy variadas frente a un mismo estímulo doloroso. Es notable la diferencia que existe entre diferentes razas de perros. Hay razas muy resistentes al dolor y otras muy sensibles.

¿Cuáles sienten más dolor? Es difícil de establecer, ya que incluso dentro de una misma raza la respuesta individual puede ser muy diferente. Así es muy importante saber cuál es el comportamiento normal del animal antes de la aparición del dolor. El carácter y temperamento del animal puede influir también en su respuesta, de forma que los animales dominantes suelen responder con comportamientos agresivos, mientras que los animales más sumisos tienen una respuesta más asustadiza o incluso sólo vocal. Aun así, el grado de dolor experimentado por los dos animales de la misma especie debe ser igual (Dobromylskyj et al., 2000a).

Evaluación del dolor intraoperatorio

En humana, el estudio de los signos clínicos del dolor durante la anestesia tienen una gran importancia y relevancia en el manejo intraoperatorio de los pacientes. Diversos signos directos y otros derivados de la monitorización se consideran signos de dolor durante la anestesia general. Normalmente se entienden como signos de dolor respuestas asociadas a la piel, como temperatura, color, suavidad, etc. Los movimientos respiratorios, cambios en la frecuencia respiratoria y volumen tidal, alteraciones de la frecuencia cardíaca y presión arterial y lacrimación son indicadores de dolor, en mayor medida que de un plano anestésico poco profundo. Reacciones oculares, movimientos corporales y muecas son considerados signos de una profundización insuficiente en el plano anestésico más que de dolor (Stomberg et al., 2001a; Stomberg et al., 2001b).

El reconocimiento del dolor en un animal anestesiado es muy difícil, siempre y cuando el grado de hipnosis sea suficiente, ya que el paciente no podrá moverse, pero probablemente sí podrá sentir dolor (Tendillo y Capacés, 2001).

Los procedimientos o técnicas anestésicas que se utilizan a base de un solo agente anestésico, habitualmente un halogenado, precedido de la administración de un tranquilizante y un hipnótico, no producen en la mayoría de los casos una analgesia adecuada. Si se monitoriza la frecuencia cardíaca del paciente anestesiado con halotano a la concentración habitual para la cirugía y se genera un estímulo doloroso supramáximo (pinzamiento con los dedos del pliegue interdigital de una de las extremidades durante un minuto), se puede observar cómo la frecuencia aumenta hasta valores incluso del doble; sin embargo el paciente no se mueve ni denota externamente que está padeciendo dolor (Tendillo y Capacés, 2001).

Si en la técnica anestésica se incluye el componente analgésico, se podrá observar que la aplicación del estímulo doloroso supramáximo no induce ninguna modificación en la frecuencia cardíaca. Se puede incluso disminuir la concentración de anestésico halogenado, con la consiguiente reducción de los efectos que este fármaco tiene sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, consiguiendo de esta manera una anestesia de mayor calidad,

sin dolor, que va a evitar que se produzca la reacción al estrés que tanto puede complicar los resultados de la cirugía (Tendillo y Capacés, 2001).

La asociación del componente analgésico al componente hipnótico dentro de una misma técnica anestésica consigue reducir la cantidad de reservas funcionales que utiliza el animal para superar el estrés anestésico y con ello aumentar el margen de seguridad. Al administrar un analgésico potente, las dosis del anestésico de base disminuyen y son necesarias sólo para mantener la hipnosis, con lo que prácticamente no producen alteraciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio (Murphy y Hug, 1982).

Signos de dolor en el perro

El sistema nervioso es el receptor principal de la información nociceptiva. La respuesta al dolor induce reflejos segmentales y suprsegmentales que producen vasoconstricción, aumento del tono simpático, de la resistencia vascular sistémica, del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca con el consiguiente aumento del trabajo miocárdico, del ritmo metabólico y del consumo de oxígeno. Por otra parte disminuye el tono gastrointestinal y urinario y aumenta el tono del músculo esquelético (Tendillo y Capacés, 2001).

El sistema endocrino responde con el incremento de los niveles de cortisol, hormona antiurética, hormona del crecimiento, catecolaminas, renina, angiotensina, aldosterona, glucagón e interleuquina 1, así como con la disminución de los niveles de insulina y testosterona. Metabólicamente, se produce un estado catabólico caracterizado por hiperglucemia, aumento del catabolismo proteico, lipólisis, retención renal del agua y sodio y disminución de la excreción de potasio y del filtrado glomerular (Tendillo y Capacés, 2001).

La estimulación nociceptiva en el diencéfalo y en la corteza cerebral producen una sensación de ansiedad y miedo, que junto a las reacciones anteriormente descritas contribuyen al aumento de la viscosidad de la sangre, tiempo de coagulación, fibrinólisis y agregación plaquetaria (Tendillo y Capacés, 2001).

Estos efectos constituyen la respuesta al estrés cuya magnitud y duración transcurre paralelamente al grado de lesión y pueden persistir varios días. En muchos pacientes con dolor intenso postraumático o posquirúrgico las respuestas endocrinas son suficientes para iniciar y mantener un estado de shock (Roizen et al., 1988).

Signos objetivos de dolor en el perro

Según Tendillo y Capacés (2001) los signos clínicos se clasifican en:

Neurológicos: temblores, convulsiones, parálisis, pupilas dilatadas, hiperestesia, reflejos deprimidos, entumecimiento.

Cardiovasculares: Arritmias cardíacas, cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial y gasto cardíaco.

Respiratorios: cambios en la frecuencia respiratoria, volumen minuto, saturación de oxígeno, pH y gasometría arterial.

Músculo-esquelético: Cojera, flacidez muscular y resistencia al movimiento.

Digestivos: ganancia o pérdida de peso, sangrado y heces alteradas en consistencia, color o cantidad.

Urinarios: retención urinaria, disminución del volumen y cambios en la densidad.

Endocrinos: hiperactividad, adelgazamiento y depresión.

Los cambios de comportamiento provocados por el dolor se evalúan siempre de una forma subjetiva. Para realizar la valoración de una forma más objetiva se pueden comparar los valores de los parámetros fisiológicos antes y después de la medicación analgésica, ya que el dolor altera tanto el comportamiento como los parámetros fisiológicos de los pacientes (Tendillo y Capacés, 2001). Es importante tener en cuenta la opinión de los dueños de los animales porque son los primeros en advertir estos cambios en el comportamiento, lo que nos ayuda a diagnosticar el dolor en estos animales (Reid, 2003).

En los animales que no han sufrido cirugía, la evaluación del sistema musculoesquelético tiene gran importancia, ya que muchas veces el grado de cojera está influenciado por el dolor. El control de la ingesta de agua y alimentos puede indicar el estado metabólico digestivo durante el proceso del dolor clínico (Tendillo y Capacés, 2001).

Evaluación de la respuesta a un estímulo agudo

Las respuestas a un estímulo agudo, además de para evaluar la gravedad del dolor en las diferentes situaciones clínicas, pueden usarse para determinar la eficacia de los diferentes analgésicos. Muchos investigadores han empleado estímulos mecánicos, eléctricos o térmicos para estandarizar un estímulo doloroso. La mayoría de los estudios están diseñados de forma que el animal puede evitar el estímulo. Flecknell (1984) y Liles y Flecknell (1992b) han revisado gran variedad de técnicas empleadas en roedores y las han modificado para poder emplearlas en otros animales. Por ejemplo, en perros y gatos se realizó un estudio donde se implantaba un balón en el colon para evaluar el dolor visceral (Sawyer y Rech, 1987; Sawyer et al., 1991; Sawyer et al., 1992).

Estos métodos de evaluación del dolor permiten determinar la potencia analgésica de los diferentes fármacos, pero las dosis requeridas varían dependiendo tanto del test como de los fármacos empleados. Los AINEs son relativamente inefectivos, de forma que el sistema de evaluación requiere algunas modificaciones cuando se trata de estos fármacos. Esta falta de respuesta a los estímulos dolorosos en comparación con los opiáceos hace

que se menosprecie su efectividad en el tratamiento del dolor clínico de los animales. Así, en los estudios experimentales son necesarias dosis muy altas de los fármacos, aunque posteriormente en estudios clínicos puede evidenciarse la efectividad de los mismos con dosis menores (Dobromylskyj et al., 2000b).

Del mismo modo y dado que algunos analgésicos son también sedantes, es importante evaluar también la sedación que provocan los mismos (Dobromylskyj et al., 2000a).

Estrategias para el control del dolor perioperatorio

La analgesia es, en sentido estricto, la ausencia de dolor. Clínicamente se define como una reducción de la intensidad del dolor percibido. El objetivo de la analgesia no es eliminar el dolor totalmente, sino conseguir que sea lo más soportable posible (*hipoalgesia*), sin que la depresión del animal sea excesiva. En la clínica, la analgesia puede inducirse mediante la obstrucción o la interrupción de la nocicepción en uno o varios puntos entre el nociceptor periférico y la corteza cerebral (Thurmon et al, 2003). Según Thurmon et al. (2003) podemos actuar en:

Transducción: puede anularse ampliamente con el uso de anestésicos locales en la zona de la herida o de la incisión mediante una inyección intravenosa, intrapleural o intraperitoneal. La administración sistémica de AINEs y la intraarticular de opioides detienen la transducción y reducen la producción de sustancias endógenas generadoras de sensaciones dolorosas, como las prostaglandinas, en la zona de la herida.

Transmisión: puede anularse por el bloqueo anestésico local de los nervios periféricos o de los plexos nerviosos o mediante inyección epidural o subaracnoidea.

Modulación: puede aumentarse mediante la inyección epidural o sistémica de opioides y/o agonistas α_2 -adrenérgicos. Observaciones recientes indican que los AINEs también modulan el procesado medular de los estímulos dolorosos. Sólo se ha descubierto un fármaco, el tramadol, que activa receptores opiáceos y aminérgicos (noradrenalina y α_5 -hidroxitriptamina) al descender por las vías inhibitorias de la médula espinal. Sin embargo, su uso en los animales se ve limitado por la rapidez de su metabolismo.

Percepción: puede ser reducida con anestésicos generales o mediante la administración sistémica de opioides y agonistas α_2 adrenérgicos, solos o combinados con otros tranquilizantes/sedantes.

Tabla 3: Tratamiento multimodal del dolor (modificado de Tendillo y Capacés, 2001).

| Percepción | Transmisión | Transducción | Sensibilización central |
|----------------------|----------------------|---------------------|---|
| Anestésicos | Anestésicos locales | AINEs | Anestésicos locales |
| Opioides | Agonistas α_2 | Opioides | Opioides |
| Agonistas α_2 | | Anestésicos locales | AINEs |
| Fenotiacinas | | Corticoesteroides | Antagonistas NMDA Agonistas α_2 |

En la actualidad hay dos conceptos nuevos en el tratamiento del dolor: analgesia preventiva y analgesia multimodal:

Analgesia preventiva: Se refiere a la aplicación de técnicas analgésicas antes de exponer al paciente a estímulos nocivos. De esta manera, la médula no está expuesta a la obstaculación de impulsos nociceptivos aferentes que inducen hipersensibilidad medular ni a los cambios neuroplásticos asociados con el desarrollo de la *hiperalgesia*. Este concepto ha ganado aceptación como uno de los métodos más eficaces y menos costosos de control del dolor postoperatorio y de mejora de la recuperación del paciente (Thurmon et al., 2003).

Analgesia equilibrada: La analgesia equilibrada o multimodal se logra mediante la administración de dos o más clases de analgésicos que interfieren con la nocicepción. La transducción puede ser inhibida por AINEs, la transmisión interrumpida por bloqueo del nervio periférico mediante anestesia local y la modulación estimulada (amortiguación de las vías aferentes somatosensoriales) mediante opiáceos (sistémicos o epidurales) y/o agonistas α_2 adrenérgicos (Thurmon et al., 2003). Las técnicas analgésicas multimodales o equilibradas presentan muchas ventajas. Cuando se utilizan de forma preventiva, los analgésicos pueden prevenir o inhibir la sensibilización de los nociceptores periféricos inducida por la cirugía, así como los cambios neuroplásticos en la médula espinal (aquellos que se pueden producir por la estimulación repetitiva). Pueden prevenir el desarrollo de taquifilaxia (tolerancia que se desarrolla de forma aguda), anular la respuesta endocrina al dolor y a la herida y acortar el periodo de recuperación mediante una mejor curación del tejido. También mantienen las respuestas inmunes y mejoran la movilidad del paciente (Thurmon et al., 2003).

Manejo del dolor perioperatorio

Durante muchos años, en humana, el dolor postoperatorio ha estado mal tratado. Su control ha empezado a tener importancia con los tratamientos del dolor crónico del cáncer y de las salas de urgencias. En medicina veterinaria todavía es peor. Un estudio en animales de compañía indica que hay un uso lamentable de las diferentes técnicas analgésicas (Hansen y Hardier, 1993). Un estudio realizado en Vermont indicó que sólo el 56% de los profesionales empleaban analgésicos postoperatorios cuando era necesario (Dodman y Lamb,

1992). Otro trabajo realizado en Canadá indicó que sólo el 50% de los clínicos usaban analgésicos postoperatorios rutinariamente (Dohoo y Dohoo, 1996a). Menos del 50% de los veterinarios facultativos, residentes y estudiantes de una universidad americana estarían de acuerdo en poner tratamiento a un gato tras una cirugía abdominal (Hellyer et al., 1999). Un estudio realizado en el Reino Unido mostró que había un gran uso de los analgésicos tras las cirugías mayores, pero en los procedimientos rutinarios sólo el 53% de los veterinarios emplearon analgésicos (Capner et al., 1999). Esta ignorancia en el tratamiento del dolor resulta de la gran capacidad que tienen nuestros pacientes de recuperarse y enmascarar los signos del dolor. Está totalmente claro que los animales sienten dolor y nosotros estamos obligados a tratarlo. Por desgracia, en el pasado había algunos autores defensores de que no se deberían emplear analgésicos, ya que así los animales no se mueven y no pueden deteriorar la resolución quirúrgica; esta idea sigue hasta hoy en día (Capner et al., 1999; Hellyer et al., 1999).

Tras conocer bien los mecanismos de la nocicepción podemos decir que es mejor prevenir el dolor que tratarlo (Woolf, 1983; Woolf, 1989). Como ya hemos comentado, la analgesia preventiva es una idea nueva en el tratamiento del dolor. Sin embargo en otras disciplinas médicas la prevención ya estaba ampliamente reconocida. Sabemos que cualquier procedimiento quirúrgico produce dolor y que hay unos más dolorosos que otros. Si tenemos en mente la idea de la analgesia preventiva podemos actuar primero frente a los receptores responsables de la nocicepción. Para disminuir la ansiedad del paciente debemos tratar cuidadosamente a los animales. En el caso de animales politraumatizados debemos implantar una terapia analgésica tan rápido como podamos para disminuir al mínimo los estímulos nociceptivos producidos por el accidente (Pascoe, 2000).

La experiencia clínica en humanos, perros y gatos indican que es más fácil tratar el dolor antes de que el paciente sea consciente de que lo tiene. La morbilidad de los pacientes se puede reducir con un buen tratamiento analgésico. En humana, el tratamiento del dolor en bebés está todavía en sus comienzos. En 1987, Anand et al. demostraron que el uso de fentanilo intraoperatorio durante la cirugía del conducto arterioso persistente disminuía el estrés quirúrgico más que con el óxido nitroso. Se han sometido a cirugías de corazón abierto a muchos bebés sin una buena analgesia intraoperatoria, lo que produce un aumento del estrés y de la respuesta catabólica que se produce en estas intervenciones (Pascoe, 2000).

Se ha demostrado que los analgésicos postoperatorios incrementan el consumo de agua y comida en ratas y disminuyen la depresión de la actividad motora (Flecknell y Liles 1992). Otro estudio en ratas intervenidas de cirugía oncológica demostró que la incidencia de metástasis disminuía después de la laparotomía si eran tratadas con morfina postquirúrgica.

Los animales tratados en este estudio también demostraron un comportamiento normal y comieron y bebieron más que las ratas no tratadas (Page et al. 1993).

Los animales sometidos a cirugía o diversos procedimientos diagnósticos invasivos tienen estimulación nociceptiva. Muchos agentes anestésicos producen inconsciencia en el animal de forma que no pueden sentir dolor, pero no necesariamente bloquean el estímulo nociceptivo que se produce en la cirugía. Este estímulo llega al sistema nervioso central y puede alterar los procesos de nocicepción y algunos otros signos o estímulos no nociceptivos. Así, la percepción de los estímulos está alterada cuando el animal recupera la consciencia. Se necesitan analgésicos para reducir el efecto agudo de la intervención y prevenir los signos del dolor crónico. Ansiedad, depresión y estrés son los síntomas que el animal experimenta con el dolor. Si disminuimos estos signos ayudamos en el tratamiento. El periodo de adaptación al entorno clínico, previo la realización de un procedimiento diagnóstico o terapéutico, disminuye la ansiedad en el paciente; este efecto es más marcado en animales viejos, ya que con la edad disminuye su capacidad de adaptación a las nuevas situaciones. Muchas medidas para disminuir la ansiedad y el desconfort contribuyen a un mejor manejo del dolor. Aunque el buen uso de los fármacos analgésicos es importante también lo es que el trato a los animales sea con una voz suave y que lo manejemos cuidadosamente (Pascoe, 2000).

Premedicación

La premedicación se usa para disminuir la ansiedad y proporcionar analgesia al paciente antes de la intervención. Una buena idea es asociar el uso de analgésicos opiáceos con sedantes o tranquilizantes (Lukasic, 1999).

Como ya hemos comentado, tienen una especial importancia los términos de analgesia preventiva y analgesia multimodal en esta fase del proceso anestésico, ya que es muy interesante aplicar técnicas y fármacos analgésicos antes de que aparezcan los estímulos nocivos (Dobromylskyj et al., 2000b; Heavner, 2003). En el caso de la analgesia multimodal o equilibrada empleada en premedicación, podemos prevenir o inhibir tanto la sensibilización de nociceptores periféricos como los cambios neuroplásticos de la médula espinal (Heavner, 2003).

La asociación de opioides y agonistas α_2 adrenérgicos es similar a la que se observa cuando se estimulan los receptores opiáceos μ del sistema nervioso central, de ahí que se utilice esta asociación para producir una buena sedación y analgesia de los pacientes (Tendillo y Capacés, 2001).

La asociación de los opiáceos y otros fármacos analgésicos no opioides es la más estudiada en los últimos años; Gómez de Segura et al. (1998) demostraron que el ácido acetil salicílico carece de efecto sobre la concentración alveolar mínima del isoflurano; sin

embargo, al asociarlo a la morfina produce una reducción superior a la producida tras la administración única de morfina. Ha habido otros trabajos realizados en perros que ponen de manifiesto resultados similares (Tendillo et al., 2000).

El uso de opioides como premedicación anestésica y administrados de forma lenta, proporcionan una gran estabilidad cardiovascular y reducen considerablemente los requerimientos de anestésicos inductores (Tendillo y Capacés, 2001).

El uso de agonistas parciales y agonistas antagonistas en la premedicación no es correcto, ya que en el caso de presentarnos con una analgesia inadecuada, las dosis que vamos a requerir de opioides puros van a ser muy altas e incluso puede ser imposible lograr una buena analgesia. El uso de los opioides puros puede ocasionar depresión respiratoria, que podemos reducir con una administración lenta de estos fármacos, pero obtenemos una analgesia de calidad y en caso de ser necesario siempre podríamos emplear otros opioides más potentes (Domromylskyj et al., 2000).

Otros fármacos que se pueden emplear en la preanestesia son los AINEs. Hasta hace poco no se trataba prequirúrgicamente con antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de ulceración gástrica, daño renal y riesgo de las hemorragias por la disfunción plaquetaria asociada a estos fármacos. Con el descubrimiento de fármacos específicos que parecen tener una actividad inhibidora de la COX₂ como el carprofeno y el meloxicam, y fármacos cuyos efectos son sobre enzimas COX₂ (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) estos efectos adversos se ven notablemente disminuidos (Haskins, 1992). No obstante, algunos estudios recientes (Jones et al. 1999) han demostrado la influencia de estos fármacos en la inhibición de la angiogénesis, lo que puede derivar en úlceras en el tratamiento de heridas.

Además de tener efecto analgésico a nivel central, estos fármacos reducen el dolor que origina la respuesta inflamatoria periférica secundaria a la cirugía (Pascoe, 2000).

Las preparaciones inyectables de estos fármacos hacen más cómodo su uso en la premedicación, aunque también se pueden utilizar en las formas orales y rectales. En los próximos años va a ser corriente el uso de los AINEs como parte rutinaria de la premedicación. Producirán analgesia suficiente para el control del dolor medio y moderado e incluso a veces para tratar el dolor severo. Van a disminuir el uso de los opioides, permitiendo utilizarlos exclusivamente para cuando se necesite una analgesia inmediata, en los casos de contraindicación de los AINEs, o cuando los AINEs son insuficientes y se requiere una combinación de ambos. En estos casos la combinación es mucho más beneficiosa ya que existe una sinergia entre ambos grupos independiente de sus mecanismos de acción (Pascoe, 2000; Tendillo y Capacés, 2001).

Inducción

La inducción debe producir una mínima cantidad de estrés. Esto nos indica que el animal debe tolerar un manejo para tener un acceso a una vía intravenosa o usar una mascarilla (Pascoe, 2000).

De los fármacos empleados para la inducción sólo los opioides y los anestésicos disociativos tienen una actividad analgésica propia. Los otros fármacos –propofol, tiopental, etomidato, benzodiazepinas e inhalatorios- no tienen propiedades analgésicas significativas, de forma que su contribución al manejo del dolor viene sólo por su capacidad de producir inconsciencia (Pascoe, 2000).

La premedicación con ketamina o tiletamina puede ser beneficiosa para la perspectiva analgésica. Son fármacos antagonistas del N-metil-D-aspartato y tienen una actividad analgésica a nivel central porque inhiben las vías de la nocicepción. De esta forma el uso de estos fármacos en la premedicación produce analgesia preoperatoria y ayuda a prevenir los problemas asociados a la intervención quirúrgica (Pascoe, 2000). Estudios en humanos han demostrado que el uso pre e intraquirúrgico de la ketamina disminuye la hiperalgesia de las heridas hasta 7 días después de la cirugía. El uso de la ketamina puede disminuir la intensidad del dolor en reposo e incluso en movimiento (Taddio et al., 1995; Stubhaug, 1997; Stubhaug et al., 1997). Diversos estudios que han combinado la ketamina con los opioides indican que hay una reducción de las necesidades de opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio. En gatos la anestesia con medetomidina-ketamina produce una mejor analgesia en el periodo postoperatorio tras una ovariohisterectomía que la anestesia con acepromacina- tiopental-halotano (Slingsby et al., 1998).

Mantenimiento

El mantenimiento anestésico se puede hacer con hipnóticos inyectables o inhalatorios. Ninguna de estas opciones produce una buena analgesia, de forma que debemos emplear además otros fármacos analgésicos asociados si la técnica quirúrgica va a ser dolorosa. Aunque la administración intraoperatoria de analgésicos no ha demostrado mejorar la analgesia de los fármacos administrados preoperatoriamente, se cree que sí influye en los estímulos nociceptivos producidos durante la cirugía. Muchas de las técnicas analgésicas disminuyen las dosis de los fármacos necesarios para mantener al animal anestesiado. Esto es beneficioso, ya que los agentes inhalatorios producen depresión cardiovascular y la posibilidad de disminuir estas dosis mejora la perfusión de los tejidos durante el periodo anestésico. También disminuyen el estrés asociado a la cirugía. Los agentes inhalatorios disminuyen la respuesta de estrés. Así, el empleo de técnicas de anestesia balanceada disminuye el estrés asociado a la cirugía y producen una buena recuperación del paciente tras el procedimiento. La forma más fácil de evitar los estímulos nociceptivos es el uso de

anestésicos locales que abolen la sensibilidad nerviosa de la zona de la cirugía. Normalmente se administran antes de la cirugía (Quandt y Rawlings, 1996; Pascoe, 1997). Cuando se inyectan estos fármacos en animales anestesiados debemos tener en cuenta que no se debe pinchar el nervio ni inyectar el fármaco directamente sobre él, ya que podemos producir un bloqueo con un daño permanente. Para evitarlo debemos emplear un equipo apropiado y conocer bien la técnica. Debemos tener en cuenta la duración del efecto porque si los animales se despiertan con un bloqueo nervioso pueden hacerse daño directamente en la zona de la incisión o bien pueden realizar movimientos que perjudicarían el resultado del procedimiento quirúrgico. El uso epidural de anestésicos locales está asociado a cuadros de hipotensión, ya que si se administran altas dosis podemos tener un bloqueo simpático torácico o lumbar, de ahí que debamos mantener una buena monitorización del paciente (Pascoe, 2000). La administración intraarticular de estos fármacos, consigue una buena analgesia postoperatoria (Sammarco et al., 1996).

El óxido nitroso es un buen agente analgésico y tiene unas propiedades muy similares al resto de agentes intraoperatorios. Se ha visto que su efecto viene dado por un incremento en los opioides o en las catecolaminas (Guo et al., 1999). Esto nos hace pensar que es menos beneficioso en presencia de opioides o α_2 -agonistas. Su efecto termina rápido tras el fin de su administración, con lo que no produce una buena cobertura analgésica postoperatoria (Pascoe et al., 2000).

Quizás la opción más eficaz para proporcionar analgesia intraoperatoria sea administrar los opioides en perfusión continua o en bolos intermitentes, ya que producen una excelente analgesia intraoperatoria, que puede alargarse hasta el periodo postoperatorio dependiendo de la duración del efecto del fármaco elegido. Producen una depresión respiratoria importante, lo que nos obliga a ventilar a los pacientes durante el procedimiento. Las perfusiones de opioides se pueden usar en gatos, aunque se ha visto que la sinergia con los agentes inhalatorios es menor que en perros (Ilkiw et al., 1997; Pascoe, 1997) y las dosis necesarias son menores (Pascoe, 2000). En gatos se pueden usar los opioides de acción relativamente corta, aunque como sus efectos desaparecen rápidamente en el periodo de recuperación los animales pueden excitarse. Se han usado fentanilo y alfentanilo en perfusión durante anestesia felina sin tener una excitación significativa durante la recuperación (Pascoe, 2000).

Los opioides también pueden emplearse vía epidural. Se realiza una vez que el animal ya está anestesiado y preparado para la cirugía. El uso normal de los opioides produce una buena analgesia intraoperatoria, aunque el principal uso de esta vía es para producir una buena cobertura postoperatoria. Morfina y buprenorfina tienen los efectos más duraderos, pudiendo llegar a las 12-24 horas (Pascoe, 2000).

La existencia de receptores opioides periféricos se ha demostrado recientemente. Se activan durante el periodo de inflamación, con lo que tienen una actividad importante, por ejemplo, en el caso de cirugía articular. Un factor que influencia su administración de forma significativa es la aplicación de un torniquete sobre la articulación durante la infiltración (Joshi et al., 1992). En un estudio clínico realizado en perros se vio que no había diferencia en el dolor postoperatorio entre la morfina y la bupivacaína administrada intraarticularmente (Sammarco et al., 1996). En otro estudio se vio que la morfina intraarticular era tan efectiva como la morfina epidural en la artrotomía de la rodilla (Day et al., 1995).

La ketamina se puede usar en perfusión continua intraoperatoria, aunque las dosis necesarias para producir analgesia sin incrementar los periodos de recuperación aún no se han estudiado ni en el perro ni en el gato (Pascoe, 2000).

Recuperación

Al final del procedimiento, la analgesia debe administrarse de forma que el pico de su efecto se produzca cuando el animal se despierte. El control del dolor a largo plazo es mejor si el animal no experimenta dolor en la recuperación. Esto está bien ilustrado en un trabajo realizado con buprenorfina como analgésico postoperatorio. Cuando el fármaco se administraba inmediatamente antes de que los animales se despertaran, no aparecía analgesia. Sabemos que la buprenorfina debe administrarse 20 ó 30 minutos antes de que queramos su pico de acción ya que se une de forma lenta a los receptores μ . Así, cuando se administraba 30 minutos antes de que el animal se despertara, sí aparecía analgesia (Waterman y Kalthum, 1992). Los fármacos con un efecto sedante importante tienden a aumentar los tiempos de recuperación. Esto es importante en algunos opioides que producen sedación y que tienen efecto antitusígeno, lo que hace que el animal tolere el tubo endotraqueal más tiempo del habitual. Una recuperación moderadamente lenta puede ser beneficiosa para el animal, ya que el retorno a la consciencia es mejor sin ansiedad, estrés, excitación y sin aparición del dolor severo. Durante la recuperación el animal debe observarse para saber cuál es el tratamiento adecuado para evitar la aparición de dolor. Este punto es una de las partes fundamentales del tratamiento del dolor postoperatorio, ya que la respuesta individual a estos fármacos en este periodo es muy variable (Pascoe, 2000). En un pequeño estudio realizado en humana en 15 pacientes sometidos a una craneotomía se vio que las dosis de morfina postquirúrgica variaban de 2 a 79 mg (Stoneham et al., 1996). Asumiendo que el daño quirúrgico de estos pacientes era similar, observamos que existe un rango muy variable de las necesidades de cada paciente. En humana los pacientes tienen la capacidad de elegir el dolor que pueden tolerar, de forma que su dosificación varía con cada individuo. Como nosotros no podemos dar esta elección a nuestros pacientes porque no nos podemos comunicar, tenemos la obligación de poner las dosis apropiadas en el momento necesario (Pascoe, 2000).

En la recuperación de los perros es común encontrarnos con cuadros de estrés, excitación y delirio. Es un fenómeno que no dura mucho, aunque a veces tenemos que sujetar a los animales e incluso calmarlos con algún fármaco. Uno de los factores que contribuye a este fenómeno es el dolor y, a veces, es difícil saber si éste existe o no. Si hemos empleado los analgésicos de una forma adecuada, es difícil que el animal tenga dolor, aunque hay veces en las que la dosis que hemos empleado es insuficiente, de forma que podemos administrar una nueva dosis intravenosa. En estos casos debemos elegir fármacos de inicio de acción rápido; normalmente se usan fentanilo o alfentanilo. En el caso que tras administrar dosis suficientes de analgesia continúe la excitación se debe administrar un tranquilizante, normalmente vía intravenosa y a bajas dosis. Una vez que el animal se ha calmado podemos hacer una manipulación de la zona de la incisión de forma que podremos evaluar si la terapia analgésica es la adecuada. Algunos animales no se calman así y se debe a una acción excitatoria de los opioides, de forma que para comprobarlo debemos hacer dos cosas: una inyectar una nueva dosis de opioide de acción corta y comprobar si la excitación empeora; esto se debe normalmente a que el comportamiento del animal obedece a una sensación dolorosa. Si el animal se relaja, se puede administrar un analgésico de larga duración, pero si se excita de nuevo debemos administrar un antagonista de los opioides. Una solución es el uso de los agonistas-antagonistas ya que revierten los efectos de los receptores μ y mantienen los efectos sobre los receptores K. La nalbufina y el butorfanol son una buena elección ya que revierten bien los efectos, tienen una buena cobertura analgésica y cierto grado de sedación. También podemos emplear un antagonista puro como la naloxona, pero debemos administrarla lentamente hasta que el animal se tranquilice (Pascoe, 2000).

Aunque lo dicho anteriormente se puede aplicar a los gatos, normalmente en esta especie la excitación asociada a los opioides aparece si empleamos altas dosis de estos fármacos. Sin embargo, hay algunos gatos que presentan estos problemas incluso con dosis bajas, de forma que deben tratarse de la forma anteriormente descrita. Muchas veces tras una cirugía muy invasiva la analgesia producida por los opioides no es suficiente y se traduce en un comportamiento autodestructivo (Pascoe, 2000).

Farmacología de los fármacos analgésicos

Tras conocer las vías de transmisión del dolor, los mediadores que lo transmiten y las alteraciones que produce en los animales, es fácil entender la importancia que tiene su tratamiento. En sentido estricto, los analgésicos son fármacos que inhiben el dolor, aunque ésta es una definición simplista ya que muchos analgésicos son hipoalgésicos, es decir, reducen el dolor sin llegar a eliminarlo, aunque normalmente tienen una acción dosis dependiente. Incluso algunos fármacos pueden ser más hiperalgésicos que analgésicos (Nolan, 2000).

Los fármacos analgésicos se dividen normalmente en 5 grupos (Nolan, 2000):

- Opiáceos y opioides
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Anestésicos locales
- Agonistas α_2 adrenérgicos
- Otros fármacos analgésicos

Opiáceos y opioides

Los analgésicos opiáceos se han empleado para paliar el dolor desde hace más de 2000 años e incluso hoy en día son el grupo farmacológico más importante en el tratamiento del mismo (Nolan, 2000).

Se suelen utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioides*. Sin embargo, en sentido estricto “opiáceo” se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que “opioides” abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por la naloxona, el fármaco antagonista (Florez, 1997).

A los opioides también se les denomina *analgésicos narcóticos* ya que por sus características pueden inducir narcosis, un estado de somnolencia, tanto en humanos como en animales. Los opioides se han usado en medicina veterinaria por muchos motivos y con el creciente reconocimiento en los últimos años de los efectos adversos del dolor sobre los animales, se ha incrementado más aún su uso en la actividad clínica (Nolan, 2000).

La identificación de los receptores de los opioides en el tejido cerebral de los mamíferos en los años setenta fue el principio del conocimiento de cómo se producían sus efectos (Goldstein et al., 1971; Pert y Snyder, 1973). Los opioides actúan sobre tres receptores diferentes: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ) (tabla 4)

Tabla 4: Afinidad de los opioides por los diferentes receptores (modificado de Florez, 1997)

| Fármaco | μ | δ | κ |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Morfina | 1,8 | 90 | 317 |
| Levorfanol | 0,6 | 5,6 | 9,6 |
| Codeína | 2700,0 | >10000 | - |
| Metadona | 4,2 | 15 | 1628 |
| Fentanilo | 7,0 | 151 | 470 |
| Petidina | 385,0 | 4345 | 5140 |
| Pentazocina | 7,0 | 106 | 22,2 |
| Buprenorfina | 0,6 | 1,3 | 2 |
| Naloxona | 1,8 | 27 | 17,2 |

Estos receptores se han reclasificado como OP_3 (μ), OP_2 (κ), OP_1 (δ), según el orden en el que se han clonado. El receptor sigma (σ), originariamente identificado como un receptor opioide, actualmente no se considera como tal, sino que más bien guarda relación con la acción de ciertos alucinógenos que, como la fenciclidina y la ketamina, podrían actuar sobre sitios reguladores del receptor del NMDA-glutamato (Florez, 1997). La existencia del receptor épsilon (ξ), lugar de unión de las β endorfinas endógenas, no ha sido aceptada todavía y, en cualquier caso, parece irrelevante (Nolan, 2000). Estudios farmacológicos han mostrado la existencia de subtipos dentro de los receptores μ (μ_1 y μ_2), κ , (κ_1 , κ_2 , κ_3), y δ (δ_1 y δ_2), aunque hasta la fecha no se han demostrado con estudios de clonación (Nolan, 2000).

Cada receptor tiene una distribución diferente en el sistema nervioso central. La distribución de los receptores opiáceos se ha descrito en numerosas especies animales (Atweh y Kuhar, 1977a; Atweh y Kuhar, 1977b; Atweh y Kuhar, 1977c; Wamsley et al., 1982). En todas las especies estudiadas se han encontrado grandes concentraciones de receptores en diversas áreas del sistema nervioso central asociadas con el procesamiento de la información nociceptiva. También se han hallado en tejidos periféricos, como en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, y aunque sabemos que existen similitudes entre especies, no podemos asegurar que un cierto subtipo tenga exactamente la misma actividad en todas (Combie et al., 1981; Nolan et al., 1994).

Recientemente se ha clonado un receptor distinto de los otros tres (llamado *huérfano*), también asociado a proteínas G, que presenta un 50-60% de homología. Ha sido denominado ORL1 (opioid receptor-like protein) (Meunier et al., 1995; Florez, 1997).

Diversos péptidos endógenos, relacionados estructuralmente, activan los receptores opioides. Se han clonado los genes que codifican tres familias de péptidos opiáceos, conocidas como proencefalinas, prodinorfinas y pro-opiomelanocortinas (Nolan, 2000).

Se ha demostrado la existencia de opioides endógenos como las metencefalinas, dinorfinas, β endorfinas, y otros en áreas del sistema nervioso central relacionadas con el

procesamiento de la información nociceptiva, actuando éstos sobre uno de los receptores opioides existentes (Nolan, 2000).

Se está estudiando la relación del ORL1 y la de otros neuropéptidos con los procesos del dolor. Se sabe que neuropéptidos como las metencefalinas pueden regular, de una forma positiva o negativa, la liberación de otros neuropéptidos que transmiten información nociva de la periferia a la médula espinal. Estos péptidos se asocian en el cerebro con otras funciones, como la de aprender y memorizar (Nolan, 2000).

Los tres tipos principales de receptores opioides actúan mediante un sistema efector para provocar un efecto celular. Los receptores se unen vía guanina trifosfato (GTP) ligando proteínas a la adenilato ciclasa y alterando su actividad. Generalmente producen inhibición de la enzima. La activación de los receptores sólo produce una inhibición dosis dependiente de los canales del calcio, vía proteína G. Los opioides pueden producir hiperpolarización de la membrana por un incremento en la conductibilidad del potasio, efecto mediado por la proteína G, y es evidente que movilizan el calcio al espacio intracelular como consecuencia de una activación de la fosfolipasa C (Nolan, 2000).

Los fármacos opioides pueden clasificarse según su afinidad por los receptores, pudiendo activar uno, dos o los tres. Las diferencias de esta afinidad son las que confieren unas características específicas a cada fármaco y pueden ayudar a la hora de conocer sus características farmacológicas en una especie animal determinada. La activación de un subtipo determinado provoca un perfil farmacológico particular. Por ejemplo, la activación de los receptores μ en humana produce euforia, mientras que los receptores K originan disforia (Garner et al., 1997).

Tabla 5: Acciones de los opioides y receptores implicados

| Acción | Receptores | Localización |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Inhibición del dolor | μ, δ, K | Asta ventral de la médula espinal y centros supraespinales |
| Depresión respiratoria | μ, δ | Tronco cerebral: centro respiratorio |
| Farmacodependencia | $\mu > K$ | SNC: sistemas gratificantes |
| Euforia y sedación | μ | SNC |
| Disforia y Psicotomimesis | K | SNC |
| Miosis | μ, K | SNC |
| Rigidez muscular | μ | SNC: núcleos basales |
| Dependencia física | $\mu > K; \delta?$ | SNC y SNA |
| Tolerancia | μ, K, δ | |
| Motilidad gastrointestinal | $\mu, \delta?$ | SNE y centros espinales |
| Motilidad vesical | μ | SNA y centros espinales |
| Diuresis | μ | Hipotálamo/hipófisis |
| Inhibición | K | ¿riñón? |
| Estimulación | | |
| Bradycardia | $\mu > \delta = K$ | Tronco cerebral |
| Hipotensión | $\delta = K > \mu$ | SNA y tronco cerebral |
| Acciones endocrinológicas | | |
| Liberación de prolactina | μ | |
| Liberación de GH | $\delta > \mu$ | |
| Liberación de ACTH | μ, K | Hipotálamo/hipófisis |
| Inhibición de ADH | K | |
| Inhibición de LH | μ, δ | |

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central.

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides se hallan resumidas en la tabla 5. Cuando dos fármacos activan varias vías neuronales por mecanismos de receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica, nos encontramos ante el denominado *dualismo farmacológico*. Esto parece ocurrir en el caso de los opioides. En efecto, opioides diferentes pueden producir analgesia, pero por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. Si la morfina activa un tipo de receptor (por ejemplo, el μ) para producir analgesia, se dice que es un agonista opioide; puede ocurrir que otro opioide active un receptor diferente (por ejemplo, K) mediante el cual también produzca analgesia, pero en cambio se comporte como antagonista competitivo del receptor μ . En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo, producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista μ interferirá en la

acción analgésica de éste y el resultado analgésico neto dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores. Por tanto, es un analgésico que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. Según Florez (1997) y en función de estas posibilidades, los fármacos opiáceos se dividen en:

Agonistas puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores μ mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo la morfina, petidina, metadona, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo.

Agonistas-antagonistas mixtos: en sentido estricto son los opioides capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el K. Sobre el K se comportan como agonistas, mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por activación de μ como de K, estos fármacos serán analgésicos; en función de su actividad intrínseca sobre receptores μ , también deprimirán la respiración. Pero en presencia de un agonista puro (μ), se comportarán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ . El primer fármaco representativo de este grupo fue la nalorfina, que durante muchos años sirvió como antagonista en casos de sobredosificación de opiáceos. Otros analgésicos de este grupo son la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

Agonistas parciales: son los opiáceos que actúan sobre los receptores μ con una actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que, en presencia de un agonista puro puedan comportarse también como antagonistas. Esto ha añadido cierta confusión, de manera que algunos autores engloban a los agonistas parciales en el grupo de los agonistas-antagonistas mixtos. El fármaco más característico es la buprenorfina.

Antagonistas puros: son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opioides, si bien es mayor por μ que por K y δ . Los antagonistas selectivos apenas tienen aplicación clínica debido a diversos inconvenientes.

Tabla 6: Tipos de opiáceos y su selectividad frente a los diferentes receptores (modificado de Nolan, 2000).

| FÁRMACO | TIPO | RECEPTORES | | |
|------------------------|----------------------|------------|-----|----------|
| | | μ | K | δ |
| Morfina | Agonista puro | +++ | +/- | +/- |
| Petidina | Agonista puro | ++ | +/- | - |
| Fentanilo | Agonista puro | +++ | - | - |
| Alfentanilo | Agonista puro | +++ | - | - |
| Remifentanilo * | Agonista puro | +++ | - | - |
| Etorfina | Agonista puro | +++ | ++ | ++ |
| Buprenorfina | Agonista parcial | +++ | ++ | +/- |
| Butorfanol | Agonista antagonista | ++ | ++ | - |
| Naloxona | Antagonista puro | +++ | + | + |

*. Egan et al., 1993).

Acciones de los opioides

Efectos sobre el sistema nervioso central

Analgesia

Los opioides producen analgesia por su unión a cada uno de los receptores μ , K ó δ localizados en el sistema nervioso central, tanto a nivel espinal como supraespinal. Últimamente también se cree que la analgesia opioide se produce por la activación de los receptores localizados periféricamente en los tejidos inflamados (Stein, 1993). Todos los fármacos agonistas de los receptores μ son analgésicos. El grado de analgesia que van a producir depende de si es agonista puro o agonista parcial, de la dosis administrada y de la farmacocinética en cada especie. Es erróneo equiparar las dosis analgésicas de los fármacos a los animales sin conocer las diferencias farmacocinéticas de los mismos en cada especie. La mayoría de los opioides utilizados en veterinaria pertenecen a los agonistas de los receptores μ , morfina, petidina, fentanilo, alfentanilo, oximorfona, metadona, buprenorfina (agonista parcial) y butorfanol (agonista parcial con una actividad significativa en el receptor K). Los opioides con actividad parcial en K no se emplean en humana por la disforia que producen. Recientemente hay un interés creciente en el uso de los agonistas δ /agonistas parciales porque tienen menos efectos secundarios que los agonistas μ . Los opioides reducen la sensación de dolor y en humana también el estrés asociado al mismo. Ya sabemos que tienen un efecto preventivo cuando se usan antes de terminar con el daño tisular (Nolan, 2000).

Se ha demostrado con estudios en animales que la inyección local de opiáceos en las zonas dañadas produce analgesia. Esto indica que los receptores opiáceos están involucrados en la mediación de los efectos analgésicos en los tejidos periféricos. Se

encuentran en las terminaciones nerviosas y en las células de la inflamación. Los efectos opioides periféricos no aparecen en los tejidos normales, pero se han visto momentos después de comenzar la inflamación. Estudios clínicos en humana han demostrado la eficacia de una inyección intraarticular de morfina previa a una cirugía ortopédica. Se aconseja el uso de una dosis baja de morfina (0,5-6 mg en total), ya que tiene una actividad similar a los anestésicos locales (más de 48 horas) (Joshi et al., 1993a; Heine et al., 1994) y sin observar efectos secundarios. En veterinaria hay pocos estudios del uso local de los opiáceos, aunque se cree que pueden ser útiles en la cirugía ortopédica, sobre todo asociados con anestésicos locales (Nolan, 2000).

Sedación

Dependiendo de la dosis, del opioide empleado, y de la especie en que se usa, estos fármacos pueden provocar depresión o excitación del sistema nervioso central. En perros el efecto principal es de sedación, mientras que en el gato a veces se observa excitación o ansiedad, convulsiones y manías, especialmente si se administran vía intravenosa (McKelvey y Hollingshead, 1994) y en ausencia de sedantes/tranquilizantes.

Alteraciones del humor

Los opioides que activan el receptor μ en humana normalmente producen euforia, aunque también se han descrito alteraciones del humor desagradables (Walker y Zacny, 1999). Parece tener una actividad reforzadora del comportamiento en animales, mientras que los receptores K están asociados a disforia en humana, aunque en estudios realizados en animales de laboratorio indican que el uso de agonistas K es altamente aversivo (Pfeiffer et al., 1990; Simonin et al., 1998). En el perro, el butorfanol empleado solo provoca una respuesta de estrés asociada a la disfasia (Fox et al., 1998).

Actividad locomotora

Los opioides producen una disminución de la actividad motora espontánea en algunas especies, como el hombre y el perro, dependiendo del fármaco y de la dosis; también se ha observado en gatos cuando se usan dosis clínicas. Se ha registrado una gran excitación en estas especies tras la administración de dosis altas (100 veces la dosis clínica) (Nolan, 2000). Los caballos muestran un aumento de la actividad locomotora tras la aplicación de estos fármacos, así como apetito compulsivo y agitación (Combie et al., 1981, Nolan et al., 1994). Muchos de estos efectos desaparecen cuando se combinan con tranquilizantes o sedantes (Nolan y Hall, 1984).

Tolerancia y dependencia

La tolerancia puede definirse como la disminución de la efectividad de un fármaco tras su administración repetida. Es un fenómeno complejo que tiene importantes repercusiones

en la clínica cuando es necesario administrar un fármaco durante mucho tiempo. Aunque esto es frecuente en humana, es raro que los opioides se usen durante el tiempo suficiente en los animales para que se produzca. La dependencia física es la necesidad de la administración continua de un fármaco después de su administración para impedir que aparezca el síndrome de abstinencia. Tampoco se ha descrito en la clínica veterinaria debido a la corta duración de los tratamientos (Nolan, 2000).

Efectos cardiovasculares

Los efectos sobre el sistema cardiovascular varían con la especie, el fármaco empleado, la vía de administración y la preparación. La morfina y sus derivados pueden causar bradicardia e hipotensión, aunque ésta sea de grado medio (Martin, 1983). Estos efectos están relacionados con la unión a los receptores que se encuentran en el tronco encefálico, lo que provoca una inhibición del tono simpático a nivel cardíaco. La bradicardia asociada a la administración intravenosa de fármacos como el fentanilo y el alfentanilo puede ser severa, aunque podemos inhibirla o atenuarla con la asociación de un antimuscarínico, como la atropina (Nolan y Reid, 1991). La petidina causa hipotensión en su administración intravenosa, probablemente por la liberación de histamina que puede producir. Cuando administramos la morfina intravenosa también podemos encontrarnos alguna vez con hipotensión por la liberación de histamina. La cantidad de histamina liberada depende de la dosis total y del tiempo de inyección. Así, inyecciones lentas normalmente son muy seguras. En caballos se han usado dosis bajas de morfina durante la anestesia con halotano sin observarse alteraciones cardiovasculares (Nolan et al., 1991). Muchos opioides tienen un pequeño efecto sobre la contractilidad cardíaca. La petidina usada a dosis clínicas en perros (3-5 mg/kg) provoca una disminución de la contractilidad que puede llegar a ser significativa a dosis más altas (Freye, 1974).

Efectos respiratorios

Los opioides producen depresión respiratoria al disminuir la respuesta del centro respiratorio al dióxido de carbono (Florez et al., 1968). Estos fármacos pueden alterar la frecuencia respiratoria y el volumen minuto. La frecuencia respiratoria (FR) no es indicativa de una depresión producida por opioides, ya que podemos encontrarnos frecuencias respiratorias normales con niveles alterados de CO₂ en sangre. En general, la FR disminuye, aunque el volumen tidal no se ve afectado. En perros se ha visto la aparición de jadeo tras la administración de altas dosis. La depresión respiratoria que producen a dosis clínicas no suele ser un problema. Los fármacos más potentes, como el fentanilo y el alfentanilo que se usan intraquirúrgicamente, tienen una actividad analgésica muy potente y una gran depresión respiratoria, por lo que vamos a necesitar ventilar al animal (Nolan y Reid, 1991).

Algunos opioides, como la codeína y la morfina, tienen una actividad antitusígena bien conocida. Los fármacos que activan los receptores μ y K son agentes antitusígenos efectivos, mientras que los que activan los receptores δ juegan un papel menos importante a este nivel (Bolser, 1996). Existe una relación pobre entre la actividad analgésica y antitusígena. Así, la codeína tiene una buena acción antitusígena a dosis subanalgésicas. El butorfanol también se puede emplear en perros como agente antitusígeno (Nolan, 2000).

Otros efectos

Los opioides reducen la capacidad propulsiva del tracto digestivo (Kromer, 1988). La musculatura lisa y la tonicidad de los esfínteres tienden a incrementarse, pero el peristaltismo disminuye. La morfina induce el vómito por activación de los quimiorreceptores situados en la zona gatillo, pero parece ser el único opioide que es emético en perros y gatos. Otros fármacos provocan el vómito en humanos, asociado o no a náuseas. El butorfanol ha demostrado tener una actividad antiemética en perros y humana (Moore et al., 1994). La petidina tiene una acción espasmolítica por su actividad anticolinérgica (Hustveit y Serekleiv, 1993).

Los opioides administrados antes de la cirugía reducen la dosis de agentes anestésicos necesaria para mantener el plano quirúrgico tanto en gatos y en perros (Michelsen et al., 1996; Ilkiw et al., 1997) como en otras especies (Steffey et al., 1994; Concannon et al., 1995). Por el contrario, en caballos se ha visto que el uso pre o intraquirúrgico de los opiáceos no disminuye las dosis necesarias de anestésicos para mantener la anestesia (Matthews y Lindsay, 1990).

Los opioides endógenos, las catecolaminas y los glucocorticoides son importantes en los mecanismos neuroquímicos del estrés. Durante muchos años se ha demostrado que el estrés produce analgesia tanto en animales de laboratorio como en pacientes clínicos. El sistema endógeno opioide está representado en regiones centrales y periféricas involucradas en la respuesta del estrés: el hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas adrenales. Así, cuando un animal se encuentra ante una situación estresante, se liberan los opioides endógenos ayudando en la capacidad de respuesta. Tanto los fármacos opioides como los péptidos opioides pueden alterar la producción de esteroides adrenales en animales (Kapas et al., 1995).

Fármacos

Morfina

Es un opiáceo agonista puro que se emplea en el perro y en el gato (Brander, 1982; Booth, 1988b; Waterman, 1988).

Todavía es el analgésico de elección en la mayoría de las ocasiones para tratar el dolor severo en el perro y en el gato. Además, sirve de patrón para estudiar otros fármacos analgésicos. Es un agonista puro, un potente analgésico y un buen sedante. Puede provocar náuseas y vómitos, especialmente cuando se emplea en la preanestesia. Se absorbe completamente cuando se aplica vía intramuscular (Nolan, 2000). Tiene una baja biodisponibilidad cuando se administra vía oral o rectal (Barnhart et al., 2000). Después de su administración la aparición de su efecto no es rápida, y la duración de su acción es más larga de lo que sugiere su vida media plasmática. La morfina se metaboliza por conjugación, por lo que la vida media en el gato es mayor que en el perro (3 horas frente a 60 minutos) (Waterman-Pearson, 1999).

Petidina

Es un opiáceo agonista puro de uso común en el perro y el gato (Brander, 1982; Booth, 1988b; Waterman, 1988). Es menos potente que la morfina, aproximadamente la décima parte. Tiene excelentes propiedades sedantes y espasmolíticas lo que hace que sea muy útil para el tratamiento del dolor visceral. Su inicio de acción es rápido y predecible. Tiene una duración de la acción relativamente corta, no origina náuseas ni vómitos. Provoca liberación de histamina cuando se administra vía intravenosa produciendo hipotensión severa (Waterman-Pearson, 1999).

Fentanilo

Es un opioide agonista puro, unas 80-100 veces más potente que la morfina. Se usa normalmente en bolos, en inyecciones intermitentes o en perfusión continua. Es un agonista μ y su uso principal es intraoperatorio por su rápido inicio de acción, corta duración de la misma y elevada potencia. Tiene un volumen de distribución y un aclaramiento alto en los perros pero un tiempo de vida media relativamente largo. La vida media es reflejo de la pobre distribución compartimental, de la que se libera lentamente. Tiene una gran liposolubilidad por lo que se distribuye por todo el cuerpo, lo que limita el tiempo de infusión. Así, aumenta la acumulación del fármaco tras largos periodos de infusión (más de 2 horas). Tiene un cese rápido de su acción, y el pico máximo es evidente a los 3-5 minutos de su administración intravenosa (Waterman et al., 1990; Nolan y Reid, 1991). La duración del efecto analgésico es corta, entre 5 y 20 minutos dependiendo de la dosis. Produce una depresión respiratoria muy marcada, lo que limita su uso en animales anestesiados si no se emplea

ventilación mecánica (Davis y Donnelly, 1968; Waterman, 1988). Puede provocar bradicardia a altas dosis, lo que puede evitarse con el uso de un antimuscarínico. En humana aparece rigidez muscular tras administrar altas dosis (Benthuyzen y Stanley, 1985), aunque en animales no se ha observado este efecto, probablemente por el uso de dosis menores (Nolan, 2000).

Se ha utilizado en forma de parches cutáneos en perros y gatos, que alcanzan niveles plasmáticos dentro de los rangos analgésicos reconocidos en humana después de 24 h (Kyles et al., 1996).

Remifentanilo

Es un agonista de los receptores μ que recientemente ha comenzado a usarse en humana. Está estructuralmente relacionado con el fentanilo y se ha desarrollado para emplearse en perfusión durante la anestesia. Se metaboliza por las esterasas plasmáticas y tisulares lo que le confiere una desactivación muy rápida. Estudios farmacocinéticos en perros indican que tiene un aclaramiento muy rápido, un volumen de distribución pequeño y su metabolización en el hígado es muy escasa (Chism y Rickert, 1996). Por todo esto es un fármaco con un gran potencial durante la cirugía como parte de una anestesia balanceada (Nolan, 2000).

Pentazocina

Es un analgésico narcótico agonista parcial μ y agonista de K (Waterman-Pearson, 1999). Tiene la ventaja de no necesitar receta de estupefacientes para su obtención y por lo tanto el disponer de ellos para el clínico es más sencillo (Cooper, 1977). Requiere 15-20 minutos en el perro para hacer efecto y 1 hora en el gato y su efecto se prolonga por espacio de 2-3 horas tras su administración intramuscular (Davis y Donnelly, 1968; Jenkins, 1987; Waterman, 1988).

Buprenorfina

Es un analgésico opiáceo agonista parcial μ , con la particularidad de tener una alta afinidad por este receptor. También tiene acciones antagonistas. Así, mientras que dosis bajas son analgésicas, dosis mayores pueden ser menos efectivas (Waterman-Pearson, 1999). La asociación del fármaco al receptor es lenta, por lo que tiene un inicio de acción lento (30-60 minutos). En perros tiene una vida media muy larga (42 horas), un gran volumen de distribución y un aclaramiento corporal relativamente rápido (Garrett y Chandran, 1990). Su lenta vida media es consecuencia del retorno del fármaco del compartimento de los tejidos, aunque no se refleje en una larga duración de su efecto (4-8 horas) (Nolan, 2000). Estas propiedades farmacológicas tienen importantes implicaciones clínicas. Primero, la dosis debe elegirse cuidadosamente y, segundo, la lentitud en el inicio de la acción implica que hay que administrarla al menos 45 minutos antes de provocar los estímulos dolorosos. Además, ya que la buprenorfina se une fuertemente al receptor μ , es muy difícil de desplazar, por lo que si no es efectiva o el grado de analgesia no es suficiente no pueden

emplearse otros fármacos analgésicos más potentes y tampoco podemos revertir sus efectos con los antagonistas convencionales (Waterman-Pearson, 1999).

Butorfanol

Es un agonista parcial con actividad en los receptores μ y K. Al igual que la buprenorfina tiene un efecto techo (Waterman-Pearson, 1999). En humana su uso se ve relegado por los cambios de humor que produce. En perros se absorbe rápida y completamente tras su inyección intramuscular y tiene un pico de acción a los 30-45 minutos (Pfeffer et al., 1980). Es lipofílico y se distribuye por todo el organismo, sobre todo en perros y vacas. El aclaramiento corporal es alto en humanos, perros y vacas, pero relativamente lento en los caballos. La vida media es corta en perros, vacas y caballos (1-2 horas). La duración de la analgesia puede ser de corta a moderada cuando hablamos del tratamiento del dolor postoperatorio en perros y gatos (1-2,5 horas) y su intensidad puede ser variable dependiendo si tratamos animales con dolor medio o moderado. Su efectividad como sedante o antitusígeno parece ser mayor que su capacidad analgésica (Sawyer et al., 1991, Waterman-Pearson, 1999).

Naloxona

Es un opioide antagonista que se usa clínicamente para revertir los efectos de los agonistas puros y parciales. Tiene un efecto corto (30-60 minutos), por lo que si se usa para revertir dosis tóxicas de los opioides el clínico debe estar preparado para repetir su dosis en intervalos frecuentes (Nolan, 2000).

Tabla 7: Dosificación de los opioides más utilizados en perros (modificado de Dobromylskyj et al., 2000b; *Nolan, 2000).

| Fármaco | Nombre comercial | Dosis | Vía | Inicio de acción * | Duración efecto* |
|---------------------|-------------------------|-------------------|------------|---------------------------|-------------------------|
| Morfina | Cloruro mórfico | 0,1-1 mg/kg | IM, SC | 30 minutos | 4-6 horas |
| Petidina | Dolantina | 3,5-10 mg/kg | IM | 10 minutos | 1-2 horas |
| Fentanilo | Fentanest | 1-5 μ g/kg | IV | 2-5 minutos | 5-20 minutos |
| | | 3-10 μ g/kg/h | IV | infusión | infusión |
| Butorfanol | Torbugésic | 0,2-0,6 mg/kg | IM,IV,SC | 30-45 minutos | 1-2,5 horas |
| Buprenorfina | Buprex | 5-20 μ g/kg | IM, IV, SC | 30-60 minutos | 4-8 horas |
| Naloxona | Naloxone | 0,04-1 mg/kg | IV,IM,SC | 1-3 minutos | 30-60 minutos |

Antiinflamatorios no esteroideos –AINEs-

Propiedades farmacológicas

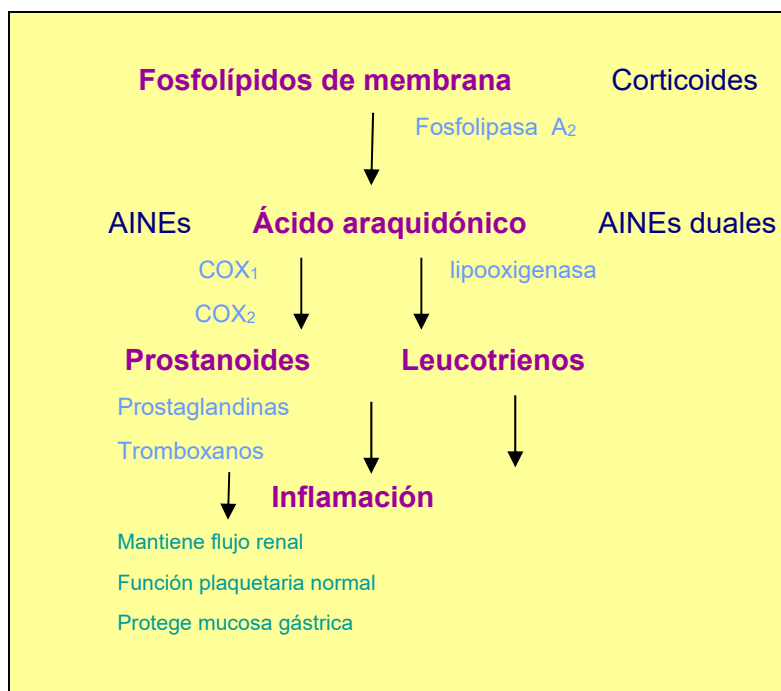
Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de ácidos orgánicos débiles, ácidos carboxílicos (ácido acetil salicílico, carprofeno, flunixin meglumine) y ácidos enólicos (fenilbutazona, meloxicam) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (Nolan, 2000).

Son sustancias que se llevan empleando en veterinaria desde hace muchos años para el tratamiento de la fiebre, la inflamación y el dolor. Se consideraban analgésicos poco potentes, pero el desarrollo en los últimos años de diversos fármacos ha cambiado este criterio, ya que en algunas circunstancias, los nuevos AINEs son tanto o más potentes que algunos narcóticos (Taylor, 1999).

Mecanismo de acción

Los AINEs actúan bloqueando la ciclooxigenasa (COX) (Vane, 1971), la enzima responsable de la conversión del ácido araquidónico a eicosanoides (prostanoides, prostaciclina, prostaglandina E₂ y tromboxanos). Una segunda enzima, la 5-lipooxigenasa cataliza la producción de otros eicosanoides, los leucotrienos, responsables de algunos procesos de la inflamación. Algunos AINEs también bloquean esta enzima (Taylor, 1999).

Figura 4: Mecanismo de acción de los AINEs (modificado de Taylor, 1999).



Papel de la ciclooxigenasa en la homeostasis

Las prostaglandinas y los tromboxanos son responsables de diversos mecanismos homeostáticos y protectores en todo el organismo, como el cuidado de la mucosa gástrica, el mantenimiento de un flujo renal normal y de la función de las plaquetas. Los efectos secundarios de los AINEs aparecen al alterarse alguno de estos mecanismos (Taylor, 1999).

En el estómago, los prostanoides controlan la producción de mucosidad e incrementan la producción de bicarbonato, mecanismos imprescindibles para evitar la erosión de la mucosa gástrica (Wilson, 1991). A nivel renal, el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo lo mantiene estable independientemente de las variaciones de presión arterial sistémica. Esta autorregulación está mediada por diversos mecanismos, dentro de los cuales los prostanoides tienen una función importante (Toto, 1991; Wilson, 1991). Por otra parte, su papel en el control de la función plaquetaria es complejo. Depende un equilibrio entre los efectos de los tromboxanos y las prostaciclina. La agregación plaquetaria depende de los tromboxanos producidos por las COX situadas en las plaquetas, de forma que la inhibición de las COX también puede alterar esta función (Taylor, 1999).

Papel de la ciclooxigenasa en la inflamación

Los productos de la actividad de las COX son los responsables de la mayoría de las características de la inflamación. Durante los procesos inflamatorios se producen gran cantidad de eicosanoides, especialmente prostaglandinas E₂, responsables del eritema y la vasodilatación que aparecen en el foco de inflamación (Solomon et al., 1968). El edema aparece por acción de las bradiquininas que aumentan la permeabilidad por un aumento del flujo sanguíneo de los tejidos e incrementando así la extravasación de líquido (Williams y Peck, 1977). Las prostaglandinas E₂ actúan sinérgicamente con otros productos de la inflamación para provocar dolor, sensibilizando las terminaciones nerviosas a la acción de las bradiquininas e histamina (Ferreira, 1972). Las PGE₂ también producen pirexia, estimulada por la interleukina₁ que aumenta en presencia de infecciones virales y bacterianas. De esta manera las PGE₂ intervienen en la producción de fiebre durante infecciones sistémicas (Saxena et al., 1979).

Analgesia

La acción analgésica de los AINEs se debe a la disminución de la producción de prostaglandinas y a otros mecanismos, como la inhibición de otras enzimas (lipoxigenasa) y la interrupción de la señal de la proteína G reactiva, y a una acción central (Cashman, 1996; Robert et al., 1992). La actividad central deriva de una inhibición de las COX a nivel cerebral (Cashman, 1996).

Ciclooxigenasa-1 (COX₁) y ciclooxigenasa-2 (COX₂)

Se han descubierto dos isoenzimas de la ciclooxigenasa llamadas COX₁, responsable de la producción de prostaglandinas y tromboxanos homeostáticos, y COX₂, que se genera en grandes cantidades como respuesta a diversos estímulos (como una infección bacteriana). Se piensa que los productos de COX₂ son responsables de la inflamación (Taylor, 1999). Las dos enzimas se codifican en genes diferentes y aunque son muy similares tienen diferencias estructurales, lo que hace que diversos fármacos sean más o menos selectivos sobre cada una de ellas (Xie et al., 1991). Los AINEs se expresan según la actividad COX₂/COX₁. Un valor alto indica una mayor actividad COX₁ (Mitchell et al., 1993).

Tabla 8: Relación de la actividad inhibitoria COX₂/COX₁ (modificado de Florez, 1997).

| Fármaco | Relación COX₂-COX₁ |
|--------------------|---|
| Meloxicam | 0,8 |
| Etodolaco | 0,8 |
| Carprofeno | 1,0 |
| Paracetamol | 7,4 |
| Ibuprofeno | 15,0 |
| Piroxicam | 33-250 |
| Aspirina | 166,0 |

Los AINEs originan sus efectos terapéuticos inhibiendo la COX₂, mientras que la aparición de los efectos secundarios asociados se produce por la inhibición de la COX₁. Recientemente se ha visto que esta distinción entre los dos no está tan clara como parecía (Wallace, 1999). Mientras que fármacos altamente selectivos por COX₂ son gastroprotectores y no inducen úlceras gástricas, la COX₂ que aparece en bajas cantidades en la mucosa gástrica tiene un papel importante a la hora de favorecer la cicatrización de las úlceras. Como consecuencia, cuando existe úlcera de estómago, los inhibidores de las COX₂ pueden retrasar su curación. Si además COX₁ contribuye a la inflamación y los inhibidores selectivos de COX₂ pueden no ser efectivos como inhibidores mixtos en sus acciones antiinflamatorias. Ambas, COX₁ y COX₂ están expresadas en el sistema nervioso central, encontrándose diferencias entre las especies. Se requieren más estudios para dilucidar el papel de estas dos enzimas en la función del sistema nervioso central (Nolan, 2000).

Recientemente se ha identificado la COX₃, aunque parece ser uno de los mecanismos de acción del acetaminofeno y no tiene la relevancia de otros AINEs (Chandrasekharan et al., 2002).

Toxicidad y efectos secundarios

Efectos gastrointestinales

El efecto secundario más común de la utilización de AINEs es la irritación gastrointestinal, con formación de úlceras y en ocasiones una enteropatía perdedora de proteínas. Estos problemas aparecen como resultado de la inhibición de COX₁, que es la responsable de la formación de la PGE₂. Esta prostaglandina está directamente relacionada con el mantenimiento del riego sanguíneo de la mucosa gástrica y la producción de glicoproteínas macromoleculares del moco gástrico que protegen la mucosa. Hay AINEs (como el ácido acetil salicílico) que pueden dañar directamente la mucosa del estómago. No todos los AINEs tienen las mismas características ulcerogénicas. No es posible extrapolar la toxicidad de los fármacos a las diferentes especies ya que hay diferencias en la metabolización, cinética y toxicidad (Nolan, 2000). Un estudio realizado en perros comparaba las dosis terapéuticas de meloxicam, carprofeno y ketoprofeno durante 7 días y no se hallaron diferencias significativas entre ellos (Forsyth et al., 1998). Los fármacos más eficaces y potentes respecto a COX₁ tienen una mayor capacidad ulcerogénica (Nolan, 2000).

El desarrollo de fármacos selectivos de COX₂ representa un avance importante en la producción de antiinflamatorios sin efectos a nivel gástrico (Cryer, 1999). Trabajos *in vitro* realizados en intestino de caballo muestran que los AINEs pueden tener una acción inhibitoria sobre la musculatura lisa intestinal. En humana se han empleado fármacos que asocian un AINE con misoprostol, un derivado estable de PGE₁, de forma que reducen la toxicidad gástrica. El uso de misoprostol en perros también disminuye significativamente la capacidad del flunixin meglumine y el ácido acetil salicílico de producir úlceras gástricas (Nolan, 2000).

Efectos renales

La nefrotoxicidad es importante cuando tratamos animales con un flujo sanguíneo renal disminuido, lo que ocurre con mucha frecuencia en animales anestesiados o hipovolémicos (Elwood et al., 1992). Cuando disminuye el riego renal se libera PGE₂ (en la médula renal) y PGE₁ (en los glomérulos) a los vasos sanguíneos renales, produciendo una vasodilatación, que mantiene el riego a este nivel. Esta respuesta renal es una defensa importante ante una caída de la presión arterial. Pero si la liberación de prostaglandinas decrece por la administración de AINEs, el riñón no puede mantener su flujo sanguíneo, pudiendo encontrarnos en estos casos con una marcada nefrotoxicidad. No está claro que sea sólo la COX₁ la que tiene esta acción, ya que hay trabajos que indican que la COX₂ también puede intervenir. Durante la anestesia, el mantenimiento del riego renal usando fármacos que depriman mínimamente el sistema cardiovascular y con una buena fluidoterapia reduce los riesgos de que los AINEs induzcan nefrotoxicidad. No debemos asociar los AINEs a otros

fármacos potencialmente nefrotóxicos y debemos tener un cuidado muy especial cuando vayamos a emplearlos en animales con una enfermedad renal. El carprofeno es una excepción entre los demás, ya que puede emplearse antes y durante la anestesia en animales con un riesgo renal comprometido, merced a su inhibición específica de las isoenzimas COX₂, de ahí que esté permitido su uso preoperatorio (Nolan, 2000).

Otros efectos

El ácido meclofenámico aumenta la duración de la gestación en algunas especies. Las prostaglandinas están involucradas en el desarrollo de las contracciones uterinas del parto. Por eso no deben usarse en este periodo (Nolan, 2000).

Estudios realizados con el ácido acetil salicílico indicaron que era embriotóxico y potencialmente teratógeno si se administraba en una época temprana del embarazo. Por ello, los AINEs están contraindicados en la gestación (Nolan, 2000).

Los efectos de los AINEs en la síntesis de los proteoglicanos no está todavía establecida; aún así, resultados obtenidos con otros AINEs dependen de si el cartílago se encuentra en una articulación que soporta peso o en una que no y también del estado de afectación del cartílago. De ahí que el uso de estos fármacos en el tratamiento de osteoartritis en los animales domésticos pueda tener un efecto positivo sobre la síntesis de proteoglicanos (Rainsford et al., 1999).

En caballos geriátricos se vio que la fenilbutazona es hepatotóxica y el paracetamol lo es en muchas especies (Nolan, 2000).

El tratamiento con AINEs debe evitarse en animales que están con una terapia de corticoides. Los corticoides inhiben la enzima fosforilasa A₂, enzima que libera ácido araquidónico de las membranas fosfolipídicas. Los AINEs inhiben las enzimas COX que catalizan el ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos, de forma que el uso simultáneo de los dos tipos de fármacos asociados puede tener graves problemas (Nolan, 2000).

Fármacos

La eficacia clínica de los AINEs depende tanto de la farmacocinética de cada fármaco como de su afinidad por las dos isoenzimas ciclooxigenasa (McKellar et al., 1991, Less, 1998). Hay muchos AINEs utilizados en veterinaria.

Ácido acetil salicílico

El ácido salicílico es el 2-hidroxibenzoico. El ácido acetilsalicílico (AAS) es un éster de ácido acético del que se han obtenido algunos derivados. El acetilsalicilato de lisina es una sal soluble desarrollada para permitir también su uso por vía parenteral, que tras su

absorción libera el ácido acetilsalicílico. Otros son el benorilato, éster de AAS y paracetamol, y su derivado el eterilato, que incorpora un grupo etanólico entre ambas moléculas (Florez, 1997).

El AAS acetila e inhibe de forma irreversible las ciclooxigenasas, mientras que la acción inhibitoria de éstas por los salicilatos no acetilados es reversible. Además, el AAS se metaboliza rápidamente a ácido salicílico, el cual inhibe *in vitro* sólo débilmente la producción de prostaglandinas. *In vivo*, el efecto analgésico del AAS es superior al del salicilato sódico, pero la actividad antiinflamatoria de ambos es similar. La comprobación de que el salicilato *in vivo*, a dosis antiinflamatorias, inhibe la producción de prostaglandinas sugiere que esta acción está mediada por un metabolito activo. La potencia analgésica y antitérmica del AAS guarda relación con su actividad anticiclooxigenasa aunque la actividad antiinflamatoria requiere dosis más elevadas, por lo que se deduce que en esta última acción intervienen también, tal y como ya se ha expuesto, otros mecanismos independientes de la síntesis de prostaglandinas (Florez, 1997).

El AAS muestra una marcada actividad *antiagregante plaquetaria* a dosis inferiores a las analgésicas. A concentraciones elevadas interfiere en la síntesis de protrombina (Florez, 1997).

Fenilbutazona

Tiene una buena capacidad antiinflamatoria y su efecto es rápido administrada oralmente. Como las soluciones son muy ácidas, son irritantes si empleamos una inyección intramuscular o subcutánea, pero se pueden usar vía intravenosa lenta, aunque puede provocar tromboflebitis. Se usa principalmente en problemas inflamatorios del sistema musculoesquelético, como en la osteoartritis. En el perro tiene una vida media corta (1-6 horas) y el metabolito activo, oxifenbutazona, se elimina rápidamente (Nolan, 2000).

Dipirona

Es un AINE enólico no muy usado en los animales domésticos. Se combina con la hioscina, un espasmolítico, para su uso en el tratamiento de dolores gastrointestinales. Se utiliza en humanos como analgésico para tratar el dolor moderado. Se absorbe bien y rápidamente tras su administración oral (Nolan, 2000).

Flunixin meglumine

Tiene muy buena actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Inhibe tanto la COX₁ como la COX₂. La vida media es muy rápida en muchas especies (<6 horas), pero la duración de sus efectos es considerablemente larga (12-24 horas) debido a su almacenamiento en los tejidos inflamatorios y a su posterior liberación. Se usa en animales con shock endotóxico. Las endotoxinas son lipopolisacáridos producidos por bacterias gram-negativas que producen eicosanoides por el daño que provocan en los leucocitos y las

células endoteliales. Los eicosanoides pueden producir a su vez una depresión de la función cardiovascular. El flunixin es beneficioso en el tratamiento del shock endotóxico ya que inhibe la producción de eicosanoides. El uso repetido del flunixin en gatos parece incrementar el metabolismo del fármaco, con lo que disminuye la duración de su efecto. Se puede emplear tanto en preparaciones orales como en parenterales. Está autorizado su uso como analgésico, antiinflamatorio y antipirético en caballos y en el vacuno. La toxicidad del flunixin aparece cuando se sobrepasan las dosis o los periodos recomendados de administración. Los efectos secundarios gastrointestinales son los primeros en aparecer. Su uso perioperatorio queda relegado sólo al periodo postoperatorio y en la recuperación anestésica, ya que su utilización preoperatoria en perros puede producir muerte por fallo renal (Nolan, 2000).

Ketoprofeno

Su uso esta permitido en perros, gatos, caballos y vacas en preparaciones inyectables y comprimidos orales. Es un potente inhibidor no selectivo de las isoenzimas COX, y es un buen antiinflamatorio y analgésico. Hay estudios que demuestran que su uso como analgésico postoperatorio en perros y gatos es eficaz (Slingsby y Waterman-Pearson, 1998). Es un compuesto quiral y se presenta como una mezcla racémica. En estudios hechos en caballos se ha visto que existe una inversión quiral unidireccional de ketoprofeno R(-) a ketoprofeno S(+) (Landoni y Lees, 1996; Landoni et al., 1997). Su toxicidad limita su uso durante largos periodos de tiempo (Nolan, 2000).

Ácido tolfenámico

Está permitido su uso como analgésico postoperatorio y para tratar episodios agudos de dolor de enfermedades musculoesqueléticas crónicas. En gatos también se puede emplear como antiinflamatorio y antipirético. Se puede encontrar en tabletas orales y en solución inyectable, pero por su toxicidad su uso está restringido a tres días como máximo (Nolan, 2000).

Carprofeno

Es un AINE con un centro quiral simple, por lo que a dosis terapéuticas es un inhibidor pobre de las isoenzimas COX, aunque sí tiene una buena actividad antiinflamatoria. Se presenta como una mezcla racémica y los estudios demuestran que no hay una inversión quiral del fármaco en los perros (Ricketts et al., 1998). Su mecanismo de acción no se conoce muy bien, pero en el perro es efectivo en el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas y en tratamiento de dolor agudo. Estudios en perros sometidos a cirugía demuestran que es tan buen analgésico como algunos opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio. La vida media del carprofeno varía enormemente dependiendo de la especie, 8 horas en el perro y 24 horas en la oveja. Se absorbe bien por el sistema

gastrointestinal y su dosis debe ser diaria, dividida a su vez en dos tomas. El carprofeno tiene un margen de seguridad muy amplio antes de producir úlceras gástricas, debido a su pobre acción inhibitoria de las COX. A dosis terapéuticas es un buen condroprotector (Nolan, 2000). Se ha publicado un estudio que demuestra que es potencialmente hepatotóxico (MacPhail et al., 1998). En gatos su uso está permitido en inyección única, como antiinflamatorio postoperatorio. En caballos también está permitido su uso para tratar el dolor y en el vacuno se emplea como antiinflamatorio en la enfermedad respiratoria (Nolan, 2000).

Meloxicam

Su uso está permitido en perros para periodos de tiempo medios y largos en el tratamiento del dolor y la inflamación musculoesqueléticos. Se encuentra comercializado como suspensión oral y como solución inyectable. Es un buen antiinflamatorio para tratar la neumonía en los terneros. Presenta una mayor afinidad para inhibir COX₂ que para COX₁. En el perro se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y tiene una vida media larga (24 horas), por lo que se recomienda su uso en una administración única diaria. En estudios experimentales se ha visto que su uso en periodos largos no produce alteraciones del cartílago articular (Nolan, 2000).

Tabla 9: Dosificación de AINEs más empleados en perros (modificado de Dobromylskyj et al., 2000b).

| Fármaco | Nombre comercial | Dosis | Vía | Frecuencia |
|--------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Ácido acetil salicílico | Aspirina | 10-25 mg/kg | Oral | 8-12 horas |
| Dipirona | Buscapina compositum | 500-2500 mg/kg | IM, IV | 12 horas |
| Flunixin meglumine | Finadyne | 1 mg/kg | IV | 24 horas |
| Ketoprofeno | Ketofen | 2 mg/kg | SC | 24 horas |
| Meloxicam | Metacam | 0,2 mg/kg | IV, SC | 24 horas |
| Carprofeno | Rimadyl | 4 mg/kg | Oral, SC,IM,IV | 12 horas |
| Ácido tolfelánico | Tolfedine | 4 mg/kg | SC | 24 horas |

Anestésicos locales

Los anestésicos locales constituyen el único grupo farmacológico capaz de producir el bloqueo completo de las fibras sensoriales nerviosas, por lo que su administración previene el desarrollo de la hiperalgesia secundaria. Sin embargo, se utilizan relativamente poco y se consideran muchas veces como técnicas anestésicas del pasado, aunque su utilización junto con la anestesia general puede proporcionar grandes ventajas, ya que se reduce considerablemente la dosis de anestésico general necesario (Popilskis et al., 1991).

Propiedades farmacológicas

Estos fármacos actúan previniendo o disminuyendo la permeabilidad de las membranas al Na^+ , lo que provoca su despolarización (Bradley et al., 1980; Butterworth y Strichartz, 1990; Heavner, 2003). De esta forma frenan la transmisión del impulso doloroso desde la periferia a los nervios periféricos. Estas sustancias pueden dar una analgesia completa cuando se aplican en los tejidos. Las fibras A se bloquean antes que las fibras C (Bradley, 1980). Por ello, la primera sensación que se abole es la del dolor, seguida de la pérdida de las sensaciones de frío, calor, tacto y presión (Heavner, 2003). La absorción sistémica del anestésico local y el grado de absorción varían directamente en función de la vascularidad del lugar de inyección. Cuánto más rápida sea la absorción, menor será el tiempo de acción del anestésico local y mayor el riesgo de toxicidad sistémica (Heavner, 2003). La duración de su acción depende del tiempo que esté el fármaco en contacto con el nervio, lo que se rige por la solubilidad lipídica de la droga, el flujo sanguíneo y el pH del tejido. Para prolongar el efecto lo que se hace es asociarlo a un vasoconstrictor para reducir su absorción, normalmente la adrenalina (Nolan, 2000; Heavner, 2003). La distribución del anestésico local en el lugar de inyección depende del volumen de la solución del anestésico local. A veces se añade hialuronidasa a las soluciones de anestésicos locales para potenciar su expansión. El aumento de pH eleva la proporción de moléculas no ionizadas respecto a las moléculas ionizadas en la solución. Esto acelera el inicio del bloqueo, porque la forma no ionizada se difunde fácilmente al lugar de acción (Heavner, 2003).

Se degradan en el hígado y pulmón, por lo que se debe emplear con cuidado en animales con problemas a este nivel. En la mayoría de anestésicos locales la fracción de extracción hepática (cantidad de anestésico local extraído del plasma por este órgano) es muy elevada, por lo que una disminución del flujo sanguíneo del hígado puede prolongar la semivida plasmática (Heavner, 2003).

Una vez metabolizados por biotransformación son excretados del organismo por la orina o la bilis (Heavner, 2003).

Los anestésicos locales derivados de los ésteres, como la procaína, primero se hidrolizan e inactivan por esterasas plasmáticas (Nolan, 2000).

Toxicidad

Las reacciones tóxicas a los anestésicos locales no suelen ser fatales si se reconocen pronto y se tratan de un modo adecuado. Las reacciones más frecuentes y espectaculares que se han observado en clínica son reacciones agudas que implican a los efectos directos de los anestésicos locales sobre el sistema cardiovascular y/o el sistema nervioso central. Cuando los anestésicos locales se usan a dosis mayores de las requeridas para un bloqueo

nervioso o se administran vía intravenosa tienen un efecto diferente (Nolan, 2000; Heavner, 2003).

Sistema Nervioso Central

Suelen aparecer antes que los cardiovasculares (Heavner, 2003). Paradójicamente en el sistema nervioso central se produce una estimulación, con desasosiego y convulsiones, seguidos en último lugar por depresión. Las convulsiones se pueden controlar con una benzodiazepina y asistiendo la ventilación mientras la respiración esté comprometida (Nolan, 2000).

Efectos cardiovasculares

Pueden producir alteraciones cardiovasculares profundas por acción directa sobre el miocardio y la vascularización periférica e indirectamente por bloqueo de la conducción de las fibras autónomas (Heavner, 2003). Los anestésicos locales actúan disminuyendo la excitabilidad eléctrica del miocardio, frecuencia y fuerza de conducción, por lo que algunos, como la lidocaína, se usan en el tratamiento de arritmias cardíacas. También pueden provocar vasodilatación arterial que deriva en hipotensión. Los anestésicos locales administrados epiduralmente pueden provocar un bloqueo simpático y una caída de la presión arterial que puede prevenirse con fluidoterapia. La bupivacaína administrada a altas dosis presenta la cardiotoxicidad más pronunciada (Nolan, 2000; Heavner, 2003).

Uso de los anestésicos locales

Se usan para producir analgesia completa en la realización de pequeñas cirugías menores en animales sedados o conscientes. Se pueden usar previos a un daño tisular (por ejemplo, antes de hacer una incisión). Así mismo, se emplean para proporcionar analgesia intraoperatoria en animales anestesiados permitiendo disminuir las dosis necesarias de anestésicos sin que exista una respuesta al dolor. También se pueden usar para controlar el dolor postoperatorio (por ejemplo, tras una toracotomía se puede realizar un bloqueo del nervio intercostal) (Nolan, 2000, Tendillo y Capacés, 2001; Heavner, 2003).

Técnicas de analgesia local

Anestesia tópica

Muchos anestésicos locales tienen efecto cuando se aplican por vía tópica en las membranas mucosas. Así pueden usarse en la boca, árbol traqueobronquial, esófago y tracto genitourinario. Entre los anestésicos locales de uso tópico se encuentran la lidocaína al 2-5%, proparacaína 0,5%, tetracaína 0,5-2%, la butacaína 2%, y la cocaína 4-10%. Siempre debería aplicarse la dosis efectiva más baja de anestésico tópico para evitar la toxicidad por exceso de concentración plasmática del fármaco (Heavner, 2003).

Los anestésicos locales empleados en pulverización, siempre sin superar los 6 mg/kg, producen anestesia de la mucosa hasta una profundidad de 2 mm, tras 1 ó 2 minutos de la aplicación. La duración es de 15 a 20 minutos (Heavner, 2003).

Se puede emplear en forma de gel al 2% para la colocación de sondas vesicales o cateterización venosa (Tendillo y Capacés, 2001).

Anestesia por infiltración

La infiltración de los anestésicos locales se realiza con una inyección extravascular. Representa la técnica de anestesia local más fiable y segura. La lidocaína es la más utilizada. La anestesia local puede producirse por inyecciones intradérmicas o subcutáneas múltiples e inyectando lentamente el fármaco mientras se retira la aguja a lo largo de la línea de incisión. Se administra en línea, en forma de V, en forma de rectángulo o triángulo alrededor de la zona a sensibilizar (Tendillo y Capacés, 2001; Heavner, 2003). Los fármacos asociados con adrenalina no deben emplearse en tejidos irrigados por arterias extremas (oidos, cola) o en perros flacos y de piel oscura, porque hay riesgo de vasoconstricción grave, isquemia local y necrosis (Heavner, 2003).

Bloqueo de campo

Es una técnica que se utiliza para bloquear grandes áreas. En primer lugar se produce la infiltración lineal transdérmica o subcutánea alrededor de la lesión. Se deposita entonces el anestésico local en los tejidos más profundos pasando la aguja a través de la piel insensibilizada lo suficientemente lejos como para infiltrar en profundidad los nervios de la zona (Heavner, 2003).

Bloqueos nerviosos

La inyección de una solución de anestésico local en el tejido conectivo alrededor de un nervio en particular produce una pérdida de sensación (rama sensitiva) y/o una parálisis (rama motora) en la región inervada por dichos nervios. Se necesitan volúmenes pequeños, con lo que reducimos el peligro de toxicidad (Heavner, 2003).

Anestesia regional de la cabeza

La administración de fármacos anestésicos locales alrededor de los nervios infraorbitales, maxilares, oftálmicos, mentonianos y mandibulares alveolares puede proporcionar ventajas extremadamente valiosas y prácticas sobre la anestesia total cuando se combinan con una sedación eficaz. Cada nervio puede insensibilizarse mediante la inyección de 1 a 2 ml de solución de hidrocloreto de lidocaína al 2% (Heavner, 2003).

Anestesia de las extremidades

Bloqueo en círculo

La infiltración local y los bloqueos de campo alrededor de la extremidad distal pueden conseguirse con una aguja estándar. Pueden realizarse zonas intradérmicas alrededor de una lesión superficial y la infiltración subcutánea alrededor de las extremidades con una aguja corta y fina (Heavner, 2003).

Bloqueo del plexo braquial

Es conveniente para operaciones de extremidades anteriores en la zona distal al codo. Se asocia lidocaína con adrenalina y se deposita en la zona cercana a los nervios radial, mediano, cubital, musculocutáneo y axilar. La pérdida gradual de sensación y función motora ocurre entre los 10 y 15 minutos. La anestesia dura aproximadamente dos horas, aunque la recuperación total requiere 6 horas (Heavner, 2003).

Anestesia regional intravenosa (ARIV)

Es una técnica rápida y fiable para lograr anestésias de corta duración en las extremidades. Hay pocos estudios en perros, aunque parece ser un método sencillo, seguro y práctico para proporcionar anestesia regional durante 60-90 minutos en una extremidad distal a un torniquete. Se coloca una venda de Esmarch y se mantiene la extremidad exsangüe. Se inyecta intravenosa una solución de lidocaína. Una vez retirado el torniquete la sensibilidad se recupera en 5-15 minutos, y la analgesia residual se mantiene unos 30 minutos. Se han observado efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca, respiratoria y el electroencefalograma (Heavner, 2003).

Anestesia epidural lumbosacra

Los animales deben estar sedados o anestesiados para reducir la aprensión y el miedo. Se coloca al animal en decúbito esternal y se palpan las protuberancias ilíacas y la apófisis espinosa de L7 y se inyecta entre L7-S1. Una dosis de 1 ml de lidocaína al 2% por cada 4,5 kg de peso anestesiaría por completo las extremidades posteriores y parte del abdomen caudal (Heavner, 2003).

Debemos tener cuidado con los efectos adversos asociados como puede ser la aparición de hipoventilación secundaria a la parálisis de músculos respiratorios, hipotensión, síndrome de Horner e hipoglucemia por bloqueo simpático (Heavner, 2003).

Analgesia regional interpleural

Se realiza por la administración intermitente o continua de un anestésico local en el espacio pleural. Se utiliza para el tratamiento del dolor causado por diversas patologías de la pared torácica y de cirugías de abdomen craneal (Heavner, 2003).

Bloqueo ganglionar

Se ha descrito la anestesia del ganglio cérvico-torácico y de la cadena simpática lumbar en el tratamiento de la parálisis de nervio radial, facial y trigémino y de enfermedades musculares y articulares (Heavner, 2003).

Fármacos**Lidocaína**

Es un fármaco de acción corta, con un rápido inicio (10-15 minutos) y una duración máxima de su acción de aproximadamente una hora (Nolan, 2000; Tendillo y Capacés, 2001), que puede aumentarse con la administración conjunta de un vasoconstrictor (Nolan, 2000). Tiene acción tópica y puede utilizarse para infiltración local, anestesia regional intravenosa, anestesia regional periférica y central (epidural e intratecal). La dosis en el perro no debe exceder los 12 mg/kg (Tendillo y Capacés, 2001).

Bupivacaína

Tiene una acción duradera, pero el inicio es lento (efecto pico a los 30 minutos). La duración varía de 2 a 6 horas dependiendo de la ruta de administración y de la dosis (Nolan, 2000; Tendillo y Capacés, 2001). Se usa en soluciones al 0,25 ó 0,5 %. Su uso no está permitido en muchas especies animales, aunque en perros se ha usado sin problemas. Es más cardiotoxico que la lidocaína a las mismas dosis y se manifiesta clínicamente con arritmias ventriculares y depresión miocárdica tras una inyección intravenosa o sobredosis en pequeños animales (Nolan, 2000). No es efectiva por vía tópica. Se utiliza para infiltración local y anestesia regional periférica y central. Debe evitarse su utilización en animales con arritmias ventriculares (Tendillo y Capacés, 2001). La dosis máxima en perros es de 2 mg/kg y la sobredosis produce convulsiones (Gustafsson et al., 1982).

Mepivacaína

Tiene un tiempo de inicio de acción rápido. La duración de la acción es de 90-120 minutos. No es efectiva por vía tópica y se utiliza para infiltración local y anestesia regional periférica y central (Tendillo y Capacés, 2001). Se usa en caballos con una duración similar a la lidocaína (Nolan, 2000).

Tabla 10: Dosificación anestésicos locales (modificado de Tendillo y Capacés, 2001 y Thurmon et al., 2003).

| Fármaco | Tiempo inicio acción | Duración efecto | Dosis | Potencia relativa |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|--------------|--------------------------|
| Lidocaína | 10-15 minutos | 50-120 minutos | 5 mg/kg | 2 |
| Mepivacaína | 10 minutos | 90-120 minutos | 5 mg/kg | 2 |
| Bupivacaína | 20-30 minutos | 240-360 minutos | 2 mg/kg | 8 |

Alfa-2 adrenérgicos

La importancia en veterinaria de este grupo farmacológico se debe a que producen analgesia, sedación y relajación muscular, debido a la estimulación de los receptores α_2 (Nolan, 2000; Tendillo y Capacés, 2001). Estos receptores tienen efectos similares a los producidos por la activación de los receptores μ , es decir, bloquean la noradrenalina, que es el neurotransmisor mediador de dolor.

Durante años y desde el descubrimiento de la xilacina, estos fármacos se utilizan en la práctica clínica en los pequeños animales como sedantes, preanestésicos y analgésicos (Hsu, 1981). En los últimos años se han descubierto otros fármacos agonistas de los receptores α_2 como la medetomidina y la romifidina, que se pueden usar como sedantes (Lemke, 1999, Nolan, 2000) y preanestésicos (Redondo et al., 1999b). Sus efectos analgésicos son a veces tan potentes como los de algunos opioides, como la buprenorfina (Vainio y Ojala, 1994; Tendillo y Capacés, 2001). Los α_2 agonistas producen sedación dosis dependiente en todos los animales domésticos, aunque su eficacia en cerdos es menor que en otras especies (Nolan, 2000). Cuando se administran por vía sistémica en el perro su duración analgésica es corta (15-30 minutos), lo que limita su utilización con este objetivo (Tendillo y Capacés, 2001). No se recomienda su uso como analgésicos únicos, ya que las dosis necesarias son muy altas, con lo que la depresión cardiovascular es muy marcada (Khan et al., 1999). Por sus características sedantes y analgésicas también se han utilizado en la clínica para facilitar procedimientos diagnósticos y combinados con opioides para producir sedación profunda en cirugías menores (Tendillo y Capacés, 2001).

Otros fármacos analgésicos

Ketamina

Es un antagonista no competitivo del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), uno de los receptores excitatorios donde actúa el glutamato. Este receptor está íntimamente ligado a la inducción y mantenimiento de las respuestas al dolor tras un traumatismo o un proceso inflamatorio. Los antagonistas de este receptor parecen tener una cierta actividad analgésica y antihiperalgésica. La ketamina se presenta como una mezcla de isómeros, de forma que se cree que el isómero R(-) se asocia con los efectos excitatorios, mientras que el isómero S(+) origina los efectos moduladores del dolor. Actualmente se está evaluando la ketamina S(+) en humana para su uso como coadyuvante durante la anestesia total intravenosa. Su administración a dosis bajas (0,15-1,0 mg/kg) produce analgesia preventiva (Roytblat et al., 1993) y analgesia postoperatoria en el hombre (Dych-Nielsen et al., 1992). Dosis de 1-2 mg/kg IV ó 2-4 mg/kg IM controlan el dolor en perros y gatos sin producir inconsciencia (Tendillo y Capacés, 2001). Su uso está restringido por los efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central. La ketamina es uno de los pocos fármacos anestésicos que produce una

estimulación del sistema cardiovascular. Esta acción está mediada por el sistema nervioso simpático. Puede producir depresión respiratoria (Nolan, 2000).

Los perros son especialmente sensibles a los efectos excitatorios de la ketamina. Estudios en humana dicen que la ketamina puede ser efectiva en el tratamiento de algunos tipos de dolor crónico, como por ejemplo el de los miembros fantasma, y en procedimientos especialmente dolorosos, como el cambiar los vendajes a los quemados. La ketamina puede tener un papel como analgésico a bajas dosis en gatos y en caballos. Se ha usado durante la anestesia en infusión intravenosa (Nolan et al. 1996) y en el periodo perioperatorio en el perro (Lerche et al. 2000).

Óxido nitroso

Es un gas que se administra vía inhalatoria al paciente. Es buen analgésico en humana y se utiliza rutinariamente para provocar analgesia y anestesia durante la cirugía. Tiene poca potencia en animales domésticos, aunque cuando se administra a una concentración del 60-70% parece tener buenas propiedades analgésicas. Se usa como coadyuvante en la anestesia inhalatoria o intravenosa. No produce analgesia de larga duración y los efectos desaparecen rápidamente tras el cese de su administración (Waterman-Pearson, 1999; Nolan et al. 2000). La hipoxia por difusión es una posibilidad al final de la administración de este fármaco, si el animal respira aire sin enriquecer con oxígeno. Se introduce una gran cantidad de N_2O de la sangre a los pulmones desplazando a otros gases, con lo que el animal entra en hipoxia. Para remediar este problema debemos dejar al animal sin N_2O y con oxígeno al 100% durante un tiempo para que lo elimine sin que exista desplazamiento de O_2 (Steffey, 2003).

PROTOCOLO ANALGÉSICO

REMIFENTANILO

Introducción

El remifentanilo, conocido farmacológicamente como G187084B, es un nuevo opioide sintético de la familia del fentanilo. Como tal, presenta unos efectos farmacológicos típicos de los agonistas μ , o sea, analgesia, sedación y depresión respiratoria (James et al., 1991; Egan et al., 1993; Torres et al., 1999). Este fármaco fue sintetizado en 1991 por Feldman et al. Se aprobó su uso en humana en EE.UU. en julio de 1996, y empezó a emplearse en España a finales de 1997 (Torres et al., 1999).

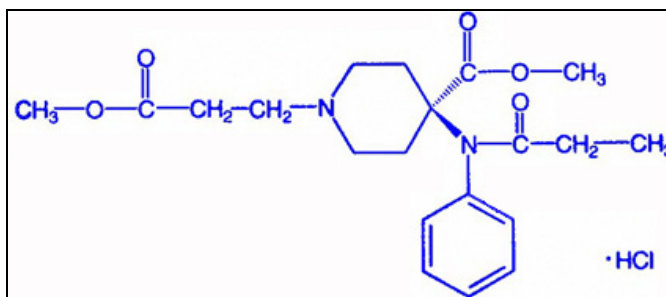
Es un análogo del fentanilo (4-anilidopiperidina), con un enlace metiléster que hace que la molécula pueda ser hidrolizada por las esterasas plasmáticas y tisulares. Este metabolismo le permite tener una vida media plasmática muy breve, lo que le confiere un perfil farmacológico completamente distinto al resto de los opioides disponibles (Patel y Spencer, 1996; Torres et al., 1999). Estas características nos permiten, por primera vez, utilizar un analgésico opioide a dosis altas hasta el final de la intervención y despertar al paciente de forma rápida, segura (Wilhelm et al, 1998) y, prácticamente, independiente de la duración de la intervención quirúrgica (Dershwitz et al., 1995).

Su rápido inicio de acción y metabolismo nos permiten controlar fácilmente la profundidad analgésica deseada. Estas características son también sus mayores “inconvenientes”, ya que obligan al anestesiólogo a planificar e iniciar la analgesia postoperatoria antes del final del acto quirúrgico (Glass, 1996; Patel y Spencer, 1996; Torres et al., 1999).

Propiedades químicas

El remifentanilo es la sal hidrociorada del ácido propanoico metiléster 3-(4-metoxycarbonil-4-[1-oxopropilfenilamina]-1 piperidina) (Feldman et al., 1991; Glass et al., 1993; Egan, 1995; Bürkle et al., 1996; Smith y Morgan, 1997). Su peso molecular es de 412,9 daltons. Dado que carece de un centro quiral, sólo existe un isómero (James et al., 1991; Egan, 1995; Bürkle et al., 1996; Smith y Morgan, 1997; Torres et al., 1999).

Figura 5: Fórmula química desarrollada del remifentanilo.



Este fármaco fue sintetizado por Feldman et al. (1991) gracias a un análisis específico y la modificación de la estructura anilidopiperidina básica con la introducción de un grupo metiléster en la cara N-acil del anillo de la piperidina. Este hecho le confiere un incremento en la susceptibilidad del metabolismo hidrolítico con esterasas y de ese modo su efecto cesa rápidamente (Bürkle et al., 1996).

Los estudios de la estructura de los 4-anilidopiperidinas como analgésicos tienen actualmente una gran importancia. Todas las piperidinas actúan en el receptor μ (Feldman et al., 1991; Bürkle et al., 1996; Scholz y Steinfath, 1996; Hänel y Werner, 1997). Los efectos analgésicos están mediados por una unión a una proteína G que tiene actividad a dos niveles: presinápticamente provoca la inhibición de la excitación del neurotransmisor liberado y postsinápticamente la inhibición de la adenosina monofosfatasa cíclica, la supresión de los canales del calcio y una hiperpolarización de la membrana postsináptica a través de un incremento en la conductibilidad del potasio (Yaksh, 1993; Atechson y Lambert, 1994; Bürkle et al., 1996).

Farmacocinética

Absorción y distribución tisular

Tras la inyección intravenosa, el remifentanilo experimenta una gran distribución extravascular. El volumen de distribución en el estado estacionario ($V_{d_{ss}}$) en humanos sanos es $31,8 \pm 7,4$ l, para dosis entre 1 y 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, administrados en una perfusión de más de 20 minutos (Egan et al., 1993). Otros trabajos también revelan que este fármaco sufre una gran

distribución tisular: en estos estudios el $V_{d_{ss}}$ fue de 32,8 l para Egan et al. (1993) y de 25 a 40 l para Westmoreland et al. (1993).

La relativa similitud entre el remifentanilo y el alfentanilo con respecto a la distribución ha sido confirmada en estudios comparativos prospectivos en medicina humana. Así, Glass et al. (1993) publicaron un volumen principal sistémico de distribución (V_d) de $0,153 \pm 0,099$ l/kg para el remifentanilo y de $0,152 \pm 0,098$ l/kg para el alfentanilo. Igualmente, en una comparación cruzada al azar en humanos, Egan et al. (1994) publicaron un $V_{d_{ss}}$ para el remifentanilo de 22,4 l y de 38,2 l para el alfentanilo.

Hasta ahora no se han publicado estudios indicando la unión del remifentanilo a los constituyentes plasmáticos. Aunque se sabe que el remifentanilo se une a las proteínas plasmáticas (como otros fármacos de la familia del fentanilo), se desconoce la tasa exacta de unión (Egan, 1995). Lo que sí se ha observado es que su aclaramiento no se ve afectado por una deficiencia de colinesterasa (Stiller et al., 1995) o anticolinérgicos (Selinger et al., 1995).

Metabolismo y excreción

Después de una inyección intravenosa, el remifentanilo experimenta una hidrólisis por las esterasas no específicas de la sangre y los tejidos (Egan, 1995). Sufre una de-esterificación (Glass et al., 1993; Selinger et al., 1995) de la que resulta un metabolito carboxílico conocido como GR90291 (Bürkle et al., 1996), que tiene una potencia 4.600 veces menor que el remifentanilo en modelos caninos (Westmoreland et al., 1993; Cunningham et al., 1995; Dershwitz et al., 1995; Hänel y Werner, 1997). El remifentanilo también presenta otra vía de hidrólisis, la N-dealquilación, formándose un segundo metabolito, el GI94219, (Glass et al., 1993; Egan, 1995) aunque esto sólo ocurre en un 1,5 %, por lo que no tiene significación clínica (Glass et al., 1993; Egan, 1995). El remifentanilo se elimina totalmente en forma de GI90291 por los riñones. Casi el 90% del fármaco se recupera en la orina en la forma del primer metabolito (Glass et al., 1993; Bürkle et al., 1996).

Los análisis de los parámetros farmacocinéticos del remifentanilo en los compartimentos revelan un llamativo aclaramiento. Egan et al. (1993), en un estudio realizado en humanos, informaron de un aclaramiento sistémico de 2,8 l/min, como estimación de un modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM) (Beal y Sheiner, 1979; Egan et al., 1993). Westmoreland et al. (1993) informaron de hallazgos similares en hombres y mujeres adultos, pacientes de cirugía, con un rango de aclaramiento de 4-5 l/min. El aclaramiento rápido del remifentanilo implica que, al contrario de lo que ocurre con otros fármacos análogos al fentanilo, la terminación de los efectos terapéuticos es ante todo un resultado del aclaramiento más que de la redistribución (Egan, 1995). La edad, el peso o el sexo no influyen en el aclaramiento total del remifentanilo (Westmoreland et al., 1993; Egan et al., 1995).

Glass et al. (1993) publicaron un aclaramiento central de 41,2 ml/kg/min para el remifentanilo, comparados con los 9,0 ml/kg/min del alfentanilo en un estudio con dos grupos paralelos en humanos. En este sentido, Egan et al. (1994), publicaron un aclaramiento central para el remifentanilo de 34,7 ml/kg/min y de 4,2 ml/kg/min para el alfentanilo. Estos resultados se realizaron con unos estudios farmacocinéticos no comparativos tanto para el remifentanilo como para el alfentanilo (Scott y Stanski, 1987; Egan et al., 1993).

Como el metabolito principal del remifentanilo, el GI90291 no está sujeto a la hidrólisis extrahepática, aunque su aclaramiento no es tan alto. Westmoreland et al. (1993) concluyeron que la concentración en el estado estacionario del metabolito puede ser unas 12 veces mayor que las concentraciones del remifentanilo. Bajo circunstancias normales el significado farmacodinámico del GI90291 es prácticamente inapreciable porque la potencia de este metabolito es muchísimo menor que la del remifentanilo. Sin embargo, en pacientes con fallo renal, la acumulación de GI90291 podría tener cierta importancia, ya que se elimina principalmente por la orina (Rosow, 1993).

Simulaciones farmacocinéticas

Aunque los primeros estudios indicaban que la farmacocinética de remifentanilo podía ser descrita por un modelo bicompartimental (Egan et al., 1992; Glass et al., 1993; Egan et al., 1996), otros estudios indican que dosis mayores de remifentanilo necesitan de un modelo tricompartmental para poder describir adecuadamente la disminución de su concentración en sangre (Egan et al., 1993; Egan et al., 1994).

Como el remifentanilo sufre un metabolismo hepático general extravascular, el modelo clásico tricompartmental cuya eliminación ocurre sólo en el compartimento central es impreciso (Egan, 1995; Torres et al., 1999).

Este modelo clásico no se puede diferenciar matemáticamente del modelo tricompartmental con una entrada exclusiva en el compartimento central y salida constante de 2 ó 3 compartimentos (Benet, 1972) y por ello puede mostrar adecuadamente la farmacocinética del remifentanilo (Egan, 1995).

Las simulaciones de la vida media sensible al contexto han sido utilizadas en importantes investigaciones para contrastar la farmacocinética del remifentanilo con otros opioides comerciales (Glass et al., 1993; Westmoreland et al., 1993). La vida media sensible al contexto se define como el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya un 50% tras una infusión de duración variable, siendo el contexto la duración de la perfusión (Egan, 1995; Torres et al., 1999). También es un método gráfico para observar algunas relevancias clínicas que de otra manera serían una tabla confusa de parámetros farmacocinéticos (Hughes et al., 1991).

La vida media sensible al contexto del remifentanilo es muy corta, con valores de 3,65 minutos para pacientes (Westmoreland et al., 1993) y menor o igual a 3 minutos para voluntarios sanos (Glass et al., 1993; Egan et al., 1993; Kapila et al., 1995). Para sufentanilo, alfentanilo y fentanilo se registran valores de 33,9, 58,5 y 262,5 minutos, respectivamente (Westmoreland et al., 1993).

Además, la vida media sensible al contexto del remifentanilo es independiente de la duración de la infusión (Glass et al., 1993; Westmoreland et al., 1993). Por el contrario, la vida media sensible al contexto de los derivados del fentanilo más comúnmente comercializados sí es marcadamente dependiente de la duración de la infusión, siendo notablemente mayor (Shafer y Varvel, 1991).

La precisión de la vida media sensible al contexto del remifentanilo y el alfentanilo ha sido también confirmada por Kapila et al. (1993) en humanos que recibieron una perfusión de 3 horas, tanto de remifentanilo como de alfentanilo.

Perfil farmacodinámico

Actividad en los receptores opioides

Las propiedades del remifentanilo en los receptores agonistas opiáceos han sido demostradas *in vitro*. El remifentanilo inhibe la contracción tras un estímulo eléctrico en el íleon del cerdo de Guinea, de la rata y del ratón, en tres tejidos usados normalmente para demostrar la actividad en los receptores opiáceos (James et al., 1991). En estos estudios el remifentanilo ejerce un efecto farmacológico en los receptores opioides de tipo μ , como se puede comprobar con la reversibilidad de los efectos por la acción de la naloxona y la inefectividad de los antagonistas de otros receptores opioides (Egan, 1995). El antagonismo de los efectos clínicos del remifentanilo con la naloxona también ha sido estudiado en humanos (Amin et al., 1993; Torres et al., 1999).

Los efectos en el sistema nervioso central (SNC) del remifentanilo en los receptores opioides también se han observado en humanos y perros mediante el estudio del electroencefalograma (EEG); el remifentanilo muestra un incremento en la amplitud y una disminución de la frecuencia del EEG, tanto en perros como en humanos (Egan et al., 1992; Hoffman et al., 1993; Cunningham et al., 1993a; Cunningham et al., 1993b). Los cambios producidos en el EEG por el remifentanilo son de más corta duración que los observados clínicamente con otros derivados del fentanilo (Egan et al., 1994).

Potencia

La literatura parece indicar que la potencia del remifentanilo es ligeramente menor que la del fentanilo y sustancialmente mayor que la del alfentanilo (Egan, 1995), aunque según

Criado y Gómez de Segura (2003) la potencia de este fármaco varía con las especies, siendo similar al fentanilo en la rata. Michelsen et al. (1996), publicaron una potencia dos veces menor para el remifentanilo que para el fentanilo en el perro, aunque su eficacia clínica fuese similar.

En un modelo experimental en el perro, Salmenpera et al. (1992) hallaron que la concentración de remifentanilo que producía un 50% de la reducción mínima (EC_{50}) en la concentración alveolar mínima (CAM) de enflurano fue de 7,4 $\mu\text{g/l}$, siendo este resultado ligeramente menor que en el caso de fentanilo bajo las mismas condiciones. Del mismo modo que se observó la misma reducción de la CAM en el caso del isoflurano (Kapila et al., 1994).

Egan et al. (1992) publicaron que la concentración de remifentanilo que causaba el 50% de la depresión máxima del cerebro en el EEG era de 14,7 $\mu\text{g/l}$, quedando de nuevo demostrado que tiene una potencia menor que el fentanilo.

Igualmente, en un experimento en humana se determinó que la potencia analgésica del remifentanilo era aproximadamente 22 veces mayor que la del alfentanilo y ligeramente menor que la del fentanilo (Glass et al., 1993).

Debe tenerse en cuenta que los estudios de los que estamos hablando en el caso de remifentanilo fueron hechos en sangre completa, mientras que el resto de los opiáceos fueron estudiados en plasma. En un ensayo más reciente, realizado con sangre completa en ambos fármacos, Egan et al. (1995) publicaron la EC_{50} para remifentanilo y alfentanilo, obteniendo los valores de $19,47 \pm 6,13 \mu\text{g/l}$ y $321,14 \pm 162,06 \mu\text{g/l}$ respectivamente. Los resultados de este estudio indican que el remifentanilo es unas 16 veces más potente que el alfentanilo (Egan et al., 1995).

Es importante anotar que la potencia del metabolito principal (GI90291) es mucho menor que la del remifentanilo, con un rango estimado de 1/300 a 1/1000 veces su potencia (Cunningham et al., 1993a). Así, cuando el remifentanilo es administrado en infusión continua, el metabolito que se acumula no tiene significación clínica (Bürkle et al., 1996).

Velocidad de inicio

La velocidad de inicio de los efectos terapéuticos del remifentanilo parecen ser más rápida que la del alfentanilo (Egan, 1995).

El tiempo medio de equilibrio entre el plasma y el lugar de acción ($t_{1/2k_{e0}}$) es un parámetro empleado para caracterizar la diferencia entre la concentración pico en sangre del fármaco y el pico de los efectos farmacodinámicos utilizando los efectos de un modelo farmacocinético teórico. Así el $t_{1/2k_{e0}}$ evaluado del remifentanilo es similar al del alfentanilo, como se ha publicado en dos estudios con humanos empleando el EEG (Egan et al., 1992) y

siguiendo un modelo experimental de dolor (Glass et al., 1993). En ambos estudios el $t_{1/2ke0}$ fue 1,3 min. para el remifentanilo basado en un modelo farmacocinético y farmacodinámico teórico. Sin embargo, en otro estudio realizado por Egan et al. (1994), el remifentanilo parece tener un inicio más rápido del inicio similar al clásicamente asociado al alfentanilo, obteniendo un resultado de 1,41 min. para remifentanilo y 1,13 min. para alfentanilo.

Así, alfentanilo y remifentanilo son igual de rápidos en el inicio de su acción. La duración de la eficacia analgésica fue igual de corta para ambos, pero presentan diferentes tiempos de vida media. Esto ocurre porque el inicio del descenso de la concentración se debe a la redistribución y ambos fármacos tienen un rápido aclaramiento intercompartmental (Glass et al., 1993).

Efectos en el sistema nervioso central

Hoffman et al. (1993) investigaron los efectos cerebrales de remifentanilo en perros anestesiados con isoflurano y una infusión de remifentanilo o alfentanilo, estudiando los límites del EEG, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y los requerimientos de oxígeno cerebral. Llegaron a la conclusión de que eran iguales para ambos fármacos; sin embargo, el grupo del remifentanilo mostró una recuperación más rápida en FSC y EEG después de terminada la infusión.

En otro estudio la reducción de la perfusión cerebral fue observada con altas dosis de remifentanilo y alfentanilo y coincidía con una depresión del sistema hemodinámico (Hindman et al., 1994).

El remifentanilo también produce una reducción dosis dependiente en las respuestas auditivas y somatosensitivas evocadas durante la anestesia con isoflurano (Crabb et al., 1996).

Efectos cardiovasculares

Los efectos hemodinámicos del remifentanilo parecen ser similares a los de otros derivados del fentanilo (Egan, 1995). En perros, James et al. (1992) observaron que el remifentanilo producía un descenso dosis dependiente en la frecuencia cardíaca, presión arterial y postcarga cardíaca, hechos que también fueron observados por otros autores (Dershwitz et al., 1995).

Igualmente, en pacientes sometidos a cirugía electiva, Pitts et al. (1992) publicaron que el remifentanilo administrado con isoflurano causaba una caída de la frecuencia cardíaca y presión arterial como consecuencia de las características de los opioides potentes, lo que podía prevenirse fácilmente con la administración de glicopirrolato en la premedicación. Asimismo, Pitts et al. (1992) también observaron en humanos un aumento transitorio de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, dando como explicación que un inicio tan rápido

de la acción producía ansiedad en los pacientes, lo que provocaba estos cambios hemodinámicos.

Como en el caso de otros análogos del fentanilo, la bradicardia y la hipotensión probablemente están relacionados con un aumento de la actividad vagal (Reitan et al., 1978; Aguilera, 2000). A diferencia de lo que ocurre con la morfina, la caída de la presión arterial producida por el remifentanilo no es secundaria a una liberación de histamina (Sebel et al., 1995; Rosow et al., 1982), ya que no se libera, hecho que fue confirmado empleando dosis mayores a 5 µg/kg (Westmoreland et al., 1992).

Efectos respiratorios

Como sus otros efectos, la depresión respiratoria del remifentanilo es comparable con la de los opioides de la familia del fentanilo, pero aparece mucho más rápido. Todos los opioides potentes de esta clase producen un incremento dosis dependiente de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) como resultado de la depresión respiratoria (Amin et al., 1993; Egan, 1995; Amin et al., 1995; Munday et al., 1995).

Esta depresión ventilatoria ha sido observada por muchos investigadores y con frecuencia ha sido explotada como el resultado de una medida farmacodinámica en un modelo propuesto (Glass et al., 1993; Egan et al., 1993; Dershwitz et al., 1994; Shlugman et al., 1994).

En un estudio realizado con humanos, donde se comparaba la depresión respiratoria producida por remifentanilo y alfentanilo, Glass et al. (1993) observaron que ambas drogas exhibían un inicio rápido de la misma, manifestándose como un incremento en la PaCO₂, pero la depresión respiratoria producida por el remifentanilo era de menor duración.

Efectos hepáticos

Dos grupos de investigación estudiaron los efectos del remifentanilo en pacientes con enfermedad hepática. Ambos grupos revelaron que no había una diferencia significativa en el aclaramiento entre pacientes con alteración hepática y pacientes con función hepática normal (Navapurkar et al., 1995; Dershwitz et al., 1996). De esta forma se sabe que el metabolismo del remifentanilo no se ve afectado por la función hepática. Sin embargo, sí se ha observado en pacientes con una enfermedad hepática severa (cirróticos) un incremento en la depresión respiratoria producida por el remifentanilo (Dershwitz et al., 1996), sin modificaciones en la concentración efectiva para el 50% del efecto máximo (EC₅₀), lo cual hace sospechar que en estos enfermos se puede producir alteraciones a nivel del receptor (Aguilera, 2000).

Efectos renales

La farmacocinética del remifentanilo no está modificada por la función renal, ya que su rápido aclaramiento es metabólico (plasmático y tisular) y por lo tanto organoindependiente (Aguilera, 2000).

Únicamente se elimina por el riñón el metabolito GI90291, que no está dotado de actividad farmacológica (Hoke et al., 1995; Hoke et al., 1997).

No se han observado alteraciones en la farmacodinamia en enfermos con diálisis (Aguilera, 2000). También se ha estudiado la depresión respiratoria que produce el remifentanilo en pacientes con una enfermedad renal grave. No se han encontrado diferencias con significación clínica entre los pacientes enfermos y los pacientes sanos, lo que nos sugiere que el remifentanilo puede ser empleado de forma segura en pacientes con enfermedad renal (Shlugman et al., 1994).

Efectos misceláneos

Otros efectos secundarios, ya descritos en otros agonistas μ , se han observado en pacientes humanos. El remifentanilo se ha relacionado con la aparición de vómitos y náuseas (Glass et al., 1993; Egan et al., 1993), aunque Glass et al. (1993) recogieron una baja incidencia. Biallas et al. (2003) realizaron un estudio donde observaron una mayor incidencia de náuseas asociadas a la anestesia inhalatoria que a la anestesia con perfusión continua de propofol, sin embargo no existen diferencias significativas en cuanto a la incidencia de vómito.

Como otros opioides, tras la administración en bolo, se ha observado que el remifentanilo causa rigidez muscular a altas dosis, una complicación que aparece por una inyección rápida (Hughes et al., 1992; Egan et al., 1993; Joshi et al., 1993b; Streisand et al., 1993; Westmoreland et al., 1993).

La rigidez que inducen los opiáceos, que coincide con el principio de la inconsciencia, puede dificultar significativamente la ventilación mecánica del paciente, aunque esta rigidez puede prevenirse fácilmente de forma intraoperatoria con el uso de relajantes musculares (Egan, 1995) o alargando la administración del bolo en 60-90 seg. (Bürkle et al., 1996).

La presión intraocular no parece afectarse por el remifentanilo durante la cirugía ocular con anestesia local (Sung et al., 1994).

Uso clínico

Los anestesiólogos emplean frecuentemente potentes analgésicos como suplementos de la anestesia general. Se emplean en combinación con agentes inhalatorios y relajantes musculares como parte de una anestesia balanceada (Egan, 1995).

En general, en la mayoría de las intervenciones, los opioides de acción corta se prefieren a los de larga duración porque pueden “ayudar” más rápido en una posible emergencia anestésica; esto es importante cuando la duración de la anestesia es impredecible (Egan, 1995).

La familia del fentanilo (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo) ha desplazado a sus predecesores en la anestesia general, ya que tienen unos efectos hemodinámicos mínimos. Por el contrario, la morfina produce hipotensión y la petidina induce taquicardia (Egan, 1995).

La relativa ausencia de efectos adversos hemodinámicos de la familia de las 4-anilidopiperidinas se debe a que no se produce liberación de histamina tras la inyección intravenosa, además de la relativa corta duración de su acción. La familia del fentanilo es farmacocinéticamente superior a sus predecesores convirtiéndose en una mejor elección para el uso intraoperatorio (Egan, 1995).

Sin embargo, fentanilo, sufentanilo y alfentanilo están todavía lejos de ser ideales. Farmacodinámicamente están asociados con diversos problemas y efectos adversos, incluyendo la depresión respiratoria, náuseas, vómitos, rigidez muscular y bradicardia (James et al., 1991; Egan et al., 1993; Torres et al., 1999). Farmacocinéticamente su uso es menos óptimo ya que tienen una larga duración, pudiendo alargar una emergencia anestésica (Egan et al., 1995).

Al contrario que en otras especialidades médicas, en anestesia se necesitan drogas con un rápido inicio de la acción y una terminación predecible de sus efectos, de forma que podamos mantener un estado anestésico y un retorno rápido de la consciencia del paciente. Éste es el perfil farmacocinético en el que se basa actualmente la elección de opioides en anestesia (Shafer y Varvel, 1991).

De esta forma los fármacos de la familia del fentanilo pueden ser considerados farmacodinámicamente iguales pero con evidentes diferencias farmacocinéticas (Mather, 1990). Estas diferencias empiezan a ser marcadas cuando los fármacos son administrados en infusión durante largos períodos (Egan, 1995).

Basándonos en el perfil farmacocinético y en la aparente ausencia de efectos adversos, el remifentanilo representará un importante papel en la farmacopea del futuro. Puede ser de gran utilidad en multitud de procedimientos donde se necesita un profundo efecto analgésico y una rápida recuperación de la conciencia como en pacientes de cirugía mayor ambulatoria, cirugía plástica, neurocirugía, otorrinolaringología, procedimientos diagnósticos dolorosos y manipulaciones dolorosas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Egan, 1995).

El perfil farmacocinético de remifentanilo también nos permite mantener un control preciso del nivel de efecto intraoperatorio (Egan, 1995).

Estudios preliminares del área clínica indican que el remifentanilo puede ser usado como una parte de la anestesia balanceada con fármacos como el propofol, con un resultado favorable (Kallar et al., 1994; Fragen et al., 1994).

Otra ventaja del uso del remifentanilo es el cálculo de su dosis independiente del grado de obesidad del paciente, ya que es calculado sobre la base de su peso ideal (Egan et al., 1998). Del mismo modo, puede emplearse en pacientes con graves alteraciones renales o hepáticas, ya que no existen alteraciones farmacocinéticas importantes (Shlugman et al., 1994; Navapurkar et al., 1995; Dershwitz et al., 1996; Aguilera, 2000).

Como otros derivados de las 4-anilidopiperidinas, el remifentanilo puede provocar efectos adversos tales como depresión respiratoria, rigidez muscular, bradicardia, hipertensión, vómitos y náuseas; estos efectos pueden ser controlados disminuyendo la velocidad de infusión del analgésico durante la inducción (Egan, 1995).

Analgesia postoperatoria con remifentanilo.

Se han comunicado numerosas complicaciones cuando se ha usado remifentanilo como analgésico postoperatorio (Kovak et al., 1995). Diez de 116 pacientes sufrieron un efecto adverso que puso en peligro su vida directamente relacionado con el fármaco. Todas las complicaciones estuvieron asociadas con la aplicación de un bolo durante el postoperatorio con el paciente en respiración espontánea, mientras se administraba una infusión continua de remifentanilo (Torres et al., 1999).

Algunos autores encuentran posible la analgesia postoperatoria con remifentanilo en infusión continua a dosis de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, lo que provoca analgesia en el 50% de los pacientes operados de columna, aunque para ello sea necesaria una monitorización y una vigilancia cuidadosa para evitar los efectos de la depresión respiratoria (Torres et al., 1999).

Se ha propuesto también la administración de remifentanilo en el postoperatorio mediante el sistema PCA (analgesia controlada por el paciente) (Dershwitz y Rosow, 1996), puesto que su efecto comenzaría rápidamente y podría mantenerse durante todo el tiempo que fuese necesario; lógicamente es imprescindible la vigilancia del paciente y el funcionamiento óptimo desde el punto de vista técnico de las bombas de infusión (Servin, 1997).

Tratamiento del dolor tras una perfusión de remifentanilo

El dolor, pese a los esfuerzos de los investigadores, todavía no se puede medir, si bien se ha intentado realizar una aproximación mediante diferentes tests y pruebas. El mejor "medidor" del dolor es el propio paciente, aunque es imposible en veterinaria. Por todo ello, el tratamiento del dolor postoperatorio debe ser lo más eficaz posible, no sólo por el mayor

bienestar del paciente, sino también para disminuir al máximo la morbilidad perioperatoria (Trillo, 2000a).

Debido a su especial farmacocinética, farmacodinamia y metabolismo, el remifentanilo carece de analgesia residual. Por este motivo el anestesiólogo debe planificar e iniciar la analgesia postoperatoria más conveniente en cada caso, antes de terminar la intervención quirúrgica (Albrecht et al., 1998).

Existen diversos protocolos para el control del dolor postoperatorio tras anestesia con remifentanilo y la mayoría de ellos coincide en iniciar la pauta analgésica por lo menos 30 minutos antes de finalizar la intervención; esto a veces supone la administración de la analgesia postoperatoria justo después de la inducción (Albrecht et al., 1998).

En cirugía menor (cirugía laparoscópica, cirugía general menor, otorrinolaringología, maxilofacial, artroscopias) la administración de uno u otro analgésico vendrá determinada por la naturaleza del dolor. La asociación con meperidina es conveniente en aquellos casos en que la intervención se ha prolongado y la manipulación quirúrgica ha sido más intensa de lo esperado (Trillo, 2000b).

En cirugía mayor (laparotomías, histerectomías, prótesis de cadera y rodilla, cirugía torácica, nefrectomías, etc.) es conveniente la administración conjunta de fármacos con diferente mecanismo de acción, ya que de este modo podemos mejorar la calidad de la analgesia y reducir la dosis de opioides y, por tanto, sus efectos secundarios (Trillo, 2000b).

Otro protocolo fue propuesto por Fletcher et al. (2000), que administró 0,25 mg/kg IV de morfina 30 minutos antes de finalizar la intervención. Observaron un porcentaje de depresión respiratoria mayor que con 0,15 y 0,2 mg/kg IV. Por ello la administración simultánea de un morfíco con un AINE en estos casos permite reducir las dosis de morfícos y, por tanto, sus posibles efectos secundarios.

Existen trabajos en los que se administra morfina epidural como analgesia postoperatoria, tras perfusiones de remifentanilo, con buenos resultados (Bowdle et al., 1997).

FENTANILO

Introducción

Es un opioide agonista de los receptores μ que se emplea como analgésico intraoperatorio por la corta duración del inicio de su efecto y por su potencia (Nolan, 2000).

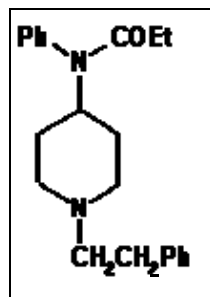
El fentanilo es un analgésico muy potente (aproximadamente 80-100 veces más que la morfina). Tras su inyección tanto intravenosa como intramuscular tiene un rápido inicio de acción, produciendo analgesia, sedación, ataxia, depresión respiratoria y una respuesta exacerbada a los sonidos altos que aparece en 3-8 minutos. También puede emplearse en infusión continua (Lemke, 2003).

Tiene una duración muy corta de la acción; su efecto cesa a los 30 minutos de su aplicación. Los antagonistas de los opioides revierten los efectos del fentanilo (Flacke et al., 1983; Thurmon et al., 1996).

El fentanilo, junto con el sufentanilo y el alfentanilo, son los principales opioides usados en anestesia clínica humana actualmente (Calderon et al., 2001).

Estructura química

Químicamente es el N-Fenil- [1 – (2- feniletil)- 4 piperidil] propanamida.

Figura 6. Estructura química del fentanilo.

Farmacocinética

Absorción y distribución

La vía de administración más aconsejada de este fármaco es la intravenosa. La administración de un bolo intravenoso único produce un efecto rápido y de breve duración. El fentanilo es un opioide muy liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente las membranas biológicas. El inicio de acción del fentanilo se produce a los 10 segundos de su administración, coincidiendo con la rápida captación por parte del tejido cerebral; se equilibra en plasma a los 90 segundos. Los tejidos muy vascularizados lo captan rápidamente. La disminución clínica de sus efectos se inicia a los 5 minutos de su administración intravenosa y es completa a los 60 minutos. Esta rápida disminución de sus efectos clínicos se debe a la redistribución del fármaco a otros tejidos, fundamentalmente al musculo y el tejido graso (Bailey y Stanley, 1998). Este hecho favorece la acumulación del fármaco en estos dos compartimentos tras dosis repetidas o perfusiones mantenidas, dada la gran masa que supone el grupo muscular y la afinidad por el compartimento graso debida a la alta liposolubilidad del fentanilo, por lo que pueden llegar a comportarse como un reservorio del mismo (Shafer y Varvel, 1991).

Aproximadamente el 80% del fentanilo se une a las proteínas plasmáticas. Los hematíes captan cantidades importantes (un 40%) (Meuldermans et al., 1982). La unión a proteínas plasmáticas es del 80-85%, fundamentalmente la α -glicoproteína ácida, aunque también se liga a la albúmina. La unión a estas proteínas es pH dependiente por lo que en estados de acidosis se incrementa la fracción plasmática libre (Calderon et al., 2001).

Dado que su pka es elevado (8,4), a pH fisiológico se encuentra principalmente (<90%) en forma ionizada (Bailey y Stanley, 1998).

Como se ha indicado con anterioridad, la elevada liposolubilidad del fentanilo y su volumen de distribución contribuyen a la variabilidad que observamos en diversos estudios farmacocinéticos (Reilly et al., 1984). El método y la duración de la administración del fármaco influyen notablemente en el tiempo que tardan los niveles sanguíneos de fentanilo en disminuir un 50% (Shafer y Varvel, 1991).

Tras la administración intravenosa de fentanilo, la concentración plasmática decae siguiendo un modelo de cinética tricompartmental (McClain y Hug, 1980; Bentley et al., 1982), con una fase de eliminación rápida durante 1-2 minutos y otra fase de eliminación lenta que dura entre 10 y 20 minutos (Bailey y Stanley, 1998).

La semivida de eliminación se sitúa entre las 3 y las 6 horas, con importantes modificaciones en las personas ancianas. La captación pulmonar como efecto de primer paso es del 75% de la dosis de fentanilo administrada, liberándose rápidamente de este órgano de forma bimodal (Roerig et al., 1987; Taeger et al., 1988). En estado de equilibrio su volumen de distribución es 3-6 l/kg y su aclaramiento elevado (Bower y Hull, 1982).

Metabolismo y excreción

El metabolismo del fentanilo se produce en el hígado mediante N-dealquilación e hidroxilación; presenta un alto índice de metabolismo hepático. Los metabolitos comienzan a aparecer en el plasma 1,5 minutos después de la inyección (Hug y Murphy, 1981). En el hombre, el norfentanilo se detecta en orina hasta 48 horas después de la administración intravenosa de fentanilo (Silverstein et al., 1991). La actividad de los metabolitos del fentanilo no está clara, pero se cree que es mínima. Sólo el 6% se elimina de forma inalterada por la orina (McClain y Hug, 1980).

Farmacodinamia

Actividad en los receptores opioides

El fentanilo es un opioide agonista puro que actúa sobre los receptores μ , κ y σ . La naloxona antagoniza los efectos de este narcótico (Florez, 1997).

Potencia

El fentanilo posee una potencia analgésica dosis dependiente 80-100 veces superior a la de la morfina, gracias a su alta afinidad por los receptores μ . Su acción clínica se caracteriza por una pequeña variabilidad intraindividual, lo que favorece la dosificación perioperatoria. En el periodo intraoperatorio el fentanilo disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos halogenados y los requerimientos de los anestésicos intravenosos de forma dosis dependiente (Kato et al., 1999). Sin embargo el rápido descenso de las concentraciones plasmáticas de fentanilo tras su administración en forma de bolo intravenoso hace que la disminución de la CAM dependa del tiempo que pasó desde que se administró el bolo. La concentración plasmática asociada a un descenso de la CAM 50% es de 0,5-1,7 ng/ml (Westmoreland et al., 1994).

Velocidad de inicio

El fentanilo es un opioide muy liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente las membranas biológicas. Su inicio de acción se produce a los 10 segundos de su administración, coincidiendo con la rápida captación por parte del tejido cerebral, equilibrándose en plasma a los 90 segundos. Los tejidos muy vascularizados lo captan rápidamente. La disminución clínica de sus efectos se inicia a los 5 minutos de su administración intravenosa y es completa a los 60 minutos. Esta rápida disminución de sus efectos clínicos se debe a la redistribución del fármaco en otros tejidos, fundamentalmente el músculo y el tejido graso (Bailey y Stanley, 1998).

Sistema nervioso central

Los efectos directos del fentanilo sobre el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal son mínimos (Harvey et al., 1996).

Efectos cardiovasculares

Las variables hemodinámicas, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémica y pulmonar y la presión de oclusión de la arteria pulmonar o presión de enclavamiento, permanecen inalteradas después de la administración de dosis elevadas del fentanilo (Stoelting et al., 1975; Stanley y Webster, 1978). Otros autores han comunicado frecuencias de hipertensión relacionadas específicamente con la esternotomía entre el 0 y el 100% de los pacientes tratados con 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo (Stanley y Webster, 1978; De Lange et al., 1982; Winands et al., 1983). Las posibles explicaciones de estas diferencias son el tipo de premedicación, la velocidad de administración del fentanilo, la inducción y la o las dosis posteriores de su administración, el momento de su administración y el tipo, dosis y ritmo de administración de los diversos relajantes musculares utilizados para facilitar la intubación endotraqueal y la relajación quirúrgica (Bailey y Stanley, 1998).

A nivel cardiovascular la administración de fentanilo se caracteriza por una gran estabilidad hemodinámica, a pesar de utilizar dosis elevadas. Con dosis de hasta 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ el único efecto hemodinámico apreciable es una ligera disminución de la frecuencia cardíaca, sin modificación de la presión arterial. Esta pequeña bradicardia se puede prevenir con la administración previa de glicopirrolato (Green, 1979). Con dosis superiores de fentanilo se pueden observar descensos de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas en un pequeño porcentaje de los pacientes (Calderon et al., 2001). Por otra parte, la administración conjunta de benzodiazepinas o barbitúricos puede dar lugar a episodios de hipotensión arterial importante por un fenómeno aditivo (Calderon et al., 2001).

Efectos respiratorios

Los efectos respiratorios varían entre una depresión con posible apnea hasta el jadeo. El pico de la depresión respiratoria se observa entre los 5 y 15 minutos después de su administración (Hug y Murphy, 1979).

La depresión respiratoria producida por el fentanilo es similar a la producida por otros opioides a dosis equianalgésicas. Ésta alcanza su nivel máximo a los 5 minutos de la administración en forma de bolo, correlacionándose bien con los niveles plasmáticos del fármaco. El grado de depresión respiratoria inducido por el fentanilo se potencia de forma importante si se asocia a la administración de otros fármacos con efecto depresor respiratorio, como las benzodiacepinas, situación a la que debemos estar atentos especialmente si se coadministran este tipo de fármacos en el periodo postoperatorio. En estos casos es necesaria una monitorización postoperatoria adecuada en las salas de hospitalización (Calderon et al., 2001).

Efectos hepáticos

La eliminación del fentanilo no se altera en los pacientes con cirrosis durante la anestesia general. La vida media terminal del fentanilo refleja su lenta liberación de los depósitos tisulares, más que la eliminación hepática (Bailey y Stanley, 1998). Sólo en aquellos que tengan una grave disfunción hepática y quizás con dosis elevadas de fentanilo, se observará una alteración de las características farmacocinéticas. Las disminuciones del flujo sanguíneo hepático explican la prolongada vida media de eliminación (8,7 horas) del fentanilo (100 µg/kg) y del sufentanilo en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de la aorta abdominal (Hudson et al., 1986; Hudson et al., 1989). En humana existe una correlación positiva entre el consumo del alcohol y la necesidad de suplementos de fentanilo durante la anestesia con óxido nitroso-oxígeno-relajante (Tammisto y Tigerstedt, 1977).

Efectos renales

La insuficiencia renal no debería alterar la farmacocinética del fentanilo. Los metabolitos de este opiáceo pueden acumularse, pero son sumamente inactivos y no tóxicos. Los pacientes con hiperlipoproteinemia fijan más fentanilo a las proteínas plasmáticas pero no muestran alteraciones del efecto clínico (Bower, 1981).

Efectos misceláneos

La rigidez muscular se aprecia fácilmente en el periodo de inducción anestésica cuando se utilizan altas dosis de fentanilo. Se observa con más frecuencia en pacientes de edad avanzada, lo que dificulta o imposibilita la ventilación del paciente con la mascarilla facial. En voluntarios sanos, la administración de 1500 µg de fentanilo en 10 minutos produjo rigidez

muscular en el 50% de los casos. La rigidez muscular puede presentarse sin que se haya producido una disminución del nivel de conciencia en los pacientes por efecto del fentanilo. Puede provocar el cierre de la vía aérea dificultando la intubación y la ventilación de estos enfermos (Moldenhauer y Hug, 1984).

En ocasiones el fentanilo puede producir movimientos de tipo epiléptico no asociados a alteraciones del electroencefalograma (EEG), sino relacionados con el bloqueo de vías motoras inhibitorias de origen cortical. Fentanilo y alfentanilo se han empleado para localizar actividad eléctrica convulsiva temporal en pacientes con epilepsia parcial compleja (Bowdle, 1998).

El prurito asociado a la administración de fentanilo es similar en frecuencia e intensidad al provocado por otros opioides si se administran a dosis equianalgésicas; frecuentemente es de localización facial (Calderon et al., 2001).

El fentanilo presenta un curioso efecto tusígeno cuyo origen no está claro. En un estudio, el 28% de los pacientes que recibieron un bolo de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tosieron durante el minuto siguiente a la administración del mismo (Calderon et al., 2001).

No se ha observado que la administración de fentanilo produzca ningún grado de liberación de histamina. La administración de dosis del orden de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ previenen la respuesta neuroendocrina de estrés manifestada mediante elevación plasmática de los niveles de adrenalina, cortisol, glucosa, ácidos grasos libres y hormona del crecimiento, aunque este efecto no es universal. Sí se han registrado respuestas neuroendoendocrinas de estrés tras administrar dosis inferiores de fentanilo (Cooper et al., 1981).

Uso clínico

Uso en premedicación

En humana se ha empleado en premedicación inmediata aprovechando su efecto analgésico y sedante mediante bolos intravenosos de 25-50 μg (0,5-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) repetidos. En algunos países se encuentra disponible el fentanilo oral para ser administrado por vía intramucosa en la premedicación de pacientes pediátricos. 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ son adecuados para sedación preoperatoria sin inducir depresión respiratoria (Ginsberg et al., 1998). Sin embargo, estas indicaciones exigen la monitorización clínica del paciente por el riesgo de aparición de efectos secundarios durante la inducción anestésica. Se usan frecuentemente fármacos inductores asociados para atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y la intubación traqueal, especialmente en grupos de pacientes como hipertensos o cardiópatas. La práctica anestésica más habitual se basa en la administración de 1,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ antes de la administración del agente de inducción (McEwan et al., 1993). Dado que el efecto máximo clínico del fentanilo en función de la respuesta EEG se produce a los 5 minutos de su

administración, éste debe ser el tiempo tras el cual se realice las maniobras de laringoscopia e intubación endotraqueal para conseguir la máxima atenuación de la respuesta hemodinámica (De la Calle, 1999).

Uso intraoperatorio

En el periodo intraoperatorio el fentanilo se suele usar como fármaco analgésico en la anestesia general balanceada, asociado a la administración de óxido nitroso, con o sin agentes anestésicos volátiles y fármacos bloqueantes neuromusculares. En estos casos se suelen administrar dosis de 0,5-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ según el nivel de estimulación quirúrgico, repetidos cada 30 minutos. Otra alternativa se basa en la administración inicial de una dosis de 2-8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de una perfusión continua entre 0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Sin embargo uno de los problemas de utilizar infusiones de fentanilo como analgésico intraoperatorio es el incremento de su vida media sensible al contexto con la prolongación de la infusión. Generalmente es preferible la administración en bolos según la presencia de estímulos intraoperatorios para evitar aumentar la incidencia de depresión respiratoria postoperatoria y evitar el uso de fármacos antagonistas opioides (Sear, 1998).

En los últimos lustros se ha propugnado el uso de fentanilo a dosis altas (50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$) como único agente anestésico, basándose en el alto grado de estabilidad hemodinámica que proporciona. Esta técnica se ha propuesto especialmente para pacientes cardiópatas, en los cuales prácticamente se podría eliminar la respuesta neurohormonal de estrés frente a los estímulos quirúrgicos sin apenas efectos depresores cardiovasculares. Sin embargo, es necesaria la aplicación de otros agentes de carácter hipnótico, como benzodiazepinas o agentes halogenados, para garantizar la ausencia de despertar intraoperatorio, lo que no se consigue aún tras dosis muy altas de fentanilo. Además, estas dosis requieren el uso de bloqueantes neuromusculares para prevenir la rigidez muscular inducida por opioides y garantizar condiciones quirúrgicas de relajación muscular (Calderon et al., 2001).

Analgesia postoperatoria

El enfoque tradicional de la analgesia postoperatoria consiste en iniciar el tratamiento cuando la cirugía ha terminado y se experimenta dolor. Las evidencias señalan las ventajas de administrar analgésicos potentes o técnicas de bloqueo nervioso antes de la estimulación quirúrgica. La estimulación nociva intensa puede sensibilizar partes del sistema nervioso central a las aferencias posteriores. La aplicación transdérmica de fentanilo después de la cirugía ha demostrado ser eficaz en humana (Caplan et al., 1989). Este método de administración de opiáceos evita la molestia de las inyecciones y ofrece una alternativa útil a los pacientes que no pueden o rechazan la administración oral. Se logran niveles sanguíneos terapéuticos y se observan los efectos secundarios habituales asociados a la

administración de opiáceos. Al igual que con otras vías de administración es necesario individualizar el ritmo de administración (Woolf, 1989).

MORFINA

Introducción

La morfina es un opiáceo agonista puro. Es el que más se utiliza con fines terapéuticos y continúa siendo el fármaco patrón para el estudio de los nuevos opioides sintéticos (Florez, 1997; Thurmon et al., 1996; Calderon et al., 2001; Lemke, 2003).

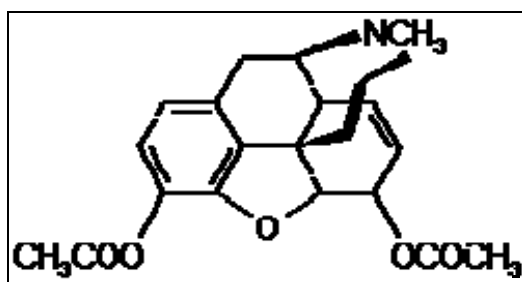
En los animales su mayor efecto farmacológico es la analgesia. Produce un incremento rápido y marcado en la síntesis de serotonina, que se relaciona con su actividad analgésica (Godefroy et al., 1980; Lemke, 2003) y sedante (Waterman-Pearson, 1999).

En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores (con o sin adicción), etc. (Florez, 1997; Calderon et al., 2001). La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos internos. Dosis crecientes pueden provocar sueño profundo y coma. La morfina altera el electroencefalograma (EEG): reduce el ritmo α e incrementa el ritmo lento. Dosis muy altas llegan a provocar episodios críticos, con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje y paroxísticos. Acompañados de convulsiones, alternantes con períodos de silencio bioeléctrico (Florez, 1997).

Propiedades químicas

La morfina es un alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera (*Papaver somniferum*). La estructura de la morfina es rígida, en forma de T. Químicamente puede considerarse un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina (Florez, 1997).

Figura 6: Estructura química de la morfina.



Farmacocinética

Absorción y distribución

Varía atendiendo a las múltiples vías de administración. Por vía oral, la más utilizada en el dolor crónico en humana, la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable (15-64%) debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado (fracción de extracción hepática de 0,7), luz y pared del tubo digestivo. Por lo tanto, la relación dosis-nivel entre diversos individuos es muy pobre, aunque bastante constante en un mismo paciente. Con la morfina de liberación simple se alcanza la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) entre 1,5 y 2 horas de la administración, con una duración del efecto de 4-6 horas. La morfina de liberación retardada alcanza la $C_{\text{máx}}$ a las 3-3,5 horas de su administración, tiene una semivida de eliminación similar a la de la liberación simple y su acción dura 8-12 horas. Por vía rectal, la biodisponibilidad es del 30%. Por vía IM y SC las $C_{\text{máx}}$ se alcanzan a los 30-60 min, durando el efecto unas 4-6 horas; para tratamientos de larga duración se recomienda la infusión subcutánea por su eficacia y comodidad. Por vía IV el efecto analgésico máximo se alcanza rápidamente, pero es fugaz (2-3 horas), por lo que si se precisa un efecto mantenido, se debe utilizar infusión continua o, en humana, la técnica de analgesia controlada por el paciente. La mayoría de los sistemas permiten combinar la infusión continua con la administración rápida de bolos (Florez, 1997).

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero por su hidrofilia atraviesa con dificultad, aunque suficientemente, la barrera hematoencefálica (concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR): 17,5% de la plasmática) y bien la placentaria. En el plasma se une a la albúmina en un 35% (Hug et al., 1981; Florez, 1997).

Tras su administración, el inicio de acción no es muy rápido, pero la duración de su efecto es larga según indica su vida media plasmática (Waterman–Pearson, 1999).

Metabolismo y excreción

Se elimina el 90% por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronidación con formación de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G) (Brunk y Delle, 1974; Thurmon et al., 1996; Florez, 1997), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación. Sin duda, los metabolitos más abundantes son la M-3-G, y en mucha menor medida, la M-6-G, especialmente cuando se emplea la vía oral. Aunque ambos son hidrófilos, se pueden presentar en dos formas, una extendida y otra plegada cuya lipofilia es similar a la de la morfina. La M-3-G carece de actividad analgésica y no tiene afinidad por los receptores opioides; sin embargo, parece capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina y contribuir a algunos de los efectos de intolerancia morfínica. En cambio, la M-6-G tiene afinidad por los receptores y ejerce acciones opioides (analgesia y depresión respiratoria), por lo que puede contribuir a la acción de conjunto; ésta puede ser la razón de que la morfina oral en dosis múltiples presente un índice de potencia oral/parenteral superior al que se presenta con dosis única (1:2 frente a 1:6) (Pasternak et al., 1987; Florez, 1997). La excreción de los metabolitos y de morfina se realiza por vía renal (Mazoit et al., 1990; Florez, 1997). La semivida es muy variable, con un valor medio de 3 horas para la morfina y algo mayor para los metabolitos (de 2,5 a 7 horas). En la insuficiencia hepática se conserva la capacidad de conjugación de la morfina, por lo que no cambian sustancialmente sus constantes farmacocinéticas (Florez, 1997).

La insuficiencia renal favorece la acumulación de los metabolitos, en especial la M-3-G, sin afectar prácticamente la de la morfina. En el anciano disminuyen el volumen de distribución y el aclaramiento. En el niño prematuro, recién nacido y hasta un año de edad, la semivida de eliminación es mayor que en el adulto (de 7 a 14 horas), con menor unión a proteínas y menor aclaramiento plasmático por inmadurez renal y hepática. Por vía espinal, la cinética es muy distinta: se alcanzan elevadas concentraciones en el LCR, que se mantienen durante varias horas (hasta 24 horas) debido a la escasa liposolubilidad del fármaco, que le obliga a permanecer más tiempo en el espacio raquídeo; sin embargo, pasa también a la circulación general en concentraciones suficientes para producir algunos efectos sistémicos (Thurmon et al., 1996; Florez, 1997).

Farmacodinamia

Actividad en receptores opioides

La morfina se caracteriza por activar con gran afinidad y potencia los receptores μ . De hecho, la anulación de estos receptores suprimen la mayor parte de sus acciones, incluida la

inducción de farmacodependencia en humana (Florez, 1997). También actúa sobre los receptores K y δ (Nolan, 2000).

Efectos sobre sistema nervioso central

La analgesia es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. Sin embargo, algunos dolores, como los denominados por desaferentización (ciertas neuralgias, miembro fantasma, etc.), se resisten a la acción del opioide. La analgesia es consecuencia de la acción de la morfina sobre los receptores (principalmente μ) situados en diversos puntos del SNC, tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla (Florez, 1997; Thurmon et al., 1996; Calderon et al., 2001; Lemke, 2003).

En el *sistema aferente*, la morfina interactúa a nivel espinal con los receptores opioides que se encuentran en las terminaciones de las fibras sensitivas primarias que penetran en las astas ventrales, así como con los localizados en las dendritas y los somas de las neuronas espinotalámicas de las láminas I y V. Por este mecanismo reduce la actividad que ha de ascender por la vía espinotalámica. En el mesencéfalo y el diencefalo deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y periventricular y los núcleos intralaminares del tálamo, estructuras que forman parte de las vías espinoreticular y espinomesencefálica (Florez, 1997; Calderon et al., 2001).

El *sistema eferente* o descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal tiene su origen en localizaciones cortical, mesencefálica y bulbar. Abundan en él neuronas y terminaciones de carácter opioide en íntima conexión con otros sistemas (serotonérgicos, sustancia P, neurotensina, noradrenalina, etc.), que proyectan sus prolongaciones hacia las láminas de las astas ventrales de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides situados en estos niveles, particularmente en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) y en el bulbo (núcleos rostroventrales), provoca la activación de un sistema neuronal inhibitorio de la transmisión nociceptiva, de proyección descendente (sistema *off* del bulbo), al tiempo que inhibe un sistema contrapuesto, también bulbar y descendente, de carácter excitador (sistema *on*). Por tanto, la morfina y los demás agonistas puros, utilizan y potencian la función inhibitoria descendente que se expresa, en último término, en las astas ventrales de la médula. La morfina actúa también a nivel límbico y cortical, donde hay abundantes receptores opioides; de este modo, el opiáceo no sólo suprime o reduce la sensibilidad dolorosa sino que atenúa la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor, sustituyéndolo incluso en ocasiones por una sensación de bienestar o de agrado. Finalmente, algunos datos sugieren la posibilidad de que la morfina actúe también sobre receptores opioides situados en terminaciones nerviosas

periféricas (los nociceptores), al menos en situaciones caracterizadas por la existencia de un componente inflamatorio crónico (Florez, 1997; Calderon et al., 2001).

Todo este conjunto de acciones ejercidas sobre múltiples sistemas y a niveles tan diversos del neuroeje ejercen, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo (Florez, 1997).

La morfina produce un efecto irregular en el cerebro dependiendo de las especies en las que se administra. De ahí que su uso como preanestésico quede relegado a los perros. Se ha descrito la aparición de excitación en gatos, caballos, roedores y perros y es dosis dependiente (Thurmon et al., 1996). En gatos, la morfina administrada a dosis de 0,1 mg/kg SC no produce excitación y la analgesia se alarga hasta 4 horas (Davis y Donnelly, 1968; Lemke, 2003), mientras que a dosis de 1 mg/kg aparece midriasis, hipersalivación y ansiedad de forma evidente (Davis y Donnelly, 1968).

Efectos cardiovasculares

Son complejos porque intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona; si la ventilación pulmonar está asegurada, la función cardiovascular resiste mucho a la acción de la morfina. Puede producir bradicardia de origen vagal, más apreciable si la administración es IV. Provoca también hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, que repercute en la reducción de la poscarga y la precarga, respectivamente (Florez, 1997; Lemke, 2003).

Sólo a dosis muy elevadas o en situaciones de shock puede perjudicar seriamente la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede ser debida a la liberación de histamina (Florez, 1997; Calderón et al., 2001; Lemke, 2003), aunque esta liberación puede disminuir con una administración lenta del fármaco (Calderón et al., 2001). En la circulación cerebral causa vasodilatación por el aumento de PCO₂, con elevación de la tensión intracraneal; esto se ha de tener en cuenta en casos de traumatismos cerebrales o fenómenos expansivos, tratando de asegurar la normocapnia (Florez, 1997; Calderón et al., 2001).

En muchas especies animales la morfina no deprime el miocardio de una forma significativa. La frecuencia y el ritmo normalmente no se alteran, por lo que no tiene un efecto importante sobre el gasto cardíaco. Puede producir liberación de histamina, vasodilatación periférica, bradicardia y un incremento de la hormona antidiurética (Thurmon et al., 1996).

En caballos produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media sistólica y diastólica (Kalpravidh et al., 1984).

Efectos respiratorios

La morfina deprime la respiración de manera dosis dependiente, por su acción sobre los receptores μ y δ situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio (Thurmon et al., 1996; Florez, 1997; Calderón et al., 2001). En la especie humana deprime el volumen minuto respiratorio, afectando más la frecuencia que el volumen tidal; dosis altas llegan a producir ritmos anormales y apnea (Florez, 1997; Lemke, 2003). La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 y a la hipoxia; por ello desplaza hacia la derecha la curva de relación entre PCO_2 y ventilación alveolar y eleva el umbral apneico. La acción de la morfina sobre el ritmo respiratorio es ejercida sobre la protuberancia, mientras que la reducción de la amplitud y de la respuesta al CO_2 lo es sobre el bulbo. Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta la PCO_2 y se reducen el pH arterial y la PO_2 , apareciendo acidosis respiratoria (Florez, 1997; Calderón et al., 2001; Lemke, 2003). Determinadas enfermedades que requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*), aumentan la respuesta depresora a la morfina e incrementan el riesgo de insuficiencia respiratoria grave. El grado de depresión no sólo depende de la dosis sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC; la depresión es máxima por vía IV e intraventricular y mínima por vía oral y epidural. En este último caso puede aparecer una depresión respiratoria diferida (varias horas después de la administración), probablemente como consecuencia de un ascenso hacia el encéfalo, vía líquido cefalorraquídeo (Florez, 1997).

Como la mayoría de los opioides, la morfina deprime la tos, afectando principalmente el conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos. Puede producir cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina (Florez, 1997; Calderón et al., 2001).

En veterinaria la depresión del centro respiratorio se ve reflejada en una disminución del volumen minuto y un incremento de la PCO_2 . Tanto la hipercapnia como la hipocapnia parecen incrementar las concentraciones de morfina y prolongan su vida media, si la comparamos con los valores obtenidos durante la normocapnia (Finck et al., 1977; Nishitaten et al., 1979; Calderón et al., 2001).

Efectos renales

Provoca con frecuencia retención urinaria. Este efecto se debe también a una acción supraespinal y espinal, por lo que aparece una inhibición de la respuesta refleja a la micción (Florez, 1997; Calderón et al., 2001). Esta retención es mayor cuando se administra vía espinal en analgesia epidural (Calderón et al., 2001).

En muchas especies la morfina se metaboliza por el hígado a M-3-G, que se elimina por la orina y como ya hemos comentado, interacciona con la morfina (Pasternak et al., 1987; Florez, 1997). La morfina estimula la producción de hormona antidiurética, pudiendo disminuir la producción de orina hasta un 90%. Por ello, este fármaco está contraindicado en animales con fallo renal (Thurmon et al., 1996).

Efectos gastrointestinales

La morfina produce náuseas y vómitos de forma dosis dependiente por estimulación de la zona gatillo del centro del vómito (Calderón et al., 2001). Además, provoca un aumento del tono muscular del tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una inhibición de la actividad neurógena que repercute en una depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia aparece retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, con hipertonía de los esfínteres (Florez, 1997; Thurmon et al., 1996; Calderón et al., 2001; Lemke, 2003).

En estos efectos intervienen una acción central y otra periférica. La acción central deriva de la interacción con los receptores situados a nivel supraespinal y espinal (Florez, 1997; Lemke, 2003). La acción periférica se ejerce sobre los plexos mientéricos, donde inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal. Los receptores implicados son preferentemente los μ (Florez, 1997).

En perros, tras la administración de una dosis alta de morfina vía parenteral, aparecen vómitos y defecación (Thurmon et al., 1996).

Otros efectos

La morfina en la especie humana suele producir hipotermia de origen hipotalámico. En otras especies, su acción puede ser hipotérmica o hipertérmica según las dosis y las especies, por acción a múltiples niveles (Florez, 1997). Según Lemke (2003) a dosis terapéuticas produce una disminución del ritmo metabólico basal, que conduce a un descenso de la temperatura corporal entre 1 y 3 °C.

Produce miosis de gran intensidad por acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al nervio oculomotor; esta miosis puede ser inhibida por fármacos de carácter atropínico. En casos de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica (Florez, 1997; Calderon et al., 2001).

En ocasiones, y dependiendo de la dosis, puede producir hipertonía muscular de origen central, quizá por activación de los receptores opioides que existen en abundancia (junto con circuitos opioidérgicos) en los ganglios basales (Florez, 1997).

La morfina puede modificar la secreción hipofisaria al actuar tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Existe una controversia en la inhibición o estimulación de la

secreción de algunas hormonas. Así, según Florez, (1997) estimula la secreción de ACTH, somatotropina, prolactina, b-MSH y hormona antidiurética e inhibe la secreción de TSH, LH y FSH, aunque a las dosis empleadas comúnmente en clínica estas acciones endocrinas no suelen tener especial importancia. Por el contrario, según Calderón et al. (2001), interfiere la liberación de péptidos hipotalámicos de forma directa e indirecta, inhibiendo la liberación de ACTH, CRF, β -endorfinas, FSH y LH, mientras que la prolactina y la hormona del crecimiento pueden aumentar.

Desarrollo de tolerancia

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis (Florez, 1997).

La velocidad con que aparece no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general se desarrolla más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión) y en menor grado a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide (Florez, 1997).

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y depende del tipo de receptor opioide activado, pero no suelen apreciarse cambios en el número o en la afinidad de los receptores. El fenómeno parece depender de mecanismos intracelulares que modifican o tratan de equilibrar la alteración inducida en la célula tras la activación del receptor: es un fenómeno posreceptor. Así, por ejemplo, en muchos modelos se ha comprobado un paralelismo entre desarrollo de tolerancia y reducción en la capacidad de los opioides para inhibir la adenililciclasa (Florez, 1997).

Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor opioide; por lo tanto, si una acción (por ejemplo, analgesia) es provocada por la activación de cualquiera de dos receptores (por ejemplo, μ y δ) y se desarrolla tolerancia al agonista de uno de ellos (por ejemplo, el μ), aún se podrá obtener el efecto mediante el uso del agonista del otro tipo de receptor (en este caso, el δ) (Florez, 1997).

Reacciones adversas e interacciones

Se deducen claramente de sus acciones farmacológicas. En humana, en el empleo cotidiano con fines terapéuticos destacan las náuseas y los vómitos, mayores cuando el enfermo está en posición de pie o ambulatoria; aparecen inicialmente en el 50 % de los enfermos, pero se crea tolerancia con rapidez. La miosis, el estreñimiento y la retención urinaria son también frecuentes; no se produce tolerancia a ellos y pueden requerir medidas coadyuvantes. La depresión respiratoria varía según las circunstancias y está sometida a la

acción potenciadora de neurolépticos, anestésicos y otros fármacos depresores. Los inhibidores de la monoaminoxidasa –MAO- también potencian la acción depresora de los opioides. Se tendrá especial cuidado en enfermos con patología respiratoria (por la depresión respiratoria), hepática y en ancianos (por la menor metabolización). A su vez, pueden producir prurito, diaforesis, hipertensión intracraneal e hipotensión postural. Por sobredosificación aparece estupor que evoluciona hacia el coma, depresión respiratoria que llega a la apnea y alteraciones metabólicas secundarias (acidosis respiratoria). Su tratamiento requiere el empleo de naloxona. Hay que vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión y taquicardia) o la aparición de un síndrome de abstinencia. Son necesarias otras medidas de apoyo respiratorio y electrolítico. Ocasionalmente puede producir hipertonía muscular y mioclonías. En cuanto a la producción de acciones psicológicas en humana e inducción de farmacodependencia, los inhibidores de la MAO, los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y las benzodiazepinas intensifican los efectos depresores de los fármacos opioides en general, aumentando sus efectos adversos. Al favorecer la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. El retraso en el vaciamiento gástrico retrasa la absorción de otros fármacos. La dexanfetamina, la hidroxizina, los antidepresivos tricíclicos y los antagonistas del calcio en determinadas circunstancias pueden incrementar la actividad analgésica (Flores, 1997).

Uso clínico

En la clínica anestésica la morfina se emplea en premedicación, como parte de la anestesia balanceada, para analgesia postoperatoria y como sedante en unidades de reanimación y cuidados intensivos (Calderón et al., 2001).

Las dosis de morfina en perros varían de 0,1 a 2 mg/kg SC, IM o IV muy lenta, presentando generalmente una depresión del sistema nervioso central, aunque en ocasiones puede provocar excitación (Lukasic, 1999). Según Waterman–Pearson (1999) las dosis varían de 0,1 a 0,5 mg/kg SC, IM o IV cada 4 ó 6 horas. La morfina se ha usado como analgésico único en cesáreas de perras; la dosis de 8,8 mg/kg produce depresión respiratoria de la madre y los cachorros. La perra presenta ataxia durante un largo periodo (18 horas), desatendiendo a los cachorros. Cuando se utiliza esta técnica debemos emplear un antagonista para acelerar la recuperación de la madre y los cachorros. El uso de dosis altas de morfina para producir sedación profunda en los perros no es una técnica aconsejada (Thurmon et al., 1996).

La morfina se ha usado como preanestésico asociada a atropina en perros. Se pueden combinar dosis bajas de morfina (0,1-0,2 mg/kg) con dosis bajas de xilacina (0,1-0,2 mg/kg) y con un anticolinérgico inyectado vía intramuscular como preanestesia en perros sanos (Thurmon et al., 1996).

En gatos, las dosis recomendadas por Waterman-Pearson (1999) son de 0,1-0,2 mg/kg IM o SC cada 6 u 8 horas, mientras que Lukasic (1999) recomienda dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg SC o IM. Soler et al. (2002) emplearon dosis de 0,2 mg/kg IM. Ambos autores coinciden en que la administración de morfina en dosis altas puede producir un efecto de excitación sobre el sistema nervioso central si no se emplea asociado un sedante. Así, Soler et al. (2002) emplearon la dosis citada de morfina asociada a la medetomidina (20 µg/kg IM) asociadas en la misma inyección y no observaron en ningún caso excitación del paciente.

El uso de la morfina en caballos está limitado porque produce excitación, siendo peligroso tanto para el animal como para quien los maneja. En ponis dosis de 0,66 mg/kg IM, produce una buena analgesia para el dolor superficial (2 horas), pero tiene un efecto muy leve sobre el dolor visceral (Thurmon et al., 1996).

En caballos la administración intravenosa de morfina y xilacina a dosis de 0,75 mg/kg y 1,2 mg/kg respectivamente, produce una inmovilización y una analgesia mayor que en el caso de administrar xilacina únicamente. Tras la administración de morfina se ha observado sudoración, temblores y manchas cutáneas (Klein y Baetjer, 1974).

En humana, la dosis para uso intravenoso durante el mantenimiento de la anestesia de un adulto es de 0,01-0,2 mg/kg. El uso intraoperatorio de la morfina ha sido relegado por fármacos de acción más corta como el fentanilo, alfentanilo y, más recientemente, el remifentanilo (Calderón et al., 2001).

Por vía intravenosa, la morfina es considerada como el analgésico de elección en seres humanos en el tratamiento del dolor postoperatorio, administrada en bolos o perfusión continua (Calderón et al., 2001).

MELOXICAM

Introducción

El meloxicam es un AINE de nueva generación, de la familia de las enolcarboxiamidas (Noble y Balfour, 1996).

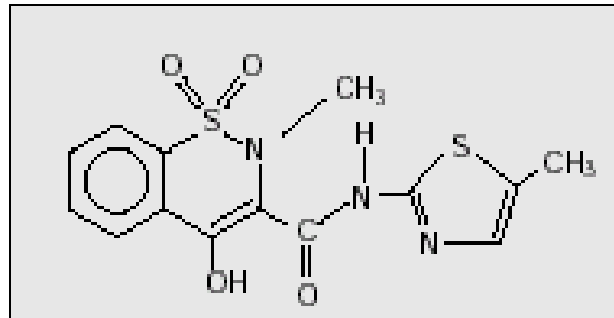
Tiene una actividad antiinflamatoria intrínseca alta combinada con un bajo potencial ulcerogénico, ya que inhibe selectivamente la COX₂, que es la enzima que produce alteraciones inflamatorias en condiciones patofisiológicas (Engelhardt et al., 1996).

Estructura química

El meloxicam es el [4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2benzotiacina-3-carboxiamida-1,1-dióxido, [UH-AC 62 XX] (Boehringer Ingelheim).

Junto al piroxicam y al tenoxicam forman el grupo de los AINEs enólicos (Noble y Balfour, 1996).

Sus metabolitos principales son el 5-carboxi metabolito (UH-AC 110 SE) y el 5-hidroximetil metabolito (AF-UH 1 SE). A pesar de la relación estructural con otros AINEs (Woolf y Radulovic, 1989, Olkkola et al., 1994), la introducción de un grupo metilo facilita la formación de metabolitos, lo que ocasiona una eliminación más rápida, con una vida media más corta (Schimid et al., 1995).

Figura 7: Estructura química del meloxicam

Farmacocinética

Absorción

La absorción oral en ratas es del 95%. Aunque se ha demostrado que el meloxicam se absorbe en todo el sistema digestivo, las características ácidas que le confiere el grupo enólico hidroxílico hacen que ésta pueda variar a lo largo del tracto gastrointestinal con las variaciones de pH (Busch et al., 1998).

En perros se han observado diferencias entre la absorción del fármaco tras su administración oral y subcutánea, debido a las diferencias existentes entre las formulaciones farmacológicas y las diferencias entre la absorción en el sistema gastrointestinal y piel. Se obtienen tiempos mayores tras la administración oral y concentraciones mayores tras la administración subcutánea (Busch et al., 1998).

En humana, la concentración pico se produce entre 5 y 6 horas tras su administración oral sin que se vea afectado por la ingesta de alimento (Torres et al., 2001).

Distribución

Las mayores concentraciones las vamos a encontrar en el hígado, siendo similares a las medidas en sangre. Podemos encontrar pequeñas cantidades en riñón, piel, pulmón y tracto intestinal y menores aún en el músculo esquelético y sistema nervioso central (Busch et al., 1998).

El meloxicam se distribuye mejor en los lugares donde hay inflamación, probablemente por el menor pH de esas zonas (Busch y Engelhardt, 1990).

Metabolismo y excreción

El aclaramiento del meloxicam se debe exclusivamente a su metabolismo, ya que se han encontrado inalterado en cantidades insignificantes en orina y heces. Así, la biotransformación es la fuente de eliminación del meloxicam en todas las especies. Los metabolitos principales, tanto en humana como en ratas, ratones y cerdos, son 5'-

hidroximetil y el 5'-carboxi (Busch et al., 1998). Schmid et al. (1995) detectaron otros metabolitos en humana y en ratas, siendo el principal el 5-metil-2-tiazolil, que es un ácido aminooxoacético típico de los oxicams (Woolf y Radulovic, 1989).

Aunque ni el 5'-hidroximetil ni el 5'-carboxi presentan actividad farmacológica a dosis terapéuticas, sus perfiles farmacocinéticos difieren del meloxicam (Engelhardt y Trummelitz, 1990).

La excreción renal es la principal vía de eliminación en ratas, con aproximadamente el 70% de la dosis administrada vía oral. El resto se elimina por heces. Aunque las concentraciones sanguíneas en la fase inicial sean similares en machos y hembras, hay una clara diferencia entre los sexos durante la fase larga de eliminación, ya que las hembras presentaron mayores concentraciones fruto de una menor tasa de eliminación (Busch et al., 1998). En machos sólo el 8% de la dosis permaneció en el organismo tras las 72 horas de la administración, mientras que en hembras quedaba el 30%. La eliminación fue completa después de 96 horas tanto en machos como en hembras (Busch et al., 1998).

También se elimina por leche apareciendo altas concentraciones, hasta un 70%, una hora después de su administración (Busch et al., 1998).

Farmacodinamia

Efectos sobre sistema nervioso central

La actividad antiálgica de los AINEs es de intensidad moderada o media, aunque alcanzan un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides. Sin embargo, presentan la ventaja de no alterar el sensorio o la percepción, lo cual redundaría en una utilización clínica menos comprometida (Florez, 1997).

Clásicamente se ha aceptado que la acción analgésica de los AINEs tiene lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular. Así impiden que los eicosanoides contribuyan, con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.). Sin embargo, no existe ninguna correlación precisa entre la actividad anticiclooxigenasa *in vitro* y el efecto analgésico en todos los modelos de dolor experimental o clínico (Florez, 1997).

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que pueden sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica. No obstante, en determinadas inflamaciones reumáticas, el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINEs como analgésicos y como antiinflamatorios; de ahí su limitación en el tratamiento de dichos procesos (Florez, 1997).

Efectos renales

Reducción de la función renal.

El efecto agudo de los AINEs en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en esta situación. Sin embargo, en situaciones patológicas en que esté comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas, que desempeñan un papel esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados. Esto ocurre en estados de hipotensión y en todos aquellos en que exista hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como insuficiencia cardíaca congestiva, contracción de volumen por depleción sódica o cirrosis hepática con ascitis. Son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal aquellos pacientes con glomerulonefritis crónica o en tratamiento con diuréticos. En estas situaciones los AINE pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal, aunque el riesgo de aparición es escaso en el caso del meloxicam (Florez, 1997).

Retención de agua, sodio y potasio.

Las prostaglandinas influyen en la capacidad renal de regular el equilibrio hidroelectrolítico por varios mecanismos: antagonizando la acción de la hormona antidiurética, inhibiendo el transporte activo de cloro en la rama ascendente del asa de Henle y regulando el flujo renal. De esta forma, el meloxicam puede provocar edemas, poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, o desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, reduce la eficacia diurética de la furosemida y de ciertos tratamientos antihipertensores. Obviamente, el riesgo va en función de la mayor o menor participación de las prostaglandinas en la regulación de las funciones renales en una situación concreta (Florez, 1997).

Toxicidad

La incidencia de reacciones adversas es, en conjunto, algo inferior a los de su grupo. Predominan las de localización gastrointestinal (17-19%) aunque la incidencia en humana de complicaciones gastrointestinales graves es significativamente menor para el meloxicam (0,1-0,2%) que para el piroxicam (1,2%) (Florez, 1997).

Durante el primer año de utilización en Canadá, en 1.250.000 perros se produjeron 12 reacciones adversas asociadas a su administración, que consistieron en vómitos y diarreas.

En 11 de los 12 casos estas reacciones se produjeron después de varios meses iniciado el tratamiento y su duración fue de varios días (Mathews, 2000).

Como los demás AINEs, puede alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina aunque, a este respecto, el meloxicam parece bastante más seguro y no inhibe significativamente la excreción de PGE₂ urinaria (Florez, 1997).

Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consonancia con su selectividad relativa sobre la COX₂ (Florez, 1997).

Uso clínico

El meloxicam ha probado su eficacia frente al dolor después de distintos procedimientos quirúrgicos, procesos inflamatorios y problemas crónicos ortopédicos, así como en procedimientos médicos dolorosos en perros y gatos (Lascelles y Waterman-Pearson, 1997).

Su administración mantiene buenos niveles de analgesia durante 24 horas y se ha determinado su potencia para disminuir las necesidades de anestésicos inhalatorios cuando se combina con opiáceos durante la anestesia quirúrgica. Su administración prequirúrgica proporciona analgesia perioperatoria y postoperatoria (Tendillo y Capacés, 2001). Se ha empleado en el preoperatorio asociado al remifentanilo reduciendo la CAM del halotano (Tendillo y Capacés, 2001).

La dosis empleada en perros es de 0,2 mg/kg vía intravenosa o subcutánea cada 24 horas. En gatos se emplean las mismas dosis, pero únicamente se administra vía subcutánea. La dosis oral es similar en ambas especies, 0,1 mg/kg, pero varía la frecuencia de administración, siendo diaria en el perro y en gatos cada 48 horas (Tendillo y Capacés, 2001).

En humana, el meloxicam está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, situaciones en las que su eficacia es similar al piroxicam o diclofenaco con un mejor perfil de tolerancia. La dosis de meloxicam para el tratamiento de la osteoartritis es de 7,5 mg/día y en la artritis reumatoidea, 15 mg/día, en ambos casos en una sola dosis (Florez, 1997).

PROTOCOLO ANESTÉSICO

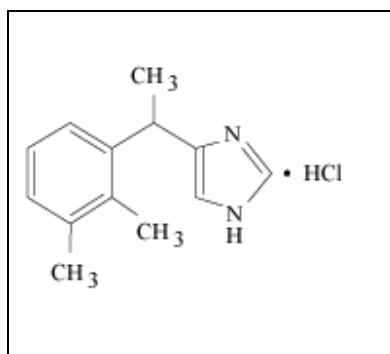
MEDETOMIDINA

Estructura química

Es un sedante α_2 agonista, derivado del imidazol, cuya fórmula química es el 4-(1-(2,2-dimetil fenil)etil-1) H imidazol. Existen dos estereoisómeros: el D es la forma activa que afecta a los sistemas nervioso y cardiovascular, mientras que el L es inactivo (Vickery et al., 1988; Savola et al., 1989; Virtanen, 1989; Schmeling et al., 1991). Actúa estimulando específicamente los receptores α_2 adrenérgicos centrales, siendo mucho mayor su afinidad hacia estos que hacia los α_1 (Berthelsen y Pettinger, 1977; Virtanen, 1989).

Otros sedantes de este grupo, los agonistas α_2 -adrenérgicos son la xilacina, la detomidina y la romifidina. Poseen propiedades y características particulares y distintas del resto de sedantes (Lumb y Jones, 1973; Turner, 1990).

Figura 8: Estructura química de la medetomidina.



Farmacocinética

Las vías de administración empleadas en la clínica son la intravenosa y la intramuscular. La subcutánea proporciona una sedación poco predecible y la vía oral no es práctica, ya que este fármaco se metaboliza rápidamente en el hígado tras absorberse en la mucosa intestinal (Vainio, 1989). La vía sublingual produce una sedación similar a la que se consigue vía intramuscular, aunque no tan profunda (Hall et al., 1994).

En el perro, tras su administración intravenosa, su acción es visible en un minuto, debido a que la absorción es completa y se distribuye rápidamente (Vainio et al., 1989). Consigue su máxima concentración plasmática en los primeros treinta minutos. Su vida media de distribución es menor de diez minutos. Se elimina principalmente por la orina y, en menor medida, por las heces en forma de diversos metabolitos hidrolizables por la β -glucuronidasa (Salonen, 1989).

Farmacodinamia

Efectos sobre el SNC

Sedación y analgesia

Como el resto de los sedantes de su grupo, la medetomidina induce sedación mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos (Doze et al., 1989), lo que produce la inhibición de las neuronas del locus coeruleus del cerebro y evita la activación de las mismas.

Los signos de sedación aparecen unos 3,5 minutos después de la inyección intramuscular (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; Vähä-Vahe, 1989a, Vainio et al., 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Young et al., 1990; Cullen y Reynoldson, 1993). El decúbito lateral se adopta a los $6,7 \pm 0,5$ min. después de la dosis de $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ (Clarke y England, 1989). Raramente se emplean dosis superiores, ya que la sedación es muy profunda y el decúbito a menudo dura más de una hora.

Los sedantes α_2 agonistas producen analgesia estimulando varios lugares de las vías nerviosas que transmiten la sensación dolorosa, tanto a nivel espinal como supraespinal (Ossipov et al., 1989; Virtanen, 1989; Ossipov et al., 1990; Omote et al., 1991; Pertovaara et al., 1991; Pertovaara, 1993). Se ha detectado una alta concentración de receptores α_2 en el asta dorsal de la médula espinal (en el que hay sinapsis de las fibras nociceptivas) y en el tronco cerebral, donde es probable que se inicie la modulación de las señales del dolor (Unnerstall et al., 1984).

La afinidad por los receptores α_1 y α_2 varía para cada agente (Scheinin et al., 1989; Aantaa et al., 1993), al igual que existe variación en la sensibilidad de los receptores a los fármacos

(Scheinin et al., 1989). La afinidad de la medetomidina por los receptores α_1/α_2 es de 1/1620, mientras que en el caso de la xilacina es de 1/160 (Virtanen, 1989; Brearley, 1994). La activación de los receptores α -adrenérgicos provoca una gran variedad de respuestas en muchos sistemas orgánicos (MacDonald et al., 1988; Scheinin y MacDonald, 1989 y Hollingworth, 1992).

Tabla 11: Funciones fisiológicas de los receptores α_2 (modificado de MacDonald et al., 1988; Scheinin y MacDonald, 1989 y Hollingworth, 1992).

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

Su acción analgésica se produce por excitación de los receptores α_2 del SNC. El grado de analgesia y su duración dependen de la dosis empleada (10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}$), aunque por encima de esta dosis la analgesia no aumenta. La administración intramuscular modifica el efecto analgésico, pero no lo prolonga (Hollingworth, 1992).

Diversos estudios neurológicos han demostrado la ausencia de respuesta dolorosa tras su administración, midiendo la concentración de catecolaminas circulantes en sangre tras una intervención quirúrgica (Vainio y Ojala, 1994). Su utilización es particularmente interesante en el control del dolor postoperatorio, debido a la larga analgesia y sedación que proporciona. Vainio y Ojala (1994) han demostrado que posee las mismas o mejores propiedades analgésicas que la buprenorfina.

No obstante, hay que tener en cuenta que el dolor es una sensación subjetiva. El animal podría sentirlo y quedar disimulada su reacción por la acción sedante de la medetomidina (Hollingworth y England, 1992).

Efectos cardiovasculares

La medetomidina provoca los mismos efectos cardiovasculares que el resto de los fármacos α_2 agonistas, es decir, una profunda bradicardia e hipertensión transitoria seguida de una disminución de la presión arterial (Hollingworth, 1992).

La bradicardia que produce es de tipo sinusal (Short, 1992; England et al., 1992). El enlentecimiento de la frecuencia cardíaca aparece en todos los trabajos, evaluándose un descenso que varía del 20% al 64% (Vainio y Palmu, 1989; Clarke y England, 1989; Young et al., 1990; Vähä-Vahe, 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994; Redondo, 1998; Palacios, 2003). La duración de la bradicardia es de 1 a 3 horas y es dosis-dependiente (Vainio et al., 1989; Cullen y Reynoldson, 1993; Venugopalan et al., 1994). Los cambios que causa en la frecuencia cardíaca se deben principalmente a una acción central y a la estimulación de los receptores presinápticos periféricos (Day y Muir, 1993). La administración de atropina o glicopirrolato previene la bradicardia provocada por la medetomidina, pero puede producir taquicardia e hipertensión (Bergström, 1988; Vainio y Palmu, 1989). Se ha citado la existencia de bloqueos cardíacos, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia con la administración de estos agentes de forma simultánea o antes de la inyección de medetomidina, por lo que Short (1991) aconseja tratar la bradicardia severa o las arritmias con atipamezol, no con anticolinérgicos.

La medetomidina produce arritmias similares a las de otros agentes α_2 agonistas, incluidos bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado (Clarke y England, 1989; Ko et al., 2001; Palacios, 2003). La incidencia de estos bloqueos varía según los autores consultados. Así, Pettifer y Dyson (1993) los describen en un 15% de los casos, mientras que Thurmon et al. (1994) los encontraron en el 100% de los animales estudiados. La duración no suele ser suficiente para considerarse preocupante.

Otras alteraciones en el electrocardiograma que se han citado son el ensanchamiento del intervalo P-Q (enlentecimiento en la conducción del estímulo cardíaco) y modificaciones en la onda T (alteraciones en la repolarización de los ventrículos) (Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994).

Otro efecto característico de la medetomidina es que da lugar a una hipertensión transitoria corta, seguida de hipotensión más duradera (Hollingworth, 1992; Hollingworth y England, 1992). Al principio estimula los receptores postsinápticos α_2 , que están situados en las paredes vasculares, lo que provoca un aumento inicial de la presión arterial por vasoconstricción y un aumento de la resistencia vascular periférica (Savola et al., 1986; Savola, 1989; Venugopalan et al., 1994). Posteriormente, la activación de los receptores α_2 centrales reduce el tono simpático, causando un descenso de la presión arterial (Cullen y Reynoldson, 1993). La hipertensión arterial desencadena un reflejo vagal que cursa con bradicardia

(Ruffolo, 1985; Savola, 1989; Short, 1992; England et al., 1992; Vainio, 1997; Redondo, 1998). Los cambios en la presión arterial son dosis-dependientes (Vainio, 1985).

Sobre la circulación coronaria provoca vasoconstricción (Hayashi y Maze, 1993), disminuyendo el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que hay que tener cuidado cuando se usa en pacientes con enfermedades miocárdicas (Flacke et al., 1993).

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

Efectos respiratorios

La medetomidina causa una suave depresión respiratoria central, menor que la producida por los agentes anestésicos inhalatorios (Bloor et al., 1989). Ésta se traduce en una disminución del volumen minuto, causado por una reducción del volumen inspiratorio y de la frecuencia respiratoria (Ko et al., 1998).

Después de la inyección, la respiración se hace más lenta y profunda durante un tiempo variable y puede aparecer un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes -periodos de apnea seguidos de respiraciones rápidas- (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan et al., 1994; Cullen, 1996).

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

En diversos estudios se ha observado cianosis hasta en un 33% de los perros sedados con medetomidina (Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vähä-Vahe, 1989a; Sap y Hellebrekers, 1993). No obstante, los pacientes afectados no presentaron cambios significativos en la presión parcial de O₂ en sangre arterial y la saturación de O₂ fue mayor del 95%. La presión parcial de O₂ en sangre venosa fue baja y el flujo venoso era lento. Estos autores dedujeron que con una frecuencia cardíaca baja, hay un enlentecimiento del flujo sanguíneo, lo que permite a los tejidos aumentar la extracción de O₂; por esto, la cianosis puede deberse a un aumento de la desaturación de la sangre venosa (England y Clarke, 1989; Sap y Hellebrekers, 1993; Pypendop y Verstegen, 1999).

Otros efectos

Efectos sobre la temperatura

La acción depresora de los agonistas α_2 sobre los receptores noradrenérgicos del hipotálamo provoca una hipotermia dosis-dependiente (MacDonald et al., 1988; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993).

Tomizawa et al. (1992) observaron la pérdida de temperatura sólo con las dosis de 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cifrándola en 0,4 y 0,01 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente, en los primeros 30 minutos de sedación. A dosis de 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, registraron un aumento de la temperatura corporal de 0,01 y 0,1 $^{\circ}\text{C}$. Redondo (1998) también observó una subida de temperatura tras la administración intravenosa de medetomidina.

Efectos gastrointestinales

Un 8-30% de los perros sedados con medetomidina tienen náuseas y/o vómitos (Vainio et al., 1989; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Nilsfors et al., 1989; Vähä-Vahe, 1989a; Young et al., 1990; Brander et al., 1991; Pettifer y Dyson, 1993; Redondo, 1998). La incidencia en los gatos es hasta del 90% (Vähä-Vahe, 1989a; Vainio, 1989). Por el contrario, Pettifer y Dyson (1993) describen una aparición insignificante de vómitos.

Al actuar sobre los receptores α_2 centrales y periféricos se inhiben las secreciones gástricas (Savola et al., 1989).

En perros sometidos a ayuno, la dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa inhibe el patrón mioeléctrico migratorio complejo del intestino delgado durante unas dos horas. El tono de la musculatura del colon aumenta inicialmente, aunque después su motilidad se inhibe. En perros que habían comido, se produjo un aumento del tono del colon proximal, mientras que la actividad del colon medio y distal quedó suprimida. La duración de la inhibición de la motilidad sobrepasó la de la sedación, por lo que se supone que se debe más bien a la acción sobre los receptores periféricos (Maugeri et al., 1994). En general, reduce la motilidad intestinal (Short, 1992; Goossens, 1991).

Según Nakamura et al., (1997), una dosis de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IM inhibe la motilidad del antro gástrico, duodeno, yeyuno medio e íleon, al igual que reduce la liberación de gastrina.

Todos los efectos intestinales de la medetomidina pueden revertirse con atipamezol y yohimbina (Maugeri et al., 1994).

Efectos urinarios

Harada et al. (1992) y Harada y Constantinou (1993) describen en ratas un efecto diurético y un aumento dosis dependiente de la frecuencia de micción. También

comprobaron que disminuye la capacidad de la vejiga urinaria, mientras que la producción de orina aumentó significativamente.

Inhibe la liberación de hormona antidiurética (Thurmon y Benson, 1987; Short, 1992). Según Burton et al., (1998), aumenta la osmolalidad sérica, el volumen de orina producido y el aclaramiento del agua y potasio, pero disminuye la osmolalidad urinaria. Inicialmente se observa una disminución del pH y del aclaramiento de cloro, que posteriormente aumentaban. El aclaramiento del sodio se mantiene sin cambios.

Efectos sobre el aparato genital

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

England et al. (1992) indican que la medetomidina puede ocasionar contracciones uterinas en las hembras gestantes.

Efectos sobre la función endocrina.

La medetomidina, por su acción α_2 agonista, produce hiperglucemia por inhibición de la liberación de insulina (Short, 1992; England et al., 1992; Hollingworth, 1992). Según otros autores, aunque los niveles de insulina disminuyen cuando se administra medetomidina, los niveles de glucosa en sangre aumentan sin sobrepasar los límites normales (Burton et al., 1997; Ambrisco e Hikasa, 2002).

También se observa un aumento de la somatotropina por parte de la adenohipófisis (Hayashi y Mazze, 1993) y la inhibición de la liberación de renina y de hormona antidiurética (Hollingworth, 1992). Según Ambrisco e Hikasa (2002) inhiben la lipólisis, aunque según otros autores la aumenta (MacDonald et al., 1988; Scheinin y MacDonald, 1989; Hollingworth, 1992).

Tras su administración también disminuyen los niveles de epinefrina, norepinefrina y cortisol (Vaisanen et al., 2002).

Efectos neuromusculares

Al igual que los otros fármacos de su grupo, la medetomidina produce relajación muscular. Por ello resulta apropiada para contrarrestar la hipertonía que produce la ketamina. Cuando se emplea una asociación de ambas se mejora la analgesia visceral y la relajación de la musculatura lisa que produce la ketamina por sí sola (Verstegen et al., 1990; Rodríguez Pereira, 1997).

Se ha citado la existencia de temblores musculares tras la sedación con medetomidina en el perro (Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vähä-Vahe, 1989a; Vähä-Vahe, 1989b; Vainio,

1989; Young et al., 1990) y en el gato (Vähä-Vahe, 1989a). Este efecto se ha descrito más frecuentemente en pacientes que se encontraban en un medio muy ruidoso, lo que posiblemente se explica por la hipersensibilidad al ruido (England y Clarke, 1989).

Uso clínico

Sedante

Se considera un excelente sedante. El grado de sedación que se consigue con este fármaco es dependiente de la dosis (Stenberg et al., 1987); sin embargo, Vainio et al. (1989) citan que con dosis superiores a 80 µg/kg se consigue una prolongación de los efectos, pero no una mayor profundidad de sedación. En perros y en gatos su efecto se refleja inicialmente en ataxia y bajada de cabeza, adoptando después decúbito esternal o lateral (Short, 1992; Benítez et al., 1996). Facilita el manejo de los animales, permitiendo una exploración o la aplicación de un tratamiento de una forma segura (Redondo, 1998).

La mayoría de los autores han estudiado los efectos de las dosis comprendidas entre 10 y 80 µg/kg, administradas vía intramuscular o intravenosa. Como ya hemos comentado, los signos de sedación aparecen 3,5 minutos después de la inyección intramuscular (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; Vähä-Vahe, 1989a, Vainio et al., 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Young et al., 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Benítez et al., 1996).

Raramente se emplean dosis superiores, ya que la sedación es muy profunda, las alteraciones cardiovasculares son muy profundas y el decúbito a menudo dura más de una hora (Vainio et al., 1989; Redondo, 1998). Si se necesita un grado mayor de sedación puede asociarse a un opioide (Kramer et al., 1996).

Premedicación anestésica

La medetomidina reduce la dosis de anestésico necesaria para inducir o mantener un plano quirúrgico, como en el caso del halotano (Segal et al., 1989; Short, 1992), isofluorano (Ewing et al., 1993), propofol (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994), ketamina (Räihä et al., 1989; Short, 1992; Rodríguez, 1997), sevoflurano (Villalobos, 2002; Granados, 2002) y desflurano (Hammond et al., 1994; Jones y Nay, 1994; Sánchez, 2002; Palacios, 2003).

Las dosis recomendadas han sido de 10-20 µg/kg IV ó IM y la inducción de la anestesia debería retrasarse unos 20 minutos para que los efectos de la medetomidina sean completos (Cullen, 1996). Estudios recientes indican que una dosis de 4 µg/kg IV son suficientes para obtener un grado de sedación satisfactorio para poder realizar un manejo preanestésico adecuado (Palacios, 2003).

Reversión de la sedación

Una de las características que hace más atractiva la utilización de la medetomidina es la existencia del atipamezol, un antagonista específico de los receptores α_2 , que es capaz de revertir su efecto en el momento que se desee. Revierte la sedación y analgesia (Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Vähä-Vahe, 1990) y disminuye drásticamente el tiempo de recuperación (Short, 1992).

La toxicidad que produce la medetomidina es mínima. Las complicaciones que pueden aparecer se relacionan principalmente con las alteraciones de las funciones fisiológicas que acabamos de describir. No obstante, la existencia del atipamezol permite que, en el caso de que aparezcan por sobredosificación de medetomidina o la idiosincrasia del paciente, podemos revertir su acción, minimizando los riesgos (Short, 1992).

Cuando éste no se utiliza, la recuperación se caracteriza por una recuperación lenta de los reflejos, estabilización de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea (Vainio 1990; Gasthuys et al., 1990, Verstegen y Petcho 1993; Kramer et al., 1995; Benitez et al., 1996).

PROPOFOL

Introducción

El propofol es un anestésico intravenoso que se utiliza actualmente de forma rutinaria en el hombre, el perro y el gato, aunque hay estudios sobre su uso en prácticamente todas las especies domésticas (Redondo, 1998).

Es un derivado fenólico descubierto en 1980 que químicamente no está relacionado con el resto de los anestésicos conocidos (James y Glen, 1980). Produce una hipnosis rápida y de corta duración y una recuperación rápida y predecible (Marsico et al., 1991; Zoran et al., 1993). Se ha empleado en la anestesia de corta duración, en la inducción previa a la anestesia general inhalatoria y en el mantenimiento de la anestesia general de larga duración (Ezquerro et al., 1992; Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; McKelvey, 1997; Bufalari et al., 1998). Es en este último uso donde el propofol muestra sus ventajas frente a otros anestésicos parenterales. Gracias a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas permite el desarrollo de dos conceptos nuevos en anestesiología, la Anestesia Totalmente Intravenosa (conocida en inglés como Total Intravenous Anaesthesia o TIVA) (Glen, 1997) y la Infusión con Blanco Controlado (Target Controlled Infusion o TCI) (Viviand et al., 1993).

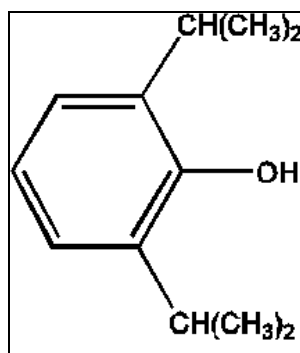
La anestesia por infusión intravenosa con propofol proporciona una alternativa muy interesante a la anestesia inhalatoria (Hall, 1992; Thurmon et al., 1996; McKelvey, 1997). Al tener una

acción corta y no acumulativa, el control de la profundidad anestésica se realiza rápida y eficazmente (White, 1988). Otras ventajas del uso de este fármaco son la ausencia de contaminación atmosférica en el ambiente del quirófano, con lo que se pueden evitar los efectos dañinos de los gases anestésicos en el personal sanitario (Nolan et al., 1993), la emisión de gases contaminantes y el menor coste del equipamiento necesario para emplearlo.

Composición química

Químicamente el propofol es el 2,6 di-isopropilfenol. Su fórmula química es $C_{12}H_{18}O$ y tiene un peso molecular de 178 daltons (Marsico et al., 1991). No se encuentra relacionado con ningún otro anestésico utilizado hasta hoy. Fue desarrollado a partir de una serie de alquilfenoles que tienen propiedades anestésicas en los animales (James y Glen, 1980).

Figura 9: Fórmula química del propofol.



Inicialmente se formuló en un surfactante, el Cremophor EL (BASF), porque la molécula base tiene una limitada solubilidad en agua (Glen, 1980). Esta presentación provocó varias reacciones anafilácticas en humanos (Dye y Watkins, 1980) y dolor después de la inyección intravenosa en perros (Glen y Hunter, 1984) y en humanos (Rogers et al., 1980). Por ello fue reformulado y se presentó como una emulsión acuosa de propofol al 1% que contiene, además, un 10% de aceite de semilla de soja, un 1,2% de lecitina de huevo y un 2,25% de glicerol e hidróxido sódico para ajustar el pH.

Recientemente, los Laboratorios B-Braun han empezado a comercializar una nueva presentación en la que el excipiente está formado por triglicéridos de cadena media, aceite de soja, glicerol, lecitina de huevo y oleato sódico (B-Braun, 1998).

Ambas formulaciones proporcionan un excelente medio de cultivo para bacterias, levaduras y hongos (Arduino et al., 1991), por lo que este medicamento debe manejarse asépticamente; después de su uso, el resto de la solución no utilizada debería desecharse, ya que el riesgo de provocar una septicemia iatrogénica es alto (Waterman y Lucke, 1992; Branson y Gross, 1994). Se comercializa en ampollas de 20 ml y frascos estériles de 50 y 100 ml sin conservantes.

Farmacocinética

La vía de administración del propofol es la intravenosa (Glen, 1980). La vía oral no tiene ningún efecto, posiblemente debido a su rápida metabolización en el hígado y en la mucosa intestinal (Glen, 1980; Raof et al., 1996). La vía intramuscular tampoco produce anestesia, aunque el paciente puede presentar una sedación ligera o ataxia (Glen, 1980).

En el perro se ha señalado que un sistema bicompartimental describe de forma satisfactoria la evolución de la concentración plasmática. Su cinética se caracteriza por una fase de distribución muy rápida y una de eliminación más lenta (Zoran et al., 1993; Reid y Nolan, 1993).

Es un fármaco muy lipófilo, por lo que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Tiene un rápido comienzo de acción tras la inyección intravenosa, debido a que el equilibrio entre la sangre y el encéfalo se alcanza muy rápidamente (Zoran et al., 1993; Schuttler et al., 1985).

En seres humanos, la tasa de unión del propofol a las proteínas plasmáticas es de un 97,4-98,6%, independientemente de la concentración del sustrato. También se une en una alta proporción a la albúmina sérica (88,7%) y a la hemoglobina (86,2%) (Altmayer et al., 1995). No parece haber cambios significativos en su unión a las proteínas en personas con insuficiencia renal o cirrosis hepática, por lo que es improbable que haya una respuesta farmacológica exagerada en estos pacientes (Costela et al., 1996). No afecta a la unión de otras sustancias a las proteínas plasmáticas y no se han descrito interacciones con otros fármacos empleados en la práctica clínica (Garrido et al., 1994).

Debido a su naturaleza lipófila, el propofol tiene la cualidad de atravesar fácilmente las membranas celulares. Esto es importante, tanto en la fase de distribución inicial como durante la redistribución desde tejidos muy irrigados (como el cerebro) a tejidos menos perfundidos (como el músculo y la grasa). Este hecho provoca que la concentración de propofol en sangre disminuya muy rápidamente (Zoran et al., 1993). La recuperación de la consciencia se produce cuando desciende la concentración sanguínea (Hall, 1992; Nolan y Reid, 1993), debida a su redistribución hacia los tejidos muscular y adiposo y su rápida biotransformación hepática a sustancias inactivas (Kanto y Gepts, 1989).

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

Se distribuye inicialmente por un compartimento central grande, formado por la sangre y los tejidos muy perfundidos (Zoran et al., 1993). El tiempo de vida media inicial de distribución

($t_{1/2\alpha}$) es corto; es decir, la redistribución desde el sistema nervioso central y la sangre a otros tejidos periféricos es extensa y rápida (Zoran et al., 1993; Branson y Gross, 1994), lo que origina una temprana recuperación tras la administración de este fármaco (Zoran et al., 1993).

La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es breve cuando se emplea en bolo único y aumenta poco en el caso de administrarlo en infusión. El aclaramiento corporal (Cl_b), definido como el volumen de sangre depurada del fármaco por diversos procesos de eliminación por unidad de tiempo, es alto (Nolan y Reid, 1993).

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

La velocidad de desaparición del propofol del plasma es superior al flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere que además del metabolismo en el hígado del producto, existen otros lugares extrahepáticos de metabolización (Thurmon et al., 1996; Nolan y Reid, 1993; Cockshott et al., 1992; Simons et al., 1992) y vías extrarrenales de eliminación (Kanto y Gepts, 1989).

El propofol también es útil en animales con disfunción hepática o renal (Ilkiw, 1992). Las afecciones hepáticas prolongan el tiempo de recuperación, pero no se producen efectos adversos. De hecho, es un anestésico ampliamente utilizado en medicina humana en intervenciones de trasplante hepático (McKelvey, 1997).

Farmacodinamia

Efectos sobre el sistema nervioso central

El propofol induce la hipnosis al deprimir el sistema nervioso central intensificando los efectos inhibitorios del ácido γ -aminobutírico (GABA). Provoca una reducción generalizada en la actividad metabólica del cerebro y en su consumo de oxígeno (Thurmon et al., 1996; Langley y Heel, 1988; Vandesteene et al., 1988).

Haberer et al. (1993) estudiaron los efectos en el flujo sanguíneo cerebral durante la anestesia con propofol en perros y observaron un descenso durante la anestesia normóxica y una elevación moderada durante la hipoxia.

El propofol provoca una reducción de la presión intracraneal y de la perfusión cerebral, lo que se atribuye a una reducción en la presión arterial sistémica (Parma et al., 1989; Moss y

Price, 1990; Thurmon et al., 1996) y a un aumento en la resistencia vascular cerebral (Langley y Heel, 1988). No hay una reducción aparente en la presión del líquido cefalorraquídeo en seres humanos o animales que tengan un valor normal, mientras que en personas con una presión elevada preexistente, la infusión de propofol provoca un descenso sustancial (Parma et al., 1989; Wooten y Lowrie, 1993). Por lo tanto, estaría indicado en pacientes que hayan sufrido traumatismo craneoencefálico o que vayan a ser sometidos a neurocirugía.

Tiene propiedades anticonvulsivantes; incluso es mejor que el tiopental, ya que es capaz de controlar el *status epilepticus* refractario (Lowson et al., 1990; MacKenzie et al., 1990). Por ello sería útil en pacientes epilépticos o que puedan sufrir daño en el sistema nervioso, tanto para procedimientos diagnósticos (mielografías), como quirúrgicos (Ilkiw, 1992). Sin embargo, un 7,5% de los perros manifiesta un ataque epileptiforme de etiología desconocida, que cursa movimientos musculares espontáneos, opistótonos, hiperextensión de las extremidades, jadeo, movimientos natatorios y retracción de la lengua (Davies, 1991). Por ello, se recomienda tomar precauciones con el uso de propofol en pacientes neurológicos hasta que sea verificada su seguridad (Duke, 1995).

El propofol también produce un descenso en la presión intraocular, por lo que puede usarse en pacientes que deban someterse a cirugía oftálmica y periocular (Marsico et al., 1991; Ilkiw, 1992; Duke, 1995).

Efectos cardiovasculares

El propofol, como la mayoría de los anestésicos conocidos, provoca depresión cardiovascular dosis dependiente, si bien es menor que la que producen otros fármacos como el tiopental o el halotano. Esta depresión cursa con un descenso del gasto cardíaco, producido por un descenso de la precarga, la postcarga y las propiedades inotrópicas negativas de este fármaco (Williams et al., 1986; Fahmy et al., 1986; Mulier et al., 1991; Vainio, 1991). Clínicamente lo que observamos es una caída de la presión arterial. Sin embargo, el flujo coronario no se altera (Puttick et al., 1992). El propofol también tiene una acción vasodilatadora directa (efecto dosis-dependiente), lo que a su vez reduce la precarga y el gasto cardíaco (Goodchild y Serrano, 1989; Nakamura et al., 1992). Redondo (1998) observó que, tras la inducción anestésica con propofol, se produjo una caída brusca de la presión arterial media, con descensos cifrados entre el 10,4% y el 21,2% con respecto a los valores postsedación en perros premedicados con sedantes α_2 agonistas.

Por otra parte, la administración de propofol, ya sea en dosis única, en bolos o bien empleado en infusión, no deprime de manera significativa la frecuencia cardíaca, permaneciendo dentro de los límites fisiológicos, con respecto a los valores basales en el perro (Bufalari et al., 1996; England et al., 1996).

Cuando se combina con sedantes α_2 agonistas, tras la marcada bradicardia que provocan éstos, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca. Esto se debe a que la vasodilatación producida por el propofol contrarresta la hipertensión inicial que producen estos sedantes (Bufalari et al., 1996), aboliendo de este modo el reflejo vagal que origina la bradicardia (Redondo, 1988).

Efectos respiratorios

Diversos autores han observado que existe un cierto grado de depresión respiratoria tras la administración de propofol (Taylor et al., 1986; Grounds et al., 1987; Goodman et al., 1987). Esta depresión es dosis-dependiente (Marsico et al, 1991; Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; McKelvey, 1997; Bufalari et al, 1998). Clínicamente observamos un descenso del volumen minuto, debido al descenso del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria (Taylor et al., 1986), lo que origina un aumento de la presión parcial de CO_2 y un descenso en la de O_2 . Sin embargo, por lo general, la fracción final espirada de CO_2 (EtCO_2) y la saturación arterial de O_2 (SpO_2) se mantienen dentro de los niveles normales (Bufalari et al., 1995; Bufalari et al., 1996). Se recomienda la administración de oxígeno al 100% para prevenir episodios de hipoxia (Vainio, 1991; Thurmon et al., 1994; Bufalari et al., 1996).

Cuando se inyecta una dosis excesiva o bien una dosis adecuada pero a velocidad alta, puede aparecer un breve periodo de apnea reversible y de fácil tratamiento, convirtiéndose así la inducción con este agente en una técnica segura (Marsico et al., 1991; McKelvey, 1997). Este periodo de apnea suele ser menor de 30-45 segundos, aunque dosis excesivas pueden producir una apnea más prolongada (Marsico et al, 1992). Los efectos del propofol sobre el sistema respiratorio son menos acusados cuando se administra en perfusión continua que con los bolos intravenosos (Marsico et al, 1991).

Efectos renales

El propofol reduce la tasa de filtración glomerular (20-30%), la tasa de producción de orina (en un 24%) y la funcionalidad del túbulo proximal como consecuencia del descenso de la presión arterial sistémica (Petersen et al., 1996).

Efectos hepáticos

En medicina humana se ha determinado que el propofol no es hepatotóxico. Además, puede emplearse para anestesiarse pacientes que sufran una cirrosis hepática moderada. Sin embargo, no hay datos sobre su uso en casos de insuficiencia hepática severa o con colestasis. Su dosificación debe ajustarse a las necesidades del paciente. Así, los humanos alcohólicos crónicos que no sufran cirrosis necesitan una dosis mayor (Servin, 1994). Demeure dit Latte et al. (1995) no observaron cambios en los flujos sanguíneos arterial hepático o portal venoso en conejos anestesiados con propofol. Tras la anestesia con propofol tampoco

se detectaron cambios en las enzimas hepáticas, ni en la fosfatasa alcalina sérica en mujeres (Robinson y Patterson, 1985). El propofol inhibe el sistema monooxigenasa del citocromo P₄₅₀ humano (Chen et al., 1995) y de la rata (Baker et al., 1993).

Otros efectos

Efectos gastrointestinales

El propofol es antiemético y no afecta la motilidad gastrointestinal (Robinson et al., 1995). Sin embargo, en un estudio en que evaluaron la eficacia clínica del protocolo romifidina-propofol-halotano para la realización de endoscopias de tracto digestivo superior en perros, los esfínteres del cardias y el píloro estaban relajados y las contracciones gástricas y pilóricas se habían reducido (Lucena et al, 2000), posiblemente debido al empleo de ese sedante α_2 agonista.

Analgesia

Este fármaco tiene propiedades hipnóticas y sedantes y un mínimo efecto analgésico a dosis subanestésicas. Cuando se induce la inconsciencia con propofol, el paciente normalmente responderá a los estímulos dolorosos, a menos que se administren, además, fármacos analgésicos, como los opiáceos (Langley y Heel, 1988). Marsico et al. (1991) señalaron que el propofol carece del efecto antianalgésico postoperatorio descrito en el tiopental sódico (Dundee y Moore, 1960).

Por otra parte, en un estudio de Smith et al. (1993) se observó un 1-2% de prevalencia de signos de dolor tras la inyección de propofol vía intravenosa, resultados que son similares a los de Weaver y Raptopoulos (1990); sin embargo, otros autores observaron una prevalencia del 5 al 58% en estudios en seres humanos, gatos y perros (Morgan y Legge, 1989). La intensidad y prevalencia de estos signos de dolor han sido relacionadas con la concentración acuosa libre de propofol en la emulsión (Klement y Arndt, 1991). Según otros autores, este efecto adverso puede ser eliminado administrando el propofol por un catéter endovenoso o utilizando anestésicos locales o analgésicos antes de la inyección (Langley y Heel, 1988).

Efectos secundarios

El efecto secundario más frecuente es la apnea postinducción, que aparece hasta en un 20% de los casos. Es una apnea transitoria que se debe a la administración rápida del bolo o a la falta de plano anestésico. Otra complicación mucho menos frecuente es la aparición de ataques epileptiformes en un 0,6% (Gómez-Villamandos et al., 2001b) y, esporádicamente, salivación excesiva, arcadas y vómitos.

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

El dolor que provoca la inyección es uno de los efectos secundarios más conocidos del propofol. Tras emplear el propofol en emulsiones grasas con LCT (triglicéridos de cadena larga) este efecto se observó con una frecuencia de hasta el 90% (McCollum y Dundee, 1986). Para reducir el dolor se han investigado diferentes métodos, tales como la administración de anestésicos locales o analgésicos antes de administrar propofol, enfriamiento de la emulsión, etc. (Parmar y Koay, 1998). Todos los procedimientos se asocian al riesgo de contaminación de la solución o resultan laboriosos. Aunque se logró disminuir el dolor con algunos de los procedimientos descritos, este problema no pudo resolverse (Tan y Onsiang, 1998). La nueva formulación del propofol, con triglicéridos de cadena media, parece resolver este problema (Tan y Onsiang, 1998).

Aunque el dolor a la inyección es frecuente, las complicaciones venosas son raras (menos del 0,6%). Las inyecciones perivenosas o intraarteriales no provocan inflamación tisular ni necrosis (Holley y Cuthrell, 1990).

Toxicidad

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

El propofol, atraviesa la placenta, pero en los estudios de embriotoxicidad realizados en ratas y conejos, no se observaron ningunos efectos teratogénicos. En la administración perinatal en ratas, no se observaron signos de fetotoxicidad ni alteraciones en el desarrollo postnatal (Kohl, 1997).

Indicaciones clínicas

El propofol ha sido utilizado en sedación y en anestesia de corta y larga duración y como anticonvulsivante, antiemético, estimulante del apetito, antioxidante, antiprurítico y afrodisíaco (Robinson et al., 1995).

Como ya hemos comentado, sólo se debe administrar por vía intravenosa. Se consigue una anestesia profunda, rápida y suave, aplicándolo solo o bajo diversos regímenes preanestésicos (Smith et al., 1993; Redondo et al., 1997b; Redondo et al., 1999b). La anestesia con propofol permite un magnífico control sobre el grado de profundidad del plano anestésico y una rápida modificación de éste. Se caracteriza por su recuperación muy rápida y sin efecto acumulativo (Duke, 1995).

Ha sido empleado para poder realizar muchas técnicas diagnósticas en las que se requiere anestesia general, como ocurre en radiología, exámenes oftalmológicos, biopsias guiadas por ecografía, exploración de las vías aéreas superiores (Robinson et al., 1995; Schaepdrijver et al., 1996; Martin et al., 2001) y tomografía axial computerizada (Duke, 1995). También se ha utilizado en endoscopias del aparato respiratorio y digestivo (Sap y Hellebrekers, 1993; Cotard, 1995; Thurmon et al., 1996). Es útil en la endoscopia gastrointestinal porque es antiemético y no afecta a la motilidad gastrointestinal (Robinson et al., 1995). Lucena et al. (2000) indicaron que el protocolo romifidina-propofol-halotano es útil en la endoscopia digestiva porque relaja los esfínteres y reduce las contracciones gástricas.

Se ha empleado en intervenciones quirúrgicas de muy diversa índole: traumatología, cirugía digestiva, urinaria, torácica, oncológica, etc., tanto como inductor como anestésico de mantenimiento (Redondo, 1998; Gómez-Villamandos et al., 2001b). Puede utilizarse en neurocirugía, ya que no aumenta la presión intracraneal (Ravussin et al., 1991) y tiene efectos protectores sobre el cerebro. En cirugía oftálmica antagoniza el aumento de la presión intraocular que se produce tras la intubación o la administración de relajantes musculares (Guedes et al., 1988; Marsico et al., 1991).

Su rápido metabolismo hace que sea ideal como inductor anestésico en cesáreas, teniendo en cuenta que, desde la inyección del propofol hasta que se retiran los cachorros, deben transcurrir más de 10-15 minutos para que sea la propia madre quien metabolice el medicamento, de forma que al extraer los cachorros ya no quede propofol circulante. Si queda algún resto de propofol en el organismo de los cachorros, éstos tienen una buena capacidad de conjugación enzimática y pueden eliminarlo (Thurmon et al., 1996). Otra ventaja en este caso es que la madre se recuperará de forma rápida y podrá atender a sus cachorros y empezar la lactancia inmediatamente (Waterman y Lucke, 1992; Duke, 1995; McKelvey, 1997).

Administración y dosificación

El propofol puede usarse como inductor de la anestesia general, antes de la administración de un agente anestésico inhalatorio y también en el mantenimiento de la misma, ya sea mediante infusión continua (procedimiento en el que muestra sus ventajas frente a otros anestésicos parenterales) o por administración intermitente en bolo a dosis efecto cuando sea necesario (Ezquerria et al., 1992; Robinson et al., 1995).

Inducción

La velocidad de administración del propofol en la inducción es muy importante, puesto que si se administra demasiado rápido, provoca apnea y hay que proporcionar al paciente ventilación manual. Por el contrario, si la administración es demasiado lenta, nunca se consigue el plano anestésico requerido, debido a la rápida velocidad de metabolización del fármaco (Duke, 1995; Robinson et al., 1995; McKelvey, 1997). Por ello se aconseja administrar la mitad de la dosis rápidamente y el resto lentamente a dosis efecto.

Propofol sin premedicación

En perros no sedados, las dosis de inducción varían de 5 a 7 mg/kg IV (Ezquerria y Uson, 1992; Robertson et al., 1992; Keegan y Greene, 1993; Lagerweij et al., 1993; Hammond y England, 1994; Pedrick et al., 1994; Bufalari et al., 1995; England et al., 1996). En el gato se han citado dosis de 6-10 mg/kg IV (Short y Bufalari, 1999).

Propofol y los sedantes α_2 agonistas

Existe una sinergia clara entre estos sedantes y el propofol, ya que en perros premedicados, las dosis son mucho menores que con el empleo de otros tranquilizantes (Redondo et al., 1999b).

Así, si se emplean sedantes α_2 agonistas, como la xilacina (0,5-1,0 mg/kg IM), la dosis oscila entre los 3 mg/kg IV (Cullen y Reynoldson, 1993) y los 3,65 mg/kg IV (Redondo et al., 1997b). Al usar medetomidina (10 a 40 μ g/kg IM ó IV), se observa una disminución de la dosis de propofol dosis dependiente de la dosis de medetomidina empleada (Hammond y England, 1994), señalándose una dosis de inducción entre 0,77 y 4 mg/kg IV (Vainio, 1991; Hammond y England, 1994; Pedrick et al., 1994; Thurmon et al., 1994; Bufalari et al., 1995; Thurmon et al., 1995; Redondo, 1998). En un estudio (England et al., 1996) realizado en perros sedados con romifidina (de 20 a 120 μ g/kg), se registraron unas dosis medias de inducción de 2,55 a 1,77 mg/kg IV, mientras que Redondo (1998) registró unas dosis de $2,62 \pm 0,6$ mg/kg IV con esta asociación.

En el gato se ha empleado con éxito la dosis de 3 mg/kg IV tras premedicar con la combinación de medetomidina (20 μ g/kg IM) junto con morfina (0,2 mg/kg IM) (Soler et al.,

2002). Empleando sólo xilacina o medetomidina, la dosis de propofol aconsejada es de 4-5 mg/kg IV (Short y Bufalari, 1999).

Propofol y los tranquilizantes fenotiacínicos

En perros tranquilizados con fenotiacinas, tras la administración de acepromacina (0,025-0,1 mg/kg IM), se aconsejan las dosis de 3-6 mg/kg IV (Hall y Chambers, 1987; Robertson et al., 1992; Reid y Nolan, 1993; Bufalari et al., 1995; Smith et al., 1993; Redondo et al., 1997a; Redondo et al., 1999a). Hall y Chambers (1987) indicaron la misma dosis de propofol tras la premedicación con acepromacina y butorfanol. Si la tranquilización se hace con propionilpromacina, la dosis de inducción citada fue de 3,44 mg/kg IV (Marsico et al., 1991). En el gato se han citado dosis de inducción de 5-7 mg/kg IV tras emplear acepromacina (Short y Bufalari, 1999).

Propofol y otros sedantes

Con relación al empleo de otros sedantes, Smith et al. (1993) utilizaron en su estudio 6 mg/kg IV de propofol tras premedicar con diacepam (0,2 mg/kg IV). Por su parte, Cullen y Reynoldson (1997) emplearon la dosis de 3 mg/kg IV en perros anestesiados con tiletamina y zolacepam.

Mantenimiento

Infusión

Una de las grandes ventajas que presenta el propofol con respecto a otros anestésicos (como los barbitúricos) es la práctica ausencia de efecto acumulativo, lo que permite mantener la anestesia con inyecciones repetidas de propofol o mediante una infusión continua del mismo en una solución de fluidoterapia o mejor usando una bomba de infusión (Chambers, 1989) o un perfusor. Si se emplea en bolos repetidos, la dosis es de 0,5 a 2 mg/kg cuando se observa que se pierde el plano quirúrgico (Langley y Heel, 1988; Morgan y Legge, 1989). Duke (1995) indica que la dosis de mantenimiento es de un sexto a un cuarto de la dosis inicial dependiendo del plano anestésico que se requiera (Duke, 1995). Los intervalos de tiempo entre las dosis sucesivas varían en cada paciente, pero normalmente están entre 2,5 y 9,4 minutos, observándose los intervalos más largos en pacientes premedicados (Morgan y Legge, 1989). Este método es engorroso, por lo que se aconseja la infusión continua como técnica de elección para el mantenimiento anestésico.

La tasa de infusión dependerá de los fármacos que se administren conjuntamente y de la estimulación quirúrgica, y normalmente varía de 0,15 a 0,4 mg/kg/min (Langley y Heel, 1988). También se ha señalado la necesidad de administrar una dosis de inducción de propofol antes de comenzar la infusión (Langley y Heel, 1988; Robertson et al., 1992) a la dosis que hemos comentado en el apartado anterior.

Propofol sin premedicación

En el perro, Lagerweij et al. (1993) y Keegan y Greene (1993) indicaron la dosis de 0,4 mg/kg/min, mientras que Hammond y England (1994) señalaron la de 0,93 mg/kg/min. Por su parte, England et al. (1996) registraron una dosis de 1,06 mg/kg/min. Short y Bufalari, (1999), señalaron las dosis de 0,2-0,5 mg/kg/min IV para el gato.

Propofol y los sedantes α_2 agonistas

Tras la premedicación con medetomidina se observó una reducción dosis dependiente en la tasa de infusión de propofol, variando de 0,4 a 0,06 mg/kg/min (Hammond y England, 1994). Vainio (1991) propone la dosis de 0,15 mg/kg/min, mientras que Thurmon et al. (1994) señalaron la de 0,165 mg/kg/min. Lagerweij et al. (1993) indican la dosis de 0,2 mg/kg/min. England et al. (1996) realizaron un trabajo en el que estudiaron cuatro dosis diferentes de romifidina (administrada vía IV) con el objetivo de determinar las dosis de inducción de infusión de propofol. También registraron una reducción dosis dependiente en los requerimientos de este anestésico. Así, para la dosis de romifidina de 20 μ g/kg, las dosis de propofol fueron de 2,55 mg/kg y 0,03 mg/kg/min; para la de 40 μ g/kg, 2,43 mg/kg y 0,025 mg/kg/min; para la de 80 μ g/kg, 2,12 mg/kg y 0,027 mg/kg/min, y por último, para la de 120 μ g/kg, 1,77 mg/kg y 0,021 mg/kg/min, respectivamente.

Propofol y los tranquilizantes fenotiacínicos

Tras el empleo de acepromacina, Hall y Chambers (1987) y Robertson et al. (1992) indicaron la dosis de 0,4 mg/kg/min para el perro. En el gato se ha citado la dosis de 0,1-0,5 mg/kg/min IV (Short y Bufalari, 1999).

Propofol y la anestesia inhalatoria

La falta de colaboración del paciente hace que la forma más frecuente de inducir la anestesia en veterinaria sea mediante hipnóticos parenterales. En este sentido, el propofol proporciona una excelente inducción permitiendo una fácil intubación y rápida conexión a la máquina anestésica. Se ha empleado previo a todos los anestésicos inhalatorios conocidos con excelentes resultados (Redondo, 1998; Granados, 2002; Villalobos, 2002; Sánchez, 2002; Palacios 2003). En dos estudios se registraron diferencias significativas en relación con el porcentaje de halotano necesario para mantener la anestesia en un plano quirúrgico según el inductor empleado (Redondo, 1998; Redondo et al., 1999a). Así, ese porcentaje fue mayor en los animales que recibieron propofol que en los que se empleó tiopental. Las diferencias entre ambos inductores pueden deberse a la rápida biotransformación hepática y redistribución del propofol (Kanto y Gepts, 1989; Zoran et al., 1993). Así la concentración plasmática de propofol desciende rápidamente y su efecto cesa rápidamente, por lo que el porcentaje de anestésico

empleado debe ser mayor. Cuando se emplea tiopental, los efectos anestésicos y depresores son más duraderos y el porcentaje de halotano puede ser menor (Redondo, 1998). Sin embargo, la calidad de la recuperación es superior y se acortan los tiempos de recuperación cuando se emplea propofol en inducción (Redondo, 1998).

Reid y Nolan (1993), tras la inducción de la anestesia con propofol en bolo, mantienen la anestesia con halotano (1-1,5%) en una mezcla de O₂ (33%) y N₂O (67%). También Funkquist y Peterson (1991) y Pedrick et al. (1994) utilizaron el propofol como inductor de la anestesia antes de la administración de este halogenado. En otro estudio también se registró un porcentaje de halotano mayor tras el empleo de acepromacina que en el caso de premedicar con xilacina, en perros en los que la anestesia fue inducida con propofol (Redondo et al., 1997b).

Keegan y Greene (1993) utilizaron la dosis de 5 mg/kg IV de propofol para inducción e isoflurano al 2% en O₂ (50%) y N₂O (50%) en el mantenimiento. Resultados similares obtuvo Villalobos (2002), que indicó una concentración alveolar mínima de 1,5-1-6% para el mantenimiento de la anestesia. También Smith et al. (1993) emplearon propofol como inductor de la anestesia antes de la administración de isoflurano (1-3%) en O₂, bajo diversos regímenes preanestésicos.

Granados (2002) y Villalobos (2002) emplearon el propofol (3-4 mg/kg IV) como inductor en perros premedicados con medetomidina y que se mantuvieron con sevoflurano. Se necesitaron porcentajes del 2-2,2% para el mantener el plano quirúrgico. Sánchez (2002) estudió la anestesia con propofol-desflurano, obteniendo buenos resultados. El porcentaje espirado de desflurano registrado fue del 6,8-7,2%.

Recuperación

El propofol es un anestésico que se caracteriza por una recuperación rápida tras su administración ya que la carece del efecto acumulativo de los barbitúricos (Chambers, 1989) y tiene una rápida redistribución y biotransformación hepática y extrahepática (Zoran et al., 1993). Aunque la infusión continua durante más de 30-60 minutos alarga los tiempos de recuperación, son menores que los descritos para otros anestésicos intravenosos (Robinson et al., 1995). La recuperación de la anestesia inhalatoria es más rápida ya que, cuando se cierra el dial del vaporizador, el paciente elimina el anestésico vía inhalatoria y no es necesaria su metabolización para que desaparezca del torrente circulatorio (Booth, 1988a; McKelvey y Hollingshead, 1994).

En diversos estudios se ha evaluado el tiempo de extubación (TE), tiempo en decúbito esternal (TDE) y el tiempo en pie (TP), obteniendo el TE entre 6,3 y 42,7 minutos (Keegan y Greene, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995; England et al., 1996), el TDE entre 9,2 y 68,4 minutos (Cullen y Reynoldson, 1993; Keegan y Greene, 1993; Zoran et al., 1993;

Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995; England et al., 1996) y un TP de 10 a 79,3 minutos (Keegan y Greene, 1993; Zoran et al., 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Bufalari et al., 1995; Thurmon et al., 1995; England et al., 1996).

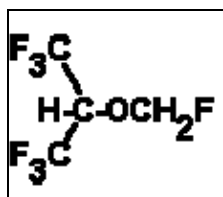
SEVOFLURANO

Es un agente anestésico volátil de uso clínico reciente tanto en medicina humana como veterinaria, aunque se empezó a investigar hace tres décadas. Entonces, investigadores de los laboratorios Baxter-Travenol informaron de la síntesis de esta molécula, que tenía propiedades anestésicas (Wallin et al., 1975). Se realizaron durante varios años estudios con animales hasta que los laboratorios Baxter desarrollaron a finales de los 80 el producto definitivo (Campos, 1996).

En la actualidad Abbott Laboratories lo comercializan en Estados Unidos como Ultane® y en Europa como Sevorane® (Campos, 1996).

Estructura química

Químicamente es un isopropil éter, el fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propileter (Wallin et al., 1975). Es un líquido incoloro, volátil, no explosivo y no inflamable, con un característico olor suave que recuerda al éter (Patel y Goa, 1996).

Figura 9: Estructura química del sevoflurano.

Su punto de ebullición se encuentra por encima (58,5-58,6°C) y la presión de vapor por debajo (157-160 mm Hg a 20°C), de los citados para otros agentes anestésicos, aunque se sitúan dentro de los márgenes que permiten utilizar vaporizadores convencionales (Yasuda et al., 1989; Smith et al., 1996). Su solubilidad en plásticos y gomas es baja, lo que hace que el circuito anestésico retenga menos agente durante su administración (Targ et al., 1989; González-Miranda, 1997).

Farmacocinética

Este fármaco se administra vía inhalatoria vehiculado en oxígeno y/u óxido nitroso (Matute et al., 2001). Necesita un vaporizador mecánico que se presenta con un dial ajustable del 0 al 8% (Frink y Brown, 1994; Mutoh et al., 1997; Gómez-Villamandos et al., 1998). Una vez llega a los alveolos, el gas difunde a través de la membrana alveolo-capilar y pasa a sangre, difundiendo según las leyes de Dalton y de Henry.

El sistema nervioso central es más susceptible a los efectos anestésicos que otros sistemas, ya que contiene más lípidos que cualquier otra parte del organismo. Por el contrario, cuando cesa la administración, el anestésico se elimina del cerebro con mayor rapidez que desde otros tejidos menos irrigados (Booth, 1988a).

El sevoflurano se elimina entre un 95-98% a través de los pulmones y sólo un 2-5% de la dosis absorbida se metaboliza (Belme et al., 1999). Sufre una biotransformación significativa del 2-4%, algo atenuada por su baja solubilidad (González-Miranda, 1997). La rápida eliminación pulmonar minimiza la cantidad de anestésico disponible para metabolizarse (Abbott Laboratories, 1998). Su metabolización es hepática por desfluorinización (Martin et al., 1996). Se forman dos metabolitos, flúor y hexafluoroisopropanolol (HFIP). Esta capacidad de producir flúor hizo pensar que podría producir fallo renal (González-Miranda, 1997), pero no se han encontrado evidencias de ello.

Diversas características químicas determinan la forma en la que se comporta un anestésico inhalatorio: peso molecular, punto de ebullición, densidad del líquido, densidad del vapor y presión de vapor. Las moléculas del anestésico en fase líquida están en constante movimiento y algunas de ellas alcanzan una velocidad suficiente para escapar del líquido y llegar a convertirse en una molécula de vapor en fase gaseosa. Este proceso es dinámico y el equilibrio se establece cuando el número de moléculas que dejan el líquido se

igual a las que regresan a él. La presión que ejercen las moléculas gaseosas, que se denomina presión de vapor, es única para cada agente anestésico y está directamente relacionada con la temperatura del líquido. La presión de vapor de un fármaco volátil debe ser la adecuada para suministrar una cantidad suficiente de moléculas en estado gaseoso que produzcan anestesia en condiciones ambientales (Steffey, 1994).

La cantidad de gas que se disuelve en los líquidos y en los sólidos depende del gas en sí mismo, de la presión parcial del gas, la naturaleza del solvente y de la temperatura. En los anestésicos inhalatorios la solubilidad se expresa comúnmente como un coeficiente de partición, que describe la capacidad por unidad de volumen de solvente, con relación a un segundo solvente (por ejemplo, sangre/gas) para un anestésico dado a una temperatura específica y cuando exista un equilibrio del anestésico entre las dos fases. Las principales características de solubilidad para la selección de un agente anestésico inhalatorio son las solubilidades sangre/gas y grasa/gas. La primera es una medida de la velocidad de inducción, recuperación y de los cambios en los niveles anestésicos. A su vez, el coeficiente grasa/gas se correlaciona inversamente con la potencia anestésica y describe la apetencia lipídica del gas (Steffey, 1994).

El coeficiente de partición sangre/gas del sevoflurano es bajo (0,65%). Este factor indica la solubilidad del gas en sangre: cuanto menor sea, menos tiempo se necesita para que se equilibren los niveles alveolares y cerebrales (Brown, 1995). Esta solubilidad le permite ser más rápido que otros anestésicos inhalatorios (Kazama e Ikeda, 1988b; Gómez-Villamandos et al., 1998), por lo que el control de la profundidad anestésica es mejor (González-Miranda, 1997) y la recuperación anestésica más rápida (Gómez-Villamandos et al., 1998; Belme et al., 1999). Debido a su bajo coeficiente de partición sangre/gas, resultante de su alta solubilidad, el paso a sangre y, por tanto, la inducción anestésica, es muy rápida (Baum et al., 1997; Sigston et al., 1997; Belme et al., 1999).

La solubilidad del sevoflurano en muchos tejidos, especialmente en el adiposo, es más alta que la del desflurano, por lo que la velocidad de recuperación debería ser más lenta, particularmente tras una anestesia larga. Del mismo modo, la recuperación es aún más rápida que una anestesia similar con isoflurano (Eger y Jonhson, 1987; Eger et al., 1997a).

La finalidad al administrar un anestésico inhalatorio es mantener una presión parcial o tensión de anestésico en el cerebro. Esto se consigue mediante la manipulación de la presión parcial del anestésico en el sistema respiratorio. La tensión alveolar de anestésico es un equilibrio entre el anestésico administrado que llega a los pulmones y el que llega a sangre desde los mismos (Steffey, 1994). El tiempo que tarda un agente anestésico en alcanzar este equilibrio está inversamente relacionado con el coeficiente de partición sangre/gas (Shiraishi e Ikeda, 1990; Yasuda et al., 1991). La distribución de anestésico a los alvéolos depende de la concentración del anestésico inspirado y la magnitud de la

ventilación alveolar. Ésta última se ve alterada por cambios en los niveles anestésicos, la ventilación mecánica o los cambios en la ventilación del espacio muerto. Por otra parte, la captación sanguínea de anestésico depende de la solubilidad anestésica, el gasto cardíaco y la diferencia entre las presiones parciales de anestésico en gas alveolar y sangre venosa (Steffey, 1994).

La concentración alveolar mínima (CAM) se define como la concentración alveolar mínima de anestésico necesaria para prevenir el movimiento en el 50% de los pacientes tras una incisión en la piel (Belme et al., 1999). En el caso del sevoflurano varía en un rango que va desde el 1,71% al 2,05% en humanos adultos (Smith et al., 1996) y del 1,97% al 3,3% en otros animales, oscilando en el perro entre 2,09% y 2,36% (Kazama e Ikeda, 1988a; Mutoh et al., 1997). En dos estudios realizados por Granados (2002) y Villalobos (2002) hallaron una CAM de $2,1 \pm 0,4\%$ y $2,2 \pm 0,4\%$, respectivamente, en perros premedicados con medetomidina e inducidos con propofol. En el gato el valor observado es del 2,58% (Steffey, 1992). La CAM es uno de los principales índices de potencia anestésica y es inversamente proporcional a ésta (potencia = $1/\text{CAM}$) (Steffey, 1994). La presión parcial alveolar en el equilibrio se corresponde con la presión parcial del anestésico en sangre arterial y en cerebro (Steffey, 1994).

La dosis anestésica puede expresarse en función de la CAM (por ejemplo, 1,2 CAM, 1,5 CAM, que representan unas dosis del 20% y del 50% mayores que la CAM, respectivamente) teniendo en cuenta que es la dosis anestésica 50. Los niveles quirúrgicos de los anestésicos inhalatorios, en ausencia de preanestésicos o inductores anestésicos, suelen estar en el rango de 1,4-1,8 CAM (Steffey, 1994).

Como ya hemos mencionado, el bajo porcentaje de sevoflurano que se metaboliza en el organismo origina dos productos: el fluoruro inorgánico y el HFIP, que es rápidamente glucuronizado en el hígado y posteriormente excretado por la orina (Martín et al., 1996; González-Miranda, 1997; Abbott Laboratories, 1998). El citocromo P₄₅₀2E1 es el principal responsable de la biotransformación del sevoflurano (Kharasch y Thumel, 1993; Kharasch, 1995; Kharasch et al., 1995; Wandel et al., 1998). Se ha descrito que los niveles séricos de fluoruro inorgánico son dosis-dependientes (Kharasch, 1995). Hasta un 3,5% de la dosis aparece en la orina como flúor inorgánico. Algunos estudios sobre el flúor indican que hasta un 50% del aclaramiento del mismo no es vía renal sino que se fija al hueso (Abbott Laboratories, 1998).

La recuperación anestésica está relacionada con la tensión en gas alveolar y, por lo tanto, con la tensión de anestésico en cerebro. La recuperación depende de la caída en la concentración alveolar del anestésico, la duración de la anestesia y el metabolismo del agente (Steffey, 1994), aunque en caso del sevoflurano, como el porcentaje metabolizado es muy pequeño, esta aclaración metabólica no se suele tener en cuenta (Belme et al., 1999). La eliminación del sevoflurano ha resultado ser más rápida que en otros agentes anestésicos en diversos estudios (Stern et al., 1990; Belme et al., 1999).

Farmacodinamia

Efectos sobre el sistema nervioso central

En el cerebro, los anestésicos halogenados producen un aumento general en el flujo sanguíneo y disminuyen la tasa metabólica de manera dosis dependiente y, aunque algunos agentes anestésicos no producen un aumento significativo de la presión intracraneal, todos ellos pueden aumentarla mediante vasodilatación cerebral (Torri, 1998). Varios estudios sobre los efectos cerebrovasculares del sevoflurano han mostrado una pequeña disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que ha indicado que el sevoflurano podría ser un vasodilatador menos potente que el isoflurano (Scheller et al., 1988; Kitaguchi et al., 1993).

Efectos cardiovasculares

Todos los agentes inhalatorios alteran de forma dosis-dependientes el sistema cardiovascular (Torri, 1998).

Los resultados obtenidos en los estudios realizados en el perro para determinar la influencia del sevoflurano sobre la frecuencia cardíaca son, en cierto modo, controvertidos, ya que se ha citado que ésta puede mantenerse constante, disminuir ligeramente (Kazama e Ikeda, 1988b), o aumentar (Frink et al., 1992b; Bernard et al., 1990; Harkin et al., 1994).

En un estudio llevado a cabo por Gómez-Villamandos et al. (1999), en el cual se comparaban diferentes anestésicos inhalatorios en el perro, la frecuencia cardíaca fue similar al comparar el sevoflurano con el desflurano y el isoflurano, pero significativamente superior a la del halotano.

En lo que se refiere a la presión arterial, sí hay un consenso generalizado en que todos los agentes inducen un descenso dosis-dependiente de presión arterial media, sistólica y diastólica, produciendo de forma similar vasodilatación sistémica y un descenso de la resistencia vascular debido a su acción sobre la musculatura lisa vascular (vasodilatación), la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo (Bernard et al., 1990; Bernard et al., 1992; Warltier y Pagel, 1992; Whitten et al., 1993; Jones y Nay, 1994; Coriat, 1995; Ebert et al., 1995; Ebert, 1996; Hettrich et al., 1996; Ide et al., 1996; Lowe et al., 1996; Mutoh et al., 1997; Torri, 1998). Los cambios de la presión arterial medidos en un estudio comparativo realizado en gatos, fueron similares (Hikasa et al., 1996) o ligeramente inferiores (Torri, 1998) a los inducidos por el isoflurano. Paralelamente, estos descensos se asocian a un descenso del gasto cardíaco con el uso de todos los agentes halogenados (Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992a; Ide et al., 1996). Por el contrario, dos estudios realizados en perros indicaron que, a pesar de la disminución de la presión arterial, el índice cardíaco se mantuvo bien (Mutoh et al., 1997; Granados, 2002). Gómez-Villamandos et al. (1999), registraron en el perro valores estadísticamente superiores en las anestesis realizadas con sevoflurano y halotano a los obtenidos en los protocolos de

desflurano e isoflurano, siendo el sevoflurano el agente que produjo una menor depresión de la presión arterial.

El mantenimiento de una buena perfusión sanguínea a los distintos órganos durante la anestesia es un problema muy relevante, ya que una reducción del aporte sanguíneo puede contribuir a un daño orgánico (Torri, 1998). La administración de sevoflurano o isoflurano ha mostrado una mejor preservación del flujo arterial hepático y su aporte sanguíneo, mientras que el halotano produjo una marcada reducción en este flujo arterial (Bernard et al., 1992; Frink et al., 1992a). También el flujo arterial renal es mayor en el caso del sevoflurano e isoflurano que en el del halotano (Crawford et al., 1992; Frink y Brown, 1994). Lo mismo ocurre con los aportes sanguíneos a bazo, páncreas y pulmón (Conzen et al., 1992).

Los agentes halogenados producen una disminución de la contractilidad cardíaca dosis dependiente (Bernard et al., 1990; Malan et al., 1995). No obstante, en un estudio previo realizado por Malan et al. (1994), los índices electrocardiográficos de contractilidad no se veían alterados a concentraciones cada vez más altas de sevoflurano (Kikura e Ikeda, 1993).

Uno de los efectos más interesantes de los nuevos halogenados es que no inducen arritmias cardíacas, ya que no sensibilizan al corazón frente a catecolaminas (Imamura e Ikeda, 1987) y tampoco estimulan su liberación (Hikasa et al., 1997; Hikasa et al., 1998). En el caso del halotano y del isoflurano ocurre lo contrario (Ebert et al., 1995; Ebert, 1996). Este hecho también se ha visto en la inducción con mascarilla sin premedicación de los pacientes (Mutoh et al., 1995a; Mutoh et al., 1995b).

El sevoflurano no altera los tiempos de conducción aurículoventricular, de forma que el sistema cardíaco se mantiene estable durante la anestesia, lo que contribuye a la estabilidad del ritmo cardíaco y aumenta significativamente el riego coronario (Nakamura et al., 1993; Hirano et al., 1995; Nakaigawa et al., 1995). Provoca la dilatación de los vasos coronarios de pequeña resistencia y reduce la reserva de flujo coronario en menor medida que el halotano (Torri, 1998).

Efectos respiratorios

El sevoflurano, como el resto de los anestésicos halogenados, induce depresión respiratoria dosis-dependiente en el perro asociada a una disminución de la frecuencia respiratoria (Jones, 1990; Wartier y Pagel, 1992; Jones y Nay, 1994; Green, 1995; Gómez-Villamandos et al., 1998) si bien, al igual que sucede con los hallazgos cardiovasculares, esta depresión es menor que la inducida por el halotano y el enflurano y similar a la del isoflurano (Hikasa et al., 1997; Hikasa et al., 1998).

Se ha comprobado que el sevoflurano ejerce una acción broncodilatadora mayor que la inducida por otros gases halogenados (halotano e isoflurano), de manera que puede ser una

alternativa en pacientes asmáticos (Kato e Ikeda, 1994; Mitsuata et al., 1994; Hashimoto et al., 1996; Nakaoji et al., 1996).

Produce un incremento de concentración, una respuesta disminuida al dióxido de carbono, un aumento de la hipercapnia dosis dependiente (Jones, 1990; Wartier y Pagel, 1992; Jones y Nay, 1994; Green, 1995) y una caída de la saturación de oxígeno en sangre periférica (Steffey, 1992; Mutoh et al., 1997; Gomez-Villamandos et al., 1998).

Otra característica importante del sevoflurano es que no produce irritabilidad del sistema respiratorio y las vías aéreas (Frink y Brown, 1994).

Efectos hepáticos

El efecto sobre la función hepática de un agente anestésico es un punto muy importante para valorar la seguridad del mismo, ya que su biotransformación puede causar resultados indeseables como consecuencia de la producción de metabolitos reactivos y su unión a macromoléculas hepáticas. En este sentido, no se ha demostrado que el sevoflurano produzca hepatotoxicidad (Frink, 1995a).

Este fármaco parece tener un potencial extremadamente bajo de iniciar la cascada que origina el daño hepatocelular debido a su baja biotransformación (Kharasch et al., 1995). En lugar de formar el ácido trifluoroacético produce hexafluoroisopropanolol (HFIP), que no se acumula porque es glucuronizado rápidamente y se excreta por orina también con celeridad (Kharasch et al., 1995; Jiaxiang et al., 1993).

Efectos renales

El sevoflurano se metaboliza a hexafluoroisopropanolol y flúor inorgánico (Martis et al., 1981). El flúor es nefrotóxico en ratas a concentraciones superiores a 50 μM . Sin embargo, estos niveles no se superan en perros y ratas anestesiados con porcentajes de sevoflurano del 2 al 4% durante 2-4 horas (Frink et al., 1994). En humanos, en casos en los que se ha superado esta cantidad, no se han apreciado efectos nefrotóxicos (Frink et al., 1994).

Otros efectos

Efectos hematológicos

Tanto el sevoflurano como el isoflurano y el halotano inducen hemodilución en gatos a una profundidad anestésica quirúrgica (Hikasa et al., 1996). En caballos aparece un aumento del hematocrito y de las proteínas plasmáticas (Steffey et al., 1980; Dunlop et al., 1987; Steffey et al., 1979). Hay controversia sobre el efecto del sevoflurano en el hemograma. Así, Hikasa et al (1997) citaron que en gatos no hubo cambios significativos en el hematocrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas ni glóbulos rojos durante la anestesia con ninguno de los tres agentes (halotano, isoflurano y sevoflurano). Sin embargo, Hikasa et al., (1998) en otro estudio

también realizado en gatos, sí observaron un descenso del hematocrito, proteínas plasmáticas y glóbulos rojos en las anestésias con isoflurano y sevoflurano, aunque registraron un aumento de los glóbulos rojos tras anestesia prolongada con sevoflurano, proponiendo que se debía al estrés durante la manipulación.

El sevoflurano produce una hiperglucemia similar a la producida por el halotano o el isoflurano (Hikasa et al., 1997; Hikasa et al., 1998), lo que se asocia a una disminución de los niveles de insulina (Hikasa et al., 1998), liberación de hormonas de estrés y catecolaminas asociadas a la intubación, hipercapnia y estrés general (Hikasa et al., 1997; Hikasa et al., 1998), tal y como se ha descrito en humanos (Oyama et al., 1989).

Toxicidad

El sevoflurano es una base más inestable que otros anestésicos inhalatorios y ser los absorbentes de dióxido de carbono usados en los circuitos anestésicos lo pueden descomponer (Brown y Frink, 1993). Al contacto con los absorbentes alcalinos de CO₂ (cal sodada o cal de hidróxido bórico) el sevoflurano se degrada (Liu et al., 1991; Bito e Ikeda, 1994; Cunningham et al., 1996; Munday et al., 1996). Hanaki et al. (1987) identificaron cinco productos cuando el sevoflurano reaccionaba con cal sodada en presencia de altas temperaturas. De ellos, el más importante es el fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter, llamado compuesto A, que se ha citado como nefrotóxico en ratas (Gonsowski et al., 1994a; Gonsowski et al., 1994b; Keller et al., 1995; Kharasch et al., 1997).

Diversos estudios demuestran que la concentración de este compuesto aumenta con mayores concentraciones de sevoflurano, uso de cal de hidróxido bórico frente a cal sodada, anestesia de bajos flujos, circuitos anestésicos cerrados, temperaturas altas del absorbente y utilización de absorbente fresco (Tanifuji et al., 1989; Liu et al., 1991; Frink et al., 1992b; Bito e Ikeda, 1994; Munday et al., 1996). Una administración prolongada de anestésico da lugar a una mayor exposición, pero no necesariamente a unas concentraciones superiores de los productos de degradación (Frink et al., 1992b).

En un estudio realizado por Frink et al., (1994) se señala que los niveles de compuesto A producidos en un circuito semicerrado con cal sodada durante la anestesia con sevoflurano estaban por debajo de los niveles potenciales de toxicidad y no continuaban aumentando si se prolongaba la anestesia. A pesar de que es necesario aún confirmar de su seguridad en anestesia de bajos flujos o con circuitos cerrados, parece probable que el daño renal producido por el compuesto A es mucho menor de lo que inicialmente se creía (Frink, 1995b).

En un estudio realizado por Muir y Gadawski (1998) la concentración de compuesto A permaneció por debajo de los valores señalados como tóxicos y mortales en ratas. Ningún estudio clínico ha demostrado que las concentraciones de compuesto A producidas en el

circuito anestésico durante la anestesia con sevoflurano origine mutagenicidad, carcinogenicidad, aberraciones cromosómicas o toxicosis renal o hepática (Eger et al., 1997b; Mazze y Jamison, 1997; Kharasch et al., 1997a).

Uso clínico

Inducción y recuperación

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

En cuanto a la recuperación anestésica, es más suave y rápida que con isoflurano y halotano (Hikasa et al., 1996; Hikasa et al., 1998; Gómez- Villamandos et al., 1999), aunque las diferencias con el isoflurano no son claras en muchas ocasiones (Hikasa et al., 1997; Johnson et al., 1998).

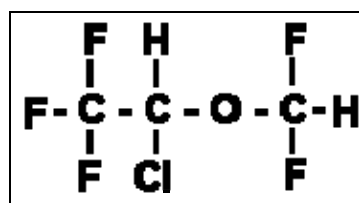
ISOFLURANO

Introducción

El isoflurano es un agente anestésico inhalatorio, no inflamable ni explosivo que no produce irritación de las vías respiratorias altas en concentraciones anestésicas (Matute et al., 2001). Fue sintetizado por primera vez en 1965 y se comenzó a usar clínicamente en humana a partir de 1981 (Steffey, 1994). El margen de seguridad es aparentemente mayor que el del halotano o el del metoxiflurano, lo que le ha llevado a ser ampliamente aceptado en veterinaria a pesar de su mayor coste (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Estructura química

Figura 10: Estructura química del isoflurano



Estructuralmente, el isoflurano es el 1-cloro 2,2,2 trifluoretil-difluorometil-éter o $\text{CHF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$. Es muy similar al desflurano ($\text{CHF}_2\text{-O-CHF-CF}_3$), en el que el átomo de cloro es sustituido por uno de flúor (Jones, 1990).

La presión de vapor del isoflurano es casi igual a la del halotano. Debido a su naturaleza volátil, se usa normalmente en vaporizadores de precisión. Se puede emplear el isoflurano en vaporizadores de halotano adaptados, aunque el fabricante no recomienda su uso (Steffey et al., 1983).

El isoflurano es estable a temperatura ambiental y no es necesario usar conservantes, lo que supone que no se acumulan restos en el vaporizador. A diferencia del halotano, no se descompone frente a la acción de la luz solar y de los álcalis fuertes (McKelvey y Hollingshead, 1994). La solubilidad del isoflurano en el plástico es muy baja y la absorción de este anestésico por parte de los componentes plásticos del circuito también lo es (Matute et al., 2001).

Farmacocinética

Absorción y distribución

El isoflurano se adapta mejor al uso con mascarilla o cámara inductora que otros agentes más lentos, como el metoxiflurano. La inducción con mascarilla en perros y gatos premedicados correctamente es suave y significativamente más rápida que con halotano (Ludders, 1992). El cese de la administración del isoflurano debe hacerse gradualmente, ya que el retorno de la consciencia puede ocurrir en 1-2 minutos una vez que termina la administración del gas. El bajo coeficiente de solubilidad del fármaco permite cambiar la profundidad anestésica del paciente muy rápidamente durante el curso del procedimiento anestésico. Los animales que presentan estados muy profundos o superficiales por lo general responden rápidamente (en 1 ó 2 minutos) a la nueva concentración de anestésico (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Metabolismo

Se metaboliza aproximadamente un 0,2-0,3% del isoflurano captado a nivel pulmonar, debido a una liposolubilidad y solubilidad sanguínea limitada (Eger y Johnson, 1987). Si lo comparamos con el 20-30% del halotano y el 75% del metoxiflurano, se metaboliza poco. Por ello no provoca los cambios hepáticos inducidos por éstos. El bajo ritmo metabólico también significa que al espirarse el gas por los pulmones, permanecen pocos residuos o metabolitos tóxicos que puedan alargar la recuperación del paciente (Hall et al., 2001).

La metabolización es resultado de la oxidación del carbono α , probablemente por el citocromo $\text{P}_{450}2\text{E}1$ hepático. Como ocurre con el enflurano, el radical 2-fluorometil-carbono es resistente a la oxidación, pero no del todo, como demuestra el aislamiento del metabolito

ácido trifluoroacético en orina. El 3-fluoroacetaldehído y el 3-fluoroacetilclorato, metabolitos reactivos intermedios entre el isoflurano y el ácido trifluoroacético, también pueden producirse en la metabolización de este fármaco (Matute et al., 2001).

En la biotransformación del isoflurano nos encontramos con dos metabolitos principales, el ácido trifluoroacético y flúor orgánico. La concentración de este último parece ser mínima, lo que hace que el riesgo de nefrotoxicidad por flúor sean muy remoto (Hall y Clarke, 1991; Hall et al., 2001), ya que las cantidades generadas están por debajo de los niveles clínicamente significativos (Baden y Rice, 1990). La casi ausencia de metabolitos del isoflurano hace que se pueda emplear con tranquilidad en aquellos pacientes que tengan problemas hepáticos o renales. El isoflurano no parece ser mutagénico, teratogénico o carcinogénico (Booth, 1988a).

Excreción

Se elimina casi en su totalidad vía pulmonar, aunque su eliminación completa depende de la duración de la administración (Matute et al., 2001). Casi todo el isoflurano administrado al paciente es exhalado rápidamente una vez apagado el vaporizador. El isoflurano tiene poca solubilidad en la grasa y, consecuentemente, la retención de este agente en los depósitos de grasa corporal es escasa (Carpenter et al., 1986).

Farmacodinamia

Potencia

La CAM del isoflurano es más alta que la del halotano y el metoxiflurano, por lo que el isoflurano es menos potente que estos agentes. En la mayoría de los pacientes la anestesia se mantiene con concentraciones de 1,5-2 % de isoflurano en oxígeno (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Tabla 12: Concentraciones inspiradas para la inducción y mantenimiento de la anestesia con isoflurano para diferentes especies (Hall et al., 2001).

| Especie | CAM | Inducción (%) | Mantenimiento (%) |
|--------------------------|------------|----------------------|--------------------------|
| Perro | 1,28 | sobre 5,0 | 1,5-2,5 |
| Gato | 1,63 | sobre 4,0 | 1,5-3,0 |
| Caballo | 1,31 | 3,0-5,0 (potros) | 1,5-2,5 |
| Aves ornamentales | 1,45 | 3,0-5,0 | 0,6-5,0 |
| Reptiles | ? | 2,0-4,0 | 1,0-3,0 |
| Ratones | 1,34 | 2,0-3,0 | 0,25-2,0 |
| Ratas | 1,38-2,40 | 2,0-3,0 | 0,25-2,0 |
| Conejos | 2,05 | 2,0-3,0 | 0,25-2,0 |

Efectos sobre el sistema nervioso central

El isoflurano, al igual que los demás agentes halogenados, deprime generalizada y reversiblemente el sistema nervioso central (Steffey, 2003). No está clasificado como un agente anestésico convulsivante; sin embargo, raras veces se ha asociado a convulsiones (Poulton y Ellison, 1984).

Cuando se utilizan anestésicos inhalatorios para realizar neurocirugías, el isoflurano tiene más ventajas que el halotano. Se ha demostrado que el halotano abole la autorregulación cerebral. En cambio, el isoflurano utilizado a concentraciones clínicas (1 CAM), la preserva, mientras que a concentraciones mayores (2 CAM) la abole (McPherson y Traystman, 1988).

En pacientes humanos anestesiados con isoflurano en cirugías craneales, la presión del líquido cefalorraquídeo no aumenta sobre los valores normales de personas despiertas, cuando la presión parcial de CO₂ se mantiene entre 25-30 mmHg (Adams et al., 1981). Esto evidencia que el isoflurano utilizado en concentraciones clínicas proporciona una protección cerebral global durante la hipoxemia o isquemia al deprimir la actividad eléctrica cortical y el metabolismo cerebral (Newberg y Michenfelder, 1983). Por el contrario, el halotano abole la actividad eléctrica cortical sólo a concentraciones que no se usan normalmente (4,5%) (Newberg y Michenfelder, 1983). El isoflurano ha sido el agente anestésico de elección en pacientes con traumatismo craneal o masas intracraneales (Haskins y Klide, 1992), ya que puede proteger frente a la hipoxemia e isquemia cerebral (Nehls et al., 1987).

Analgesia

El efecto analgésico de este fármaco es muy pobre, por lo que es imprescindible el uso de analgésicos, ya que la falta de analgesia combinada con la rápida recuperación experimentada con este agente puede llevar a que se manifieste dolor y excitación durante la recuperación (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Efectos cardiovasculares

Cuando se usan concentraciones clínicas, el isoflurano mantiene los parámetros cardíacos cercanos a los niveles preanestésicos. Únicamente aparece una pequeña disminución del gasto cardíaco, con mínima depresión de las células miocárdicas y un pequeño efecto en el ritmo cardíaco (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994). El isoflurano no sensibiliza el miocardio al efecto de la adrenalina y por lo tanto no es un fármaco arritmogénico (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994). Incrementos en las concentraciones de isoflurano han mostrado que aumentan el umbral para la fibrilación atrial en el perro (Freeman et al., 1990). Al igual que con el halotano, la vasodilatación y la

disminución de la presión sanguínea puede observarse, particularmente, a niveles profundos de anestesia (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994).

La presión sanguínea se mantiene igual con el isoflurano que con el halotano y el gasto cardíaco y el volumen de eyección se reducen más que con el halotano. Una mayor caída de la resistencia vascular periférica debe ser la responsable de la similitud en la respuesta de la presión sanguínea, ya que a concentraciones clínicas el halotano tiene poco efecto sobre ésta. Parece que a 1,5-2 veces la CAM de isoflurano, la resistencia vascular periférica disminuye y el flujo sanguíneo a órganos y músculos se mantiene o se incrementa (Hall y Clarke, 1991).

Efectos respiratorios

El isoflurano deprime la respiración. En general, incrementos en las concentraciones de isoflurano inducen hipoventilación en humanos, perros, gatos y aves, lo que se manifiesta por un aumento dosis dependiente de la presión parcial de CO₂, asociada a apnea o hipercapnia severa. Este problema puede reducirse manteniendo al paciente en un plano suave de anestesia o mediante ventilación mecánica (Haskins y Klide, 1992). El efecto sobre la respiración es mayor que el del halotano pero menor que el del metoxiflurano (McKelvey y Hollingshead, 1994).

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

Efectos hepáticos

Presenta una metabolización hepática baja y una excreción de renal mínima, a diferencia del halotano y del metoxiflurano que sí se metabolizan de forma significativa a nivel hepático (Carpenter et al., 1986). Por estas razones, el isoflurano puede emplearse en animales con enfermedades hepáticas y renales (Haskins y Klide, 1992).

El isoflurano reduce el flujo portal hepático e incrementa en el flujo arterial hepático en el perro. El flujo sanguíneo hepático total no se altera significativamente, pero la tendencia es hacia una reducción dosis dependiente (Gelman et al., 1984). Se ha citado que el isoflurano causa un descenso significativo del flujo sanguíneo hepático total en animales de experimentación y un descenso en el suministro hepático de oxígeno. La disminución del aporte hepático en determinadas especies depende de la contribución de la arteria hepática y de la vena porta al flujo sanguíneo hepático total (Hursh et al., 1987). En perros, en los cuales la sangre arterial hepática aporta el 27% del total del O₂ que necesita el hígado, se puede observar que este aporte deprime ligeramente la CAM del isoflurano (Gelman et al., 1984). Una

disminución potencial en el suministro de O₂ hepático produce una alteración del flujo sanguíneo hepático total, aunque este efecto puede ser minimizado usando concentraciones más bajas de isoflurano y manteniendo una saturación arterial de O₂ cercana al 100% y asegurando unos rangos normales de hemoglobina en sangre (Haskins y Klide, 1992).

Efectos renales

Al igual que con otros agentes anestésicos volátiles, el flujo renal, la tasa de filtración glomerular y el flujo urinario disminuyen durante la anestesia con isoflurano. Estos cambios se revierten rápidamente en la recuperación de la anestesia (Steffey, 1994).

Relajación muscular

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

Uso clínico

Inducción

El isoflurano tiene un olor fuerte, lo que limita la velocidad de inducción, si bien no parece estimular una excesiva secreción traqueobronquial o salivar. Se han discutido dos sistemas de inducción anestésica con mascarilla. Un método consiste en aumentar gradualmente la concentración inspirada hasta un nivel de 2,5-3%. Sin embargo, otros autores recomiendan la inducción rápida que se consigue usando inicialmente un porcentaje de vaporización de un 5% para después ir disminuyendo la concentración del agente en el momento que aparezcan los primeros signos de anestesia, hasta los niveles de mantenimiento de 1-2% (Harrison, 1990; Sinn, 1994; Bednarski, 2003). Taylor (1988) describió respuestas variables en especies e individuos distintos, sin embargo, opina que un porcentaje mayor del 3% rara vez es necesario para inducir la anestesia y permitir la intubación endotraqueal.

Mantenimiento

Bednarski (2003) indica que el vaporizador debe permanecer abierto entre el 1,2 y el 1,8%.

Villalobos (2002) obtuvo una CAM de 1,6 % en perros anestesiados durante 60 minutos y premedicados con medetomidina o romifidina, en los que la anestesia se indujo con propofol para el mantenimiento de la anestesia.

Precauciones con el uso del isoflurano

El isoflurano es, probablemente, uno de los anestésicos volátiles más seguros y efectivos disponibles hoy en día, pero aún así tiene algunas propiedades indeseables que hacen que en determinadas situaciones el anestesiólogo prefiera utilizar otros agentes (Fisher et al., 1985).

En anestesia humana el olor del isoflurano es un problema cuando se usa como inductor anestésico (Haskins y Klide, 1992). A pesar de que es un gas soluble en sangre, este valor es menor que el del halotano, por lo que la inducción anestésica es más rápida. En los niños se ha observado lo contrario, presumiblemente debido a que durante la respiración el vapor anestésico se pierde más fácilmente (Fisher et al., 1984).

En perros, la velocidad de inducción con isoflurano o halotano no presenta diferencias significativas. Al inducir la anestesia con isoflurano no se genera gran resistencia por parte del animal (Hellebrekers, 1986).

En niños se ha citado una alta incidencia de tos y laringoespasma durante la inducción con isoflurano en relación con el halotano o enflurano (Fisher et al. 1984). Este hallazgo puede tener relevancia en la práctica de la clínica felina, ya que en esta especie se presenta un reflejo laríngeo activo, lo cual predispone a laringoespasma (Rex, 1966; Hartsfield, 2003).

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

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

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

El isoflurano es también el anestésico de preferencia para ser usado en neonatos y animales geriátricos, en los cuales el metabolismo hepático y los mecanismos de excreción

renal son ineficientes, comparados con un animal adulto sano (McKelvey y Hollingshead, 1994; Hall et al., 2001).

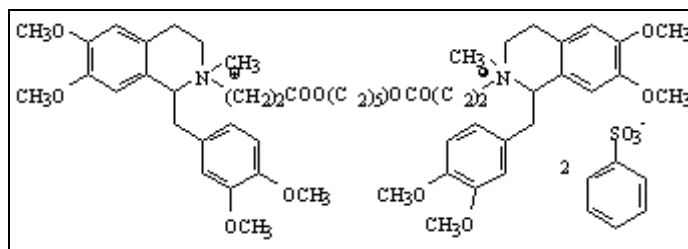
ATRACURIO

El besilato de atracurio es un bloqueante neuromuscular del grupo diéster benzilisoquinolínico de duración intermedia. Su estructura benzilisoquinolínica es la responsable de que su degradación sea mediante la eliminación de Hofmann (Hughes y Chapple, 1981).

Tras una amplia investigación, se introdujo definitivamente en la clínica a partir de las publicaciones de Payne y Hughes (1981) en Europa y de Basta et al. (1982) en los Estados Unidos.

Estructura química

El besilato de atracurio es el 2,2'-[1,5-pentanedilbis[oxi(3-oxo-3,1-ropanedil)]]bis[1-[(3,4-dimetoxifenil) metil]-1,2,3,4- tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolona] dibenzo- sulfonato. Tiene un peso molecular de 1243,51 daltons y su fórmula molecular es $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$.

Figura 11: Estructura química del besilato de atracurio.

Farmacocinética

Se degrada mediante la eliminación de Hofmann. Consiste en que a pH y temperatura corporales el grupo cíclico de amonio cuaternario pasa a una amina terciaria que no tiene efecto farmacológico apreciable. Esto hace que tenga una duración fiable, incluso en pacientes con fallo hepático y/o renal. Esta reacción se acelera a pH alcalino y con el incremento de la temperatura (Álvarez, 1992).

Como consecuencia de esta reacción se producen como metabolitos la laudanosina y monoacrilatos. La laudanosina es una amina terciaria que puede penetrar en el SNC. Dosis muy elevadas de la misma pueden ocasionar fenómenos excitatorios que pueden llegar a provocar convulsiones y depresión cardiovascular. Aunque esto se ha comprobado en animales de laboratorio, hasta la fecha no se han descrito estos episodios en la literatura veterinaria (Fahey et al, 1986; Hennis et al, 1986; Chapple et al, 1987; Lanier et al, 1988; Tateishi et al, 1989). Tampoco se han descrito complicaciones achacables a los monoacrilatos (Baraka, 1987).

Su vida media de eliminación hace que tenga una duración intermedia. Su volumen de distribución es pequeño, lo que implica una unión tisular limitada. Su aclaramiento plasmático es grande e independiente de órganos o sistemas, gracias a la degradación de Hofmann, que se completa con cierto grado de hidrólisis por esterasas (Chapple y Clark, 1983; Parker y Hunter, 1992; Galindo, 1996).

Hasta un 90% se destruye en el plasma, mientras que el 10% restante se excreta sin alterarse por la orina (González y Solera, 1998).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El atracurio se une a los receptores colinérgicos en la unión neuromuscular e inhibe competitivamente a la acetilcolina uniéndose al receptor. Más específicamente, el atracurio se une a las subunidades α del receptor nicotínico sin producir cambios en su conformación (Escobar, 2003).

El atracurio produce un bloqueo de duración intermedia con un único y eficiente mecanismo de aclaramiento. La dosis efectiva en el 95% (ED95) para el atracurio es 0,2 mg/kg IV. La dosis de 0,4-0,5 mg/kg IV produce una relajación adecuada para la intubación en 2-3 minutos. Se logra el bloqueo máximo a los 3-5 minutos. El retorno al 25% de la altura de la sacudida de control normalmente aparece dentro de los 25-30 minutos, con una recuperación del 95% en 60-70 minutos (Escobar, 2003).

Efectos secundarios

Como benzilisoquinolina, el atracurio posee la capacidad para liberar histamina. Este fenómeno puede reducirse mediante la inyección más lenta (30-60 segundos) (Scott et al, 1986). El bloqueo de los receptores H₁ y H₂ combinado evita de forma eficaz las manifestaciones cardiovasculares de la liberación histamínica (Scott et al, 1985; Hosking et al, 1988; Basta, 1992).

No es vagolítico y no bloquea los ganglios autónomos (Hughes y Chapple, 1981), pero ocasiona hipotensión y taquicardia por liberación de histamina cuando se emplea a dosis altas (Goldsmith et al., 1994).

Uso clínico

La dosis efectiva en el perro es de 0,3 a 0,5 mg/kg (Jones y Clutton, 1984). La duración de su efecto clínico, es decir, el tiempo que transcurre desde su administración hasta la recuperación del bloqueo al 25%, es aproximadamente de 40 minutos (Jones et al., 1983). Se trata de un agente de duración intermedia. Si bien, el empleo de dosis altas no está recomendado, éstas producen un bloqueo algo más prolongado, aunque dada su forma de eliminación, no se produce efecto acumulativo (Slavov et al., 1995; Van der Broek, 1996; Álvarez, 2000).

El índice de recuperación 25-75, es decir, el tiempo desde la recuperación espontánea al 25% hasta el 75%, es de 12 minutos. Este índice se mantiene después de múltiples dosis a perfusión, de nuevo, por la falta de acumulación (Hull, 1982).

La dosis de mantenimiento depende del resto de fármacos administrados (Parker et al., 1993; Álvarez et al., 1992).

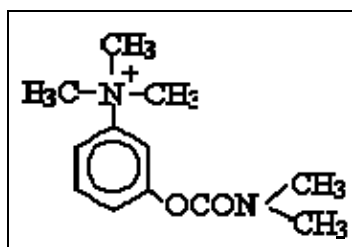
En perros puede utilizarse en perfusión a una dosis de 0,5 mg/kg/hora IV tras una dosis de inducción de 0,5 mg/kg IV. La reversión de su efecto con anticolinesterásicos es fácil y efectiva siempre que se intente cuando existen las condiciones adecuadas (Jones y Brearley, 1985).

NEOSTIGMINA

La neostigmina es un anticolinesterásico derivado del amonio cuaternario que actúa inhibiendo la enzima colinesterasa. Su uso principal es la reversión del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes neuromusculares no depolarizantes y también para facilitar la neurotransmisión colinérgica en el tratamiento de la *miastenia gravis* (Bevan et al., 1992).

Estructura química

Figura 12: Estructura química de la neostigmina



Farmacocinética

En anestesia, los anticolinesterásicos se administran normalmente por vía intravenosa. Por ser pobremente liposoluble la neostigmina tiene una débil absorción por el tracto

gastrointestinal, por lo que las dosis orales debe ser 30 veces más altas que la intravenosa. La neostigmina tiene un volumen relativamente grande de distribución (0,7 l/kg) (Marchal et al., 2001).

En humana, el aclaramiento renal contribuye en un 50% en la eliminación de la neostigmina, prolongándose la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento, si la función renal es normal, es de 9,0 ml/kg/min, mientras que en pacientes con insuficiencia renal terminal es de 3,4 ml/kg/min. Esta disminución del aclaramiento se produce también con muchos de los agentes bloqueantes neuromusculares en pacientes con fallo renal. El metabolismo hepático contribuye al aclaramiento del resto del 50%, produciéndose el principal metabolito de la neostigmina, el 3-hidroxifenil trimetilamonio, que tiene aproximadamente la décima parte de la actividad antagonista de la neostigmina (Martindale, 1993). Con respecto a la edad, la duración del antagonismo del bloqueo neuromuscular parece prolongarse en los ancianos, mientras es necesario reducir las dosis en niños y neonatos (Bevan et al., 1996).

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

La acetilcolinesterasa, o colinesterasa, es una enzima sumamente eficiente que normalmente hidroliza la acetilcolina a colina y a ácido acético. En la unión neuromuscular esta enzima actúa fisiológicamente disminuyendo la cantidad de acetilcolina presente en la zona. Durante el bloqueo muscular la acetilcolina compite para ocupar el receptor colinérgico nicotínico con una droga bloqueante neuromuscular. Algunos fármacos bloqueantes neuromusculares también reducen la liberación de acetilcolina presinápticamente. Ambas acciones dejan pocas moléculas de acetilcolina que puedan actuar sobre los receptores colinérgicos, de forma que se produce el bloqueo muscular (González y Florez, 1997).

La neostigmina produce una inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil en la porción éster de la parte activa de la colinesterasa. Esto aumenta los niveles de acetilcolina en la zona, favoreciendo la interacción entre la acetilcolina y el receptor, revertiendo el bloqueo neuromuscular (Millard y Broonfield, 1995).

La neostigmina actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa mediante un mecanismo de unión similar a la de la misma acetilcolina. Sin embargo, hay una transferencia del grupo carbamato de la molécula de neostigmina a la parte éster de la acetilcolinesterasa, de forma que, mientras exista esta unión, la acetilcolinesterasa es incapaz de hidrolizar su sustrato natural. Se cree que la neostigmina también tiene una

acción presináptica produciendo un aumento de la liberación de acetilcolina. Ambas acciones tienen resultados similares (Millard y Broomfield, 1995).

Los efectos generales de la acetilcolina son similares a los de todas las drogas anticolinesterásicas. Estas acciones se deben a la acumulación predecible en los receptores a lo largo de todo el organismo, como consecuencia de la disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa en la hidrólisis de la acetilcolina (González y Florez, 1997).

Los lugares de acción incluyen los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos. Para revertir el bloqueo neuromuscular sólo es necesaria la acción sobre los receptores nicotínicos. Para evitar los efectos muscarínicos se administran simultáneamente anticolinérgicos (Millard y Broomfield, 1995; González y Florez, 1997).

La velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular depende del agente bloqueante neuromuscular usado, de la profundidad del bloqueo neuromuscular residual y del equilibrio ácido-base y alteraciones electrolíticas que pudiera presentar el paciente (Martí-Viaño y Company, 1995).

Efectos sobre el sistema nervioso central

La neostigmina es un amonio cuaternario pobremente soluble en lípidos, por lo que tiene muy limitada la penetración a través de la barrera hematoencefálica, produciendo así muy pocos efectos sobre el SNC con las dosis normalmente utilizadas en la práctica anestésica (Marchal et al., 2001).

Efectos cardiovasculares

Los efectos muscarínicos cardiovasculares incluyen bradicardia por disminución de la conducción en el nódulo aurículoventricular. Los vasos sanguíneos se dilatan produciendo una disminución en la resistencia vascular sistémica que se acompaña de un descenso de la presión arterial (González y Florez, 1997).

Efectos respiratorios

Los efectos respiratorios incluyen constricción bronquiolar secundaria a la contracción del músculo liso bronquial (Marchal et al., 2001).

Otros efectos

Incrementa la actividad de las glándulas secretoras, incluyendo las bronquiales, lacrimales, salivares, sudoríporas y la actividad pancreática (Marchal et al., 2001).

Los efectos gastrointestinales incluyen un aumento de la actividad de las células parietales y un aumento de la motilidad. Esto puede producir a la vez un aumento de la

incidencia de vómitos y náuseas en el postoperatorio, incluso cuando se administra simultáneamente un anticolinérgico (Marchal et al., 2001).

Los efectos sobre el ojo incluyen miosis y dificultad para enfocar (Marchal et al., 2001).

Reacciones adversas

En humana, las reacciones adversas se deben a los efectos muscarínicos indeseables de la neostigmina. Estos efectos colaterales se reducen por la administración concomitante de drogas anticolinérgicas como el glicopirrolato o la atropina. También se consideran efectos colaterales añadidos a los anteriores la urticaria y las náuseas (Marchal et al., 2001).

Con grandes dosis los efectos sobre el SNC pueden incluir confusión, ataxia, convulsiones, coma o depresión de la ventilación. El tratamiento consiste en administrar atropina 30-70 µg/kg IV cada 3-10 minutos hasta que disminuyan los efectos muscarínicos (Martindale, 1993).

Indicaciones y uso

El uso primario de los anticolinesterásicos en la práctica anestésica es para revertir el bloqueo neuromuscular producido por la administración de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Suelen asociarse a un compuesto antimuscarínico (atropina o glicopirrolato) para antagonizar sus efectos muscarínicos (Marchal et al., 2001).

En humana, la dosis normalmente recomendada para el metilsulfato de neostigmina es 0,043 mg/kg IV. Si son necesarias se pueden repetir dosis de 0,5-2,0 mg. Raramente se excede la dosis de 5 mg. La neostigmina no debe ser administrada en presencia de altas concentraciones de halotano o ciclopropano. Se recomienda que el anticolinérgico y anticolinesterásico se administren en jeringas separadas según sus tiempos respectivos de acción. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida, la administración adicional de anticolinesterásico no antagonizará más el bloqueo neuromuscular (Marchal et al., 2001).

Según Cullen (2003) la dosis de neostigmina en perros es de 0,02 a 0,04 mg/kg IV asociada a una dosis de 0,02 mg/kg de atropina, aunque otros autores recomiendan un abanico más amplio de 0,01 a 0,1 mg/kg IV asociada a una dosis de 0,04 mg/kg de atropina (Jones, 1999). En humana la dosis de atropina asociada a la neostigmina es de 15 µg/kg, mientras que la de glicopirrolato es de 7 µg/kg. La velocidad de recuperación depende del agente bloqueante utilizado y su propio periodo de recuperación (Kienlen, 1994).

Otros usos de la neostigmina incluyen el tratamiento de la miastenia gravis (Drashman, 1994), glaucoma, ileo paralítico y atonia vesical (Hood et al., 1995).

La dosificación oral para la utilización en la miastenia gravis en humana es 30 veces la dosificación IV, como consecuencia de la pobre absorción gastrointestinal. Los intervalos de las dosis varían, pero la droga se da normalmente cuando el paciente está postrado. La

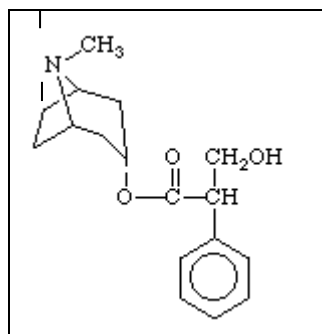
dosificación se basa en el alivio de los síntomas, variando normalmente la dosis total diaria de 15-375 mg (Drachman, 1994).

ATROPINA

Características químicas

La atropina es un alcaloide natural que se extrae de algunas plantas de la familia de las *Solanaceae* (*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Hyoscyamus niger*). En la actualidad también puede sintetizarse. La atropina es una mezcla racémica de *d*-hioscinamida y *l*-hioscinamida. La forma dextro es biológicamente inactiva. Químicamente, la molécula de atropina consta de dos componentes unidos mediante una unión éster: la tropina, una base orgánica, y el ácido trópico (Adams, 1988). La forma usada en anestesia es el sulfato de atropina, que es hidrosoluble (Hall y Clarke, 1991).

Figura 13: Fórmula química de la atropina.



Farmacocinética

Absorción y distribución

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal (el tiempo máximo $-t_{máx}$ es una hora). Difunde a todos los tejidos, atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y aparece en la leche. Penetra también a través de las mucosas, como por ejemplo por la conjuntival, aunque la absorción por la piel es menor (Florez, 1997).

La atropina se fija a las proteínas plasmáticas un 50%. Tiene una semivida de 2,5 horas (Florez, 1997).

Metabolismo y excreción

Su metabolismo no se realiza por igual en todas las especies. En el perro desaparece muy rápidamente del torrente sanguíneo. Una parte se excreta sin cambios y otra se elimina como tropina por la orina; el resto queda en el organismo como productos inidentificables. En el gato la hidrolizan dos enzimas esterases que se encuentran en hígado y riñón (Hall y Clarke, 1991). Así mismo, se ha sugerido que las cabras puedan disponer también de enzimas degradadoras de la atropina (Pablo et al., 1994).

Se elimina, en su mayor parte, por la orina durante las primeras 12 horas (Florez, 1997).

Farmacodinamia

Efectos sobre el sistema nervioso central

La atropina es un agente muy seguro con un amplísimo margen terapéutico, aunque se han descrito casos esporádicos de periodos de excitabilidad tanto en medicina humana como veterinaria (Short y Rebhun, 1980; Hall y Clarke, 1991; Gross et al., 1994).

Debido a sus características químicas, la atropina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Las dosis terapéuticas de atropina producen efectos mínimos sobre el SNC. Por el contrario, las dosis excesivas pueden causar alucinaciones y desorientación en los seres humanos y manías y excitación en los animales domésticos. Normalmente, después se produce depresión y coma (Adams, 1988).

La atropina, al atravesar la barrera hematoencefálica, actúa sobre el SNC. Sus efectos no son predecibles y existen diferentes opiniones y resultados a este respecto. Por un lado, se indica que inicialmente estimula la función cerebral y medular; más tarde, sin embargo, las deprime. Su actuación depende de la dosis y la vía de administración. Así, mientras que su aplicación sobre la lengua produce, curiosamente, salivación profusa en perros (Lynch y Rubin, 1965), la dosis de 0,5 mg/kg IV puede provocar periodos de excitación en gatos (Hatch, 1967).

Efectos cardiovasculares

Las dosis terapéuticas de atropina alteran notablemente la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la presión sanguínea no se ve afectada de una forma apreciable. La taquicardia es el efecto dominante y a grandes dosis la atropina produce invariablemente un aumento de la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco (Muir, 1978; Jacobson et al., 1994). Sin embargo, dosis pequeñas pueden producir inicialmente una bradicardia; este efecto se cree que es debido a la estimulación transitoria de los núcleos vagales de la médula oblongada y, quizás, a la estimulación transitoria, antes de su bloqueo, de los receptores periféricos. La facilidad con la que la atropina produce taquicardia es dependiente, al menos en parte, del tono vagal individual del paciente. Como la atropina bloquea la transmisión de los impulsos vagales al corazón, los animales con un tono vagal alto podrían mostrar una taquicardia relativamente más grande que los que lo tuvieran bajo (Adams, 1988).

El gasto cardíaco tiende a aumentar debido, principalmente, al aumento de la frecuencia cardíaca. La presión arterial, no varía o aumenta ligeramente en los animales sanos (Adams, 1988), pero si ésta ya está deprimida por la estimulación vagal o por la acción del agente anestésico, la presión puede aumentar (Hall y Clarke, 1991). En los animales expuestos a acetilcolina exógena o a otros colinomiméticos (como los inhibidores de la colinesterasa), la atropina puede causar un aumento relativo de la presión sanguínea, ya que los efectos muscarínicos de los agonistas pueden estar bloqueados. Además, desenmascara la respuesta hipertensora a las dosis altas de los agonistas colinérgicos, debido a sus efectos nicotínicos (Adams, 1988).

La atropina bloquea los efectos del vago sobre el corazón, por lo que abole o reduce notablemente los efectos cardioinhibidores de los fármacos que desencadenan estímulos vagales (Adams, 1988). Ciertos agentes preanestésicos, como los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos y los narcóticos, lo originan. Así mismo, bajo anestesia superficial y durante la cirugía oftálmica, de cabeza, cuello y abdominal, pueden desencadenarse estímulos vagales. Las especies más propensas son el caballo y el gato (Soma, 1971; Doyle y Mark, 1990; Hall y Clarke, 1991; Brearley, 1994).

En líneas generales, los anticolinérgicos tienen efectos secundarios; la taquicardia y bloqueos cardíacos que inducen son indeseables (Hall y Clarke, 1991; Richards et al., 1989). También la bradicardia que provoca inicialmente puede agravar una situación ya instaurada. La sobredosificación origina un *síndrome colinérgico central* que se manifiesta con fluctuaciones entre la excitabilidad y la depresión (Hall y Clarke, 1991).

La atropina y el glicopirrolato producen arritmias cardíacas, incluyendo bloqueos auriculoventriculares de 2º grado durante los 3 primeros minutos después de su administración (Hall y Clarke, 1991). En medicina humana se ha descrito un incremento de

arritmias cardíacas tras la premedicación con atropina; sin embargo, en gatos anestesiados con halotano, la incidencia de contracciones ventriculares prematuras se redujo (Hall y Clarke, 1991). En el perro los efectos arritmogénicos de los anticolinérgicos han sido más estudiados. Así, las arritmias más frecuentes que induce la atropina son bloqueos atrioventriculares de 2º grado, contracciones ventriculares prematuras monomorfas y taquicardia (Muir, 1977).

Efectos respiratorios

El volumen respiratorio minuto sube ligeramente debido a una estimulación central. Los espacios muertos anatómico y fisiológico también aumentan (Haskins, 1993). Sin embargo, no hay hipoxemia asociada (Hall y Clarke, 1991).

La inervación de los bronquiolos modula la secreción de mucus y la contracción del músculo liso bronquiolar. La atropina y otros fármacos del grupo de los anticolinérgicos bloquean los efectos de los impulsos colinérgicos y por ello, disminuyen las secreciones y aumentan el diámetro de la luz bronquiolar. La acción broncodilatadora de la atropina es beneficiosa para contrarrestar la contracción de los bronquiolos que sigue a la sobredosificación de cualquier fármaco parasimpaticomimético (Adams, 1988).

La reducción de estas secreciones era necesaria cuando se empleaban fármacos irritantes para las vías respiratorias, como el éter. Sin embargo, no es esencial si se usan los anestésicos inhalatorios halogenados actuales (Hall y Clarke, 1991). Por otra parte, una vez que remiten los efectos del fármaco anticolinérgico, puede aparecer un aumento de la actividad secretora; este efecto se llama rebote parasimpático (Muir et al., 1997).

Otros efectos

Efectos oculares

Tras su administración local y sistémica, la atropina bloquea el esfínter muscular del iris, que está inervado colinérgicamente, y el músculo ciliar del cristalino. Así, dominan los efectos adrenérgicos y la pupila se dilata activamente. Se reduce la producción de lágrima y se produce midriasis (aunque en el perro normalmente esto no se observa con las dosis habituales -McKelvey y Hollingshead, 1994-) y cicloplejía, por lo que no debe administrarse en pacientes con glaucoma, ya que el canal de Schlemm se bloquea durante la midriasis. Así mismo, puede interferir con los signos oculares de la anestesia. Derivado de sus efectos en el sistema nervioso, puede originar disturbios visuales que pueden desencadenar fases de excitación y pánico durante el periodo de recuperación anestésica. Sin embargo, está indicada en la reversión de la miosis que inducen la morfina y algunos narcóticos (Soma, 1971; Lumb y Jones, 1973; Adams, 1988; Hall y Clarke, 1991).

También reduce la secreción lacrimal, por lo que cuando se emplee la córnea debería protegerse con alguna pomada oftalmológica para evitar la desecación. Este efecto es especialmente importante cuando se utiliza ketamina, ya que los pacientes no cierran los párpados y la tendencia a la desecación es mayor (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Efectos sobre el aparato digestivo

Efectos sobre la salivación

Como ya hemos comentado, la reducción de la salivación y de la secreción bronquial durante la anestesia fue un objetivo primordial cuando se usaban anestésicos volátiles irritantes, como el éter, pero su empleo hoy día no es esencial con los anestésicos halogenados, ya que éstos no provocan irritación de las vías aéreas (Nunn et al., 1989; Hall y Clarke, 1991). No obstante, en especies y en individuos de pequeño tamaño se recomienda el empleo de anticolinérgicos, ya que las vías aéreas de estos pacientes son menores, y pequeñas cantidades de mucus o saliva pueden bloquear las vías, colapsar áreas pulmonares y reducir área útil para el intercambio gaseoso (Brearley, 1994).

Así mismo, debemos recordar que existen determinados anestésicos parenterales que provocan un aumento de la salivación, como los disociativos, con los que se deberá tomar en consideración una cobertura con anticolinérgicos (Brearley, 1994; McKelvey y Hollingshead, 1994).

Acciones sobre el tracto digestivo

La atropina relaja la musculatura lisa del tracto digestivo ya que inhibe los efectos contráctiles de la acetilcolina endógena. El tono se reduce e incluso puede abolirse. La inhibición de la motilidad se extiende desde el estómago al colon, aunque el grado de bloqueo puede no ser uniforme. Por tanto, estos fármacos son efectivos en el tratamiento del espasmo intestinal y de la hipermotilidad (Adams, 1988). Sin embargo, las dosis empleadas en la premedicación anestésica producen cambios mínimos. Así, el paso de un contraste de bario por el tracto digestivo no se enlentece apreciablemente (Hall y Clarke, 1991).

Los anticolinérgicos también bloquean las respuestas del músculo liso a otros fármacos colinérgicos (Adams, 1988).

Por otra parte, algunos narcóticos también poseen efectos muscarínicos, pudiendo causar vómitos y aumento del peristaltismo intestinal. Los anticolinérgicos también pueden contrarrestar estas acciones indeseables (McKelvey y Hollingshead, 1994).

La atropina bloquea las secreciones del tracto digestivo. La salivación se reduce muy notablemente. También inhibe las secreciones de la mucosa intestinal; sin embargo, las secreciones gástricas sólo se reducen con dosis muy altas, que también bloquean

virtualmente todos los receptores muscarínicos (Adams, 1988). El pH gástrico aumenta (Muir et al., 1997).

Efectos sobre el tracto urinario

La atropina relaja la musculatura lisa del tracto urinario. El efecto espasmolítico que ejerce sobre los uréteres puede ser beneficioso en el tratamiento del cólico renal. La atropina tiende a causar retención urinaria, al inhibir la motilidad (Adams, 1988).

Precauciones y contraindicaciones

En ocasiones, la reducción de secreciones bronquiales que provocan los anticolinérgicos puede ocasionar la formación de un mucus espeso que puede interferir seriamente con la ventilación y con el intercambio gaseoso (Warren, 1986). Sobre la base de que aumentan el espacio muerto respiratorio no deben emplearse en pacientes que sufran broncodilatación (Léonard, 1987).

Además, el empleo de la atropina puede desencadenar recuperaciones anestésicas violentas, con excitación y periodos de pánico (Muir et al., 1997).

Aunque a dosis clínicas presentan efectos mínimos sobre el tono de la musculatura gastrointestinal, en caballos pueden desencadenar cólico por íleo paralítico (Muir et al., 1997) por lo que está contraindicado.

Los anticolinérgicos también están contraindicados en pacientes con glaucoma o con taquiarritmias preexistentes. Se deben evitar en el fallo cardíaco congestivo, en la constipación intestinal y en casos de íleo paralítico (McKelvey y Hollingshead, 1994).

Uso clínico

En el perro y el gato, el uso de anticolinérgicos actualmente está de alguna forma sujeto a dos teorías o posturas. Una defiende su uso rutinario en la preanestesia y otra tiende a utilizarlos únicamente cuando son necesarios (Brearley, 1994).

Hall y Clarke (1991) resumen adecuadamente la postura que debe tomar el anestesista antes la utilización de anticolinérgicos en la premedicación anestésica. La decisión debe basarse en los siguientes aspectos: la especie animal, su tamaño, los agentes a emplear durante la anestesia, la probabilidad de que se presente bradicardia o que se desencadenen reflejos vagales, el nivel de monitorización del paciente y cualquier contraindicación específica (taquicardia y glaucoma).

Por una parte, los que promulgan su empleo como preanestésico se basan en los siguientes aspectos:

- Debido al pequeño diámetro de los bronquios y los bronquiolos, incluso pequeñas cantidades de secreciones o saliva pueden bloquear las vías, colapsando áreas pulmonares enteras y reduciendo el área útil para el intercambio gaseoso.
- La administración preoperatoria de un anticolinérgico producirá menos taquicardia que su empleo intraoperatorio por vía IV para el tratamiento de una bradicardia vagal.
- Su uso intraoperatorio requiere de una adecuada monitorización para detectar cuanto antes las arritmias cardíacas, ya que el inicio de su acción tarda varios minutos.
- El uso de anticolinérgicos en el preoperatorio siempre induce durante la anestesia una frecuencia cardíaca más estable y superior que la de reposo.
- Por otra, los que defienden su empleo en el tratamiento de un reflejo vagal se basan en las siguientes cuestiones:
 - Las secreciones bronquiales son necesarias para el funcionamiento normal del tracto respiratorio y, además, y con excepción de la ketamina, la salivación no suele ser un problema con los modernos agentes anestésicos.
 - En el gato consciente la atropina produce taquicardia que puede ser reducida con la administración concurrente de un β bloqueante.
 - Con una frecuencia cardíaca elevada aumenta el consumo de oxígeno del miocardio, por lo que debe instaurarse oxigenoterapia.

Por ello, consideran que no deben administrarse anticolinérgicos a menos que haya una buena indicación y sea necesario el tratamiento de algún problema.

En la actualidad, el empleo de anticolinérgicos se centra en el tratamiento de la bradicardia inducida por los sedantes agonistas α_2 adrenérgicos, xilacina y medetomidina (Hsu et al., 1985; Klide et al., 1975; Alibhai et al., 1996). Sin embargo, es frecuente que no sea contrarrestada e incluso se pueden desencadenar taquiarritmias severas (Dunkle et al., 1986; Short et al., 1986) e hipertensión (Alibhai et al., 1996; Bergström, 1988; Hsu, 1985; Klide et al., 1975; Vainio y Palmu, 1989). Así, el uso de un anticolinérgico con medetomidina puede que no sea necesariamente ventajoso (Alibhai et al., 1996).

En el caso concreto de la medetomidina se ha descrito que la administración de atropina o glicopirrolato antes, simultáneamente, o después induce bloqueos cardíacos, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia. Se ha indicado que aunque estos efectos son menores con el empleo del glicopirrolato, el agente de elección para revertir la bradicardia inducida por este sedante es el atipamezol (Short, 1991). Así mismo, se ha comprobado que la administración de atropina o glicopirrolato previo a la sedación con

xilacina en perros, disminuye el gasto cardíaco (Kolata y Rawlings, 1982; Gross et al., 1994;), posiblemente debido a que un incremento de la frecuencia cardíaca por encima de 150 latidos/minuto interfiere con el llenado cardíaco y con la oxigenación (Muir, 1978).

Por otra parte, ciertas bradiarritmias reflejas vagales son la respuesta a ciertas manipulaciones quirúrgicas. Así, sobre todo en gatos, el reflejo oculocardiaco puede ocasionar bradicardia e incluso parada cardíaca. Adicionalmente, la estimulación de estructuras sensitivas de la cabeza, como la nariz, puede causar laringoespasma. Aunque todas las especies son susceptibles a sufrir bradicardias reflejas, parece ser que los gatos son especialmente sensibles. Se recomienda el tratamiento preoperatorio con anticolinérgicos en aquellas manipulaciones que puedan desencadenar reflejos vagales o, si se dispone de una monitorización adecuada, el tratamiento correctivo cuando aparezca bradicardia (Hall y Clarke, 1991).

Hay que señalar que la atropina no está contraindicada en enfermos hepáticos, aunque su acción puede prolongarse (Dodman et al., 1987).

Aunque en perros se ha demostrado la capacidad de la atropina para contrarrestar la miosis inducida por la morfina, debemos recordar que ésta no se suele antagonizar cuando el paciente está bajo neuroleptoanalgesia -fentanilo y droperidol- (Singh et al., 1994). En gatos también ha sido empleada la atropina con éxito para contrarrestar los efectos muscarínicos de la morfina y otros opiáceos (vómitos, peristaltismo incrementado) (Brearley, 1994).

Los fármacos anticolinesterasa, como la neostigmina y el edrofonio, usados para antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (atracurio, pancuronio, vecuronio, etc.), deben usarse junto con anticolinérgicos para bloquear sus efectos muscarínicos que, en definitiva, se traducen en un aumento de la actividad parasimpática. Se ha descrito que el glicopirrolato es preferible para combinar con la neostigmina ya que posee un más rápido inicio de acción. No obstante en medicina humana se ha comprobado que no presentan diferencias en el inicio de acción, 2-3 minutos tras la administración intravenosa a la dosis de 0,01-0,02 mg/kg. Así mismo, los relajantes musculares despolarizantes, como el suxametonio, tienen efectos similares a la acetilcolina y cuando se usan requieren un tratamiento con anticolinérgicos (Hall y Clarke, 1991).

Se aconseja su uso en la resucitación cardiopulmonar, cuando ésta se debe a un tono vagal elevado (Taylor, 1991). También se ha empleado en casos de broncoconstricción provocados por causas parasimpáticas (Haskins y Aldrich, 1994). Los anticolinérgicos aumentan ligeramente el volumen respiratorio minuto. La musculatura bronquial se relaja y las secreciones se reducen (Hall y Clarke, 1991).

Administración y dosificación

Generalmente, la atropina se administra a la dosis de 0,02-0,05 mg/kg vía subcutánea o intramuscular, 20 ó 30 minutos antes de la inducción (Muir et al., 1987; Hall y Clarke, 1991). Cuando se emplea para prevenir la bradicardia que causan los narcóticos, es mejor administrarla 15-30 minutos antes que aquéllos (Warren, 1986; McKelvey y Hollingshead, 1994). Asimismo, puede mezclarse en la misma jeringa con la mayoría de los fármacos preanestésicos para administrarlos a la vez, pero no con diacepam (McKelvey y Hollingshead, 1994).

La administración intravenosa requiere precauciones, pero se puede usar cuando se necesita una acción rápida, como en caso de una bradicardia repentina o una intoxicación por organofosforados (Warren, 1986).

Cuando la atropina se administra por vía intramuscular o subcutánea, sus efectos no se hacen patentes hasta pasados 20-30 minutos. Su efecto dura entre 60 y 90 minutos, por lo que es frecuente observar bradicardia al final de una anestesia de larga duración debido a su pérdida de actividad (McKelvey y Hollingshead, 1994) ya que su actividad cronotrópica no suele superar la hora (Léonard, 1987). Por vía intravenosa el tiempo de acción es de 2-5 minutos.

Tabla 13: Diferencias del tiempo de acción y duración de la atropina y el glicopirrolato (modificado de Hall y Clarke, 1991; Léonard, 1987; McKelvey y Hollingshead, 1994).

| <i>Fármaco</i> | <i>Dosis mg/kg IV</i> | <i>Tiempo acción (IV)</i> | <i>Tiempo acción (IM, SC)</i> | <i>Duración efecto (min)</i> | <i>Duración ef. glánd. Salivares</i> | <i>Duración cronotropismo (min)</i> |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Atropina | 0,02-0,04 | 2 - 5 min. | 20 - 30 min. | 60 - 90 | 90 min. | 60 |
| Glicopirrolato | 0,01 | 2 - 5 min. | hasta 40 min. | 120 - 180 | hasta 6 h. | 60 – 120 |

Tanto la atropina como el glicopirrolato revierten en los pequeños animales los efectos muscarínicos de drogas anticolinesterasa, como la neostigmina, utilizada para revertir los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes utilizados en anestesia (atracurio, vecuronio). La dosis de 0,6-1,2 mg/kg de atropina vía intravenosa lenta unos 2-5 minutos antes de inyectar la neostigmina o mezcladas en la misma jeringa, es suficiente (Hall y Clarke, 1991). La dosis de 0,04 mg/kg IV fue eficaz para contrarrestar a la neostigmina cuando ésta fue utilizada para revertir los efectos relajantes del vecuronio (Jones y Young, 1991). La atropina –0,04 mg/kg IV- y glicopirrolato –0,01mg/kg IV- se han empleado con éxito para contrarrestar los efectos indeseables de la neostigmina, edrofonio y piridostigmina (Jones, 1992).

MONITORIZACIÓN

Monitorización

Variables generales

Estado general

El estado general del paciente se usa como un parámetro no específico para determinar el estado de salud. Es la suma de los efectos de muchas funciones corporales y una parte valorable de cualquier protocolo de monitorización (Robbins et al., 1980).

La observación del estado general detecta una desviación de la normalidad y aunque la información que proporciona no tiene especificidad ni objetividad, es valorable si la relacionamos con el significado de los cambios de otras variables (Kolata, 1993).

El estado general del paciente incluye diversas variables, como la alerta, el tono muscular, la postura, el apetito y el patrón respiratorio. La alerta (es decir, el interés por el medio ambiente) está muy relacionada con el estado mental, que a su vez depende de la oxigenación del cerebro, de la acción de muchos fármacos, del dolor y de otros cambios fisiológicos y fisiopatológicos que pueden acompañar a la enfermedad y a la lesión (Robbins et al., 1980). La postura y el tono muscular están relacionados y dependen de la perfusión muscular, del dolor, fármacos y el medio interno corporal. Aunque el apetito está influido por numerosos factores, en general, un buen apetito es signo de buen estado general y de un medio interno relativamente normal. El patrón respiratorio es otra variable que puede observarse fácilmente. Está determinada por la función pulmonar, el consumo de oxígeno, el

dolor, el estado neurológico, el estado ácido-base, los fármacos y la temperatura corporal (Kolata, 1993).

Temperatura corporal

La temperatura corporal de los animales homeotermos debe permanecer dentro de un rango estrecho para que los procesos metabólicos puedan desarrollarse de forma óptima en los tejidos y órganos. En los procesos quirúrgicos, la temperatura corporal está influida por la anestesia, los fármacos, el daño tisular, la exposición al medio ambiente y la infección. También depende de la talla, ya que los perros pequeños son más susceptibles de padecer hipotermia (Kolata, 1993).

Los anestésicos actúan deprimiendo el centro termorregulador. Hay que evitar la hipotermia, ya que disminuye la tasa metabólica y ralentiza la biotransformación de los fármacos y anestésicos, prolongando su efecto (Kolata, 1993).

Una temperatura corporal baja durante la recuperación eleva los niveles de epinefrina y genera temblores, lo que aumenta el consumo de oxígeno al haber una actividad muscular mayor. Esto hace que el sistema cardiovascular trabaje más en un momento en el que ya está muy agotado. También se ha observado que la hipotermia se asocia a hipocalcemia, acidosis metabólica e hiperglucemia (Kolata, 1993).

Por otra parte, una elevación de la temperatura corporal durante la anestesia puede ser un signo de hipertermia maligna o puede producirse al situar al paciente sobre mantas o superficies demasiado calientes. El incremento de temperatura en las primeras 24 horas tras la cirugía se debe generalmente a daños en los tejidos (Kolata, 1993).

La monitorización intraoperatoria puede hacerse con un termómetro electrónico y una sonda. La medición de la temperatura puede realizarse en el esófago, en el recto y en el conducto auditivo. La temperatura medida en el esófago, caudalmente al cuarto espacio intercostal, proporciona una temperatura central precisa, ya que el sensor se sitúa cerca del hígado y próximo a los grandes vasos y el corazón, evitando el enfriamiento que produce el aire inspirado. Una sonda rectal o esofágica no refleja exactamente la temperatura central si la cavidad abdominal o torácica, respectivamente, están abiertas durante la cirugía (Jones, 1996a).

Variables hemodinámicas

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca es el número de latidos por minuto. Diversos cambios en la frecuencia pueden reflejar algunas alteraciones en la función, aunque no la describen directamente. Es importante para determinar el gasto cardíaco pero no está correlacionada

directamente con él. La frecuencia cardíaca normal del perro oscila de 70 a 140 latidos por minuto, según el tamaño del animal (Kirk et al., 1990).

Una frecuencia cardíaca alta o que tiende a aumentar progresivamente puede indicar hipoxemia, una función miocárdica deteriorada, hipotensión o hipovolemia. Por otra parte, la bradicardia se produce generalmente por una estimulación vagal durante la cirugía, un plano profundo de anestesia o por hipotermia. La bradicardia puede reducir el transporte de O₂ y predisponer a que aparezcan arritmias (Kolata, 1993).

El ritmo cardíaco influye en la frecuencia y el gasto cardíacos. Las arritmias ventriculares pueden elevar la frecuencia cardíaca y producir un descenso en el gasto cardíaco (Jones, 1996a; Kolata, 1993).

Los métodos para registrar la frecuencia cardíaca son muy variados. Puede medirse por auscultación, por palpación del ápex cardíaco o del pulso arterial, por doppler, método oscilométrico, electrocardiografía, pulsioximetría o pletismografía. La palpación del ápex o del pulso arterial detecta la actividad cardíaca, pero puede no ser fiable en pacientes obesos o en estado de shock. Puede ser eficaz en la detección de algunas arritmias, pero ineficaz en el diagnóstico de otras. La auscultación precordial o esofágica permite una estimación exacta de la frecuencia cardíaca y, además, proporciona información sobre la “fuerza” de la actividad cardíaca, porque el volumen audible de los sonidos cardíacos se correlaciona con la fuerza de la contracción y el volumen de eyección. Existen amplificadores comerciales que pueden conectarse al estetoscopio para facilitar la monitorización. Para la monitorización continua pueden usarse medidores de la frecuencia cardíaca que detectan la onda R. Su utilidad es limitada, porque no facilitan información sobre la actividad mecánica del corazón. Las sondas ultrasónicas Doppler pueden conectarse a amplificadores que transmitan sonidos audibles y, simultáneamente, proporcionan la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Este método tiene la desventaja de que el sensor es sensible a la posición y al movimiento. Por otra parte, la recogida directa de la presión arterial es una medida muy fiable de la FC, sobre todo en pacientes en estado crítico. La electrocardiografía es un método muy útil. Normalmente se emplea un sistema con tres electrodos, situando el rojo y el amarillo en los pliegues axilares derecho e izquierdo respectivamente y el verde en la región esternal a la altura de la apófisis xifoides. La derivación más usada es la II (Kolata, 1993; Jones, 1996a; Jones, 1996b).

Presión arterial

La presión arterial es un componente físico más de la circulación sanguínea. Es el resultado del gasto cardíaco, de la capacidad de los vasos, de la resistencia vascular y del volumen sanguíneo. Su registro aporta una información directa e indirecta necesaria para la toma de decisiones en la monitorización anestésica (Álvarez, 1989).

Monitorización

La presión arterial constituye un parámetro cardiovascular fundamental, ya que no sólo representa la fuerza que mantiene la perfusión del organismo, sino que también refleja en parte la carga de trabajo del corazón. Los valores normales de la presión arterial media en el perro son de 80 a 110 mm Hg, de 110 a 160 para la sistólica y de 70 a 90 para la diastólica (Vives y Usón, 1992; Halle t al., 2001; Gómez-Villamandos et al., 2001a).

Se considera que la presión arterial media no debe bajar de 50-60 mm Hg para asegurar una adecuada perfusión cerebral, renal y coronaria (Hall et al., 2001).

Las causas más frecuentes de hipotensión son la hipovolemia, la vasodilatación periférica y la disminución del gasto cardíaco (Haskins, 1992).

Por otra parte, y aunque la hipertensión arterial aparece más raramente en los animales que en la especie humana, es un estado que debe evitarse por las complicaciones que desencadena a nivel ocular, cardíaco, renal y neurológico. El criterio para diagnosticar la hipertensión es obtener una lectura superior a 180/100 mm Hg (Dukes, 1992).

Las técnicas de determinación de la presión arterial se dividen en dos grupos fundamentales (Davis, 1985):

- Técnicas indirectas: mediante dispositivos con manguito de Riva-Rocci.
- Técnicas directas: mediante cateterismo arterial y transducción de presiones.

Los dos grupos se diferencian en casi todas sus características, especialmente en cuanto a los procesos físicos que se monitorizan y su nivel de invasividad. Existe una variabilidad importante en los datos de presión arterial tomados por los diferentes procedimientos (Davis, 1985). Dicha variabilidad es tan frecuente que Bruner et al. (1981) han afirmado que “la presión arterial es una función de la forma en que se determine”. En una revisión sobre este tema, Gorback (1988) escribió: “Resulta preferible comprender las ventajas y desventajas de las diversas técnicas y valores relativos esperados, dado que no todas ellas miden el mismo fenómeno”.

En todos los casos y si lo que queremos es obtener un valor basal, el animal debe estar relajado y sin sujetar ni sedar. La frecuencia cardíaca debe estar en los límites normales para la especie, a menos que haya insuficiencia cardíaca (Anderson y Fisher, 1968), ya que una frecuencia elevada produce un aumento en medición de la presión diastólica. El paciente debería explorarse en una sala con una temperatura cálida, sin vasoconstricción periférica detectable (Kittleson y Olivier, 1983).

Métodos indirectos

Técnicas intermitentes

Todos los métodos indirectos de determinación de la presión arterial se basan en el esfigmomanómetro de Riva-Rocci. El uso de este dispositivo consiste en inflar un manguito neumático que rodea una arteria periférica hasta ocluir el flujo sanguíneo, para percibir luego una secuencia de cambios físicos que se producen en la arteria o alrededor de ella a medida que se libera la presión aplicada.

Los lugares elegidos para colocar el manguito son: la cola, con el sensor situado sobre la arteria coccígea; la extremidad posterior, con el sensor sobre la arteria tibial anterior y la extremidad anterior, sobre la arteria cubital (McLeish, 1977).

a) Métodos manuales

Se hincha el manguito por encima de la presión sistólica y se deja deshinchar suavemente utilizando entonces uno de los siguientes métodos:

- Se palpa una arteria periférica por debajo del manguito. Al hincharlo el pulso desaparece y, tras deshinchar, el primer latido que se aprecia coincide con la presión arterial sistólica. Este método no da idea de la presión diastólica (De Riesgo, 2001).
- Basado en el mismo principio que el anterior y en este caso, con la arteria canalizada, al inflar el manguito, en el monitor desaparece la curva de presión y tras desinflar, la primera variación positiva de la curva de presión coincide con la presión sistólica (Kittleson y Olivier, 1983).
- La técnica más simple es la estimación intermitente manual basada en la auscultación de los sonidos de Korotkoff. Estos sonidos consisten en una serie compleja de frecuencias audibles producidas por flujo turbulento, inestabilidad de la pared arterial y formación de ondas de choque creadas a medida que se reduce la presión de oclusión externa sobre una arteria principal. La presión a la que se oye el primer sonido (fase I) suele tomarse como valor sistólico. La naturaleza del sonido cambia (fases II y III) para después atenuarse (fase IV) y finalmente desaparecer (fase V). La presión diastólica se registra en la fase IV o V, aunque es posible que la fase V no exista en algunos estados fisiopatológicos, como la insuficiencia aórtica (Goldstein y Killip, 1962).

Según McLeish (1977) los errores del método auscultatorio pueden deberse a:

- Anomalías en la transmisión del sonido, producidas por estetoscopios de tubos largos o flojos, o a escasa sensibilidad auditiva del observador.

- Errores de calibración de los manómetros.
- Alteración del flujo sanguíneo, del que dependen los sonidos de Korotkoff, por alteraciones patológicas o iatrogénicas.
- Tamaño inadecuado del manguito. Su anchura debe ser igual al 20-30% del perímetro de la extremidad. Su porción neumática debe abarcar como mínimo la mitad de dicho perímetro y debe centrarse sobre la arteria. Los manguitos excesivamente estrechos producen valores de presión arterial erróneamente elevados, mientras que los manguitos excesivamente anchos subestiman la presión (Cohn, 1967).
- La velocidad de desinflado, especialmente cuando se lleva a cabo de forma manual. La disminución de la presión de oclusión debe ser lo suficientemente lenta para que el procedimiento de percepción detecte los cambios adecuados y las correlaciones en cada momento con el valor de presión en el manguito (Yong y Geddes, 1987).

b) Métodos automáticos

Los dispositivos de presión arterial automáticos no invasivos (PAANI) reducen la mayoría de los problemas citados. Estos dispositivos se ajustan a un único algoritmo o método de interpretación de datos y proporcionan información constante y fiable sobre la presión arterial (Gorback, 1988).

La técnica incorporada con mayor frecuencia a los dispositivos PAANI se basa en el principio oscilométrico. En este método, las variaciones del manguito de presión debidas a las pulsaciones arteriales durante el desinflado son percibidas por el dispositivo y se emplean para determinar los valores de la presión arterial. La amplitud máxima de las pulsaciones se aproxima a la presión arterial media. Los valores de presión sistólica y diastólica se obtienen empleando diversas fórmulas que integran la velocidad de cambio de las pulsaciones de presión. Generalmente se considera presión sistólica el valor de la presión a la cual las pulsaciones van en aumento y representan un 25-50% del valor máximo. La presión diastólica resulta más difícil de determinar, aunque con frecuencia se sitúa en el punto correspondiente a una disminución del 80% de la amplitud del pulso (Gorback, 1988).

Muchos estudios han sugerido que la técnica oscilométrica se correlaciona bien con el abordaje arterial directo y proporciona una determinación aceptable de la presión arterial (Yelderman y Ream, 1979; Davis, 1985). Se ha prestado especial atención a estos dispositivos no invasivos en pacientes pediátricos y la mayoría de los investigadores han apreciado la existencia de una comparación favorable con la determinación directa de la presión arterial (Cullen et al., 1987; Friesen y Lichtor, 1981; Kimble et al., 1981).

Otros dispositivos PAANI utilizan la tecnología ecográfica para detectar la actividad arterial durante el desinflado del manguito. Uno de ellos emplea el manguito Doppler para determinar el flujo sanguíneo distal al manguito y otro percibe el movimiento de la pared arterial. Ambos tipos proporcionan datos aceptables sobre presión arterial, pero, aparte de sufrir los problemas comunes a las técnicas auscultatorias, precisan también atención explícita a la colocación y la fijación del transductor ecográfico (Kazamias et al., 1971; Zahed et al., 1971).

Técnicas continuas

En el pasado, la necesidad de monitorización continua de la presión arterial exigía un cateterismo arterial directo. El progreso de los microprocesadores y del control servomecánico han permitido a las técnicas no invasivas proporcionar como mínimo una representación respetable de la sinusoide de presión arterial y una valoración prácticamente continua de sus parámetros. El dispositivo mejor conocido de este grupo es el servopletismomanómetro (Penaz, 1973). Este dispositivo consiste en un pequeño manguito que se fija alrededor de una segunda falange. Dentro del manguito se incorpora un fotopletismógrafo de infrarrojos. El manguito y el fotopletismógrafo interaccionan a través de un sofisticado mecanismo servocontrolado que se fija a la mano. El pletismógrafo determina continuamente el diámetro de las arterias digitales mediante transiluminación (Molhoek et al., 1984).

Para comenzar la monitorización, se lleva a cabo un procedimiento de calibración "limitante", haciendo variar la presión del manguito con el fin de establecer el tamaño vascular para el que la variación de la presión oscilométrica es máxima. Se establece entonces un circuito de retroalimentación electromecánica y se hace variar continuamente la presión externa aplicada al manguito, con el fin de mantener el tamaño del vaso constante en dicho valor fijo. Con ello, el manguito de presión controla la presión arterial a lo largo del ciclo cardíaco y la representa en la pantalla del monitor en forma de sinusoide continua. Se analizan las presiones sistólica, media y diastólica. El dispositivo requiere y realiza automáticamente recalibraciones periódicas de ajuste (Boehmer, 1987).

Diversos estudios comparativos han demostrado la existencia de una correlación razonable entre datos conseguidos mediante el dispositivo de Penaz y los obtenidos mediante catéteres arteriales directos, a pesar de que el primer método produce presiones absolutas ligeramente más bajas, especialmente las sistólicas (Molhoek et al., 1984; Kurki et al., 1987). No se emplea en veterinaria debido a los problemas de colocación (sobre extremidades de forma cónica, lo que favorece el movimiento) y la dificultad de obtener registros por debajo de los 60-70 mm Hg (Vives y Usón, 1992).

Un tipo de dispositivo aún más reciente, capaz de proporcionar información continua no invasiva sobre la presión arterial, es el monitor de cambios de la elasticidad arterial o tonometría arterial. Estos dispositivos emplean un manguito braquial de tamaño estándar

que se infla a una presión baja y constante e incorporan algoritmos complejos para interpretar los cambios instantáneos de la presión del manguito. Se obtiene información sobre distensión arterial, que refleja la presión arterial (Kemmotsu et al., 1991). La valoración sobre la exactitud y características de respuesta de estos monitores ha sido diversa y en general ha indicado, en el mejor de los casos, una comparación global aceptable con la transducción directa de la presión (Kemmotsu et al., 1991; Searle et al., 1993; Sato et al., 1993; De Jong et al., 1993).

Métodos directos

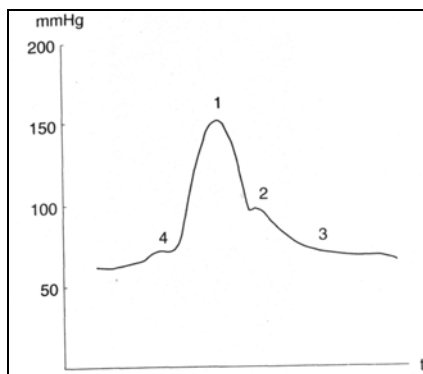
El cateterismo intraarterial con transducción y representación continua de la presión arterial es el modelo más aceptado para la monitorización global de la presión arterial (Van Bergen et al., 1954). Su trazado puede dar idea de la contractilidad miocárdica, puede mostrar las repercusiones hemodinámicas de una arritmia y su trazado oscilante es característico de hipovolemia. Además, el uso de catéteres arteriales permanentes, resuelve otro problema con frecuencia relacionado con la anestesia y los cuidados intensivos, como es la necesidad de obtener muestras repetidas de sangre arterial para determinar niveles de gas o realizar algún otro análisis (Bruner et al., 1981).

Por otro lado, tiene varias desventajas, como consecuencia de la punción arterial, como trombosis, embolización, hemorragias e infección; además requiere un gran cuidado por parte del personal auxiliar y el equipo electrónico es relativamente caro y necesita un mantenimiento minucioso (Kolata, 1993).

Según Bruner et al. (1981) el trazado arterial consta de cuatro componentes:

- La fase ascendente de la curva comienza con la apertura de la válvula aórtica y termina en el pico sistólico, que refleja la máxima presión sistólica del ventrículo izquierdo (1).
- La onda dicrota, es el cierre de la válvula aórtica y marca el final de la sístole y el comienzo de la diástole (2).
- La presión diastólica se relaciona con el grado de vasoconstricción, el volumen intravascular y la integridad de la válvula aórtica (3).
- La onda anacrótica, es una elevación de presión que puede verse previa a la apertura aórtica y se relaciona con la contracción isovolumétrica (4) (Bruner et al., 1981).

Figura 14: Curva de presión arterial.



Generalmente se canula una arteria periférica (femoral, metatarsiana o safena craneal) teniendo presente que cuanto más periférica es la arteria, su trazado se distorsiona más por la pérdida de distensibilidad y el aumento de resonancia, perdiéndose la onda dúctra y siendo los valores sistólicos más elevados que en la raíz aórtica y los diastólicos más bajos. Por el contrario, la canulación de una arteria de mayor calibre tiene mejor trazado, pero las complicaciones de la canulación arterial son mayores (Kolata, 1993).

El catéter arterial se conecta a un sistema de transducción, que consiste en un manómetro electromecánico de contenido líquido que presenta varias llaves de cierre para lavar el catéter e impedir la formación de trombos. Muchos sistemas incorporan un mecanismo automático para la perfusión lenta y continua de suero salino heparinizado y una válvula de resorte que permite el lavado periódico a alta presión para lavar la vía después de obtener una muestra de sangre (Gardner, 1981).

La exactitud con la que un sistema de transducción determina la presión arterial, depende de muchos factores físicos interrelacionados. Puede obtenerse un conocimiento suficiente de las características mecánicas de los sistemas de transducción si se comprenden dos parámetros descriptivos (Kleinman, 1989). El primero consiste en la *frecuencia natural* (fn) del dispositivo integrado, o sea, la frecuencia a la que resonará o “zumbará” el sistema. El sistema amplifica erróneamente las frecuencias fisiológicas próximas a fn , por tanto, resulta preferible que fn supere la frecuencia significativa máxima que existe en toda señal de presión arterial, que generalmente se considera unos 20 Hz, aproximadamente. El parámetro fn depende del diámetro y la longitud de la vía, de la densidad del líquido y del desplazamiento del volumen de líquido en el transductor (Gorback, 1988). El otro parámetro es el *coeficiente de amortiguación*, que describe la tendencia del dispositivo a extinguir las oscilaciones a través de fuerzas de fricción y viscosidad. Éste depende de los parámetros anteriores y, además, de la viscosidad del líquido (Geddes, 1984). Una calibración y una amortiguación incorrectas suponen una gran proporción de los errores de la monitorización directa de la presión arterial. Puede producirse un desplazamiento de la basal del circuito eléctrico del transductor, lo que requiere comprobaciones y reajustes a

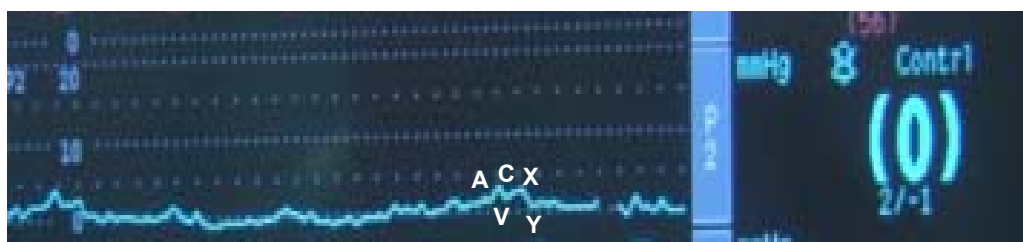
cero periódicos. Es importante una correcta colocación del transductor a la altura de la aurícula derecha del paciente, para una correcta interpretación de los datos de la presión arterial. El punto de referencia cero para el transductor corresponde a la punta de la llave de cierre, que se ajusta a la presión atmosférica durante la calibración a cero, y no necesariamente a la cúpula del transductor o a la cabeza de presión del manómetro. Otra causa de errores es la aparición numérica automática de valores de presión en las pantallas del monitor. El algoritmo con el que suelen funcionar dichos monitores determina los máximos y mínimos de la onda y los muestra como valores sistólico y diastólico, respectivamente (Kleinman et al., 1992). La resonancia y la amplificación por artefacto en sistemas subamortiguados no suelen reconocerse automáticamente, por lo que producen errores en las cifras expuestas en el monitor. Además, el valor numérico no considera la variación de baja frecuencia de la presión arterial debida a la ventilación. Por tanto, el uso del registro escrito de la onda de presión, con frecuencia constituye una parte importante de la interpretación exacta de la presión arterial (Boutros y Albert, 1983; Kleinman et al., 1992).

Presión venosa central

La presión venosa central (PVC) es la presión sanguínea en el punto de unión de la vena cava y la aurícula derecha. Refleja la fuerza de llenado de la aurícula y el ventrículo derechos. Las grandes venas del tórax, el abdomen y la porción proximal de las extremidades forman un reservorio distensible que admite un porcentaje considerable del volumen sanguíneo total. Por tanto, la PVC depende considerablemente del estado del volumen intravascular, así como del tono intrínseco de dichos vasos y de la capacidad funcional de las cámaras cardíacas derechas. Por ello, la monitorización de la PVC se utiliza para valorar el volumen sanguíneo tanto como la función del corazón derecho. En casos de buena función ventricular y sin patología pulmonar puede ser un reflejo de las presiones de las cavidades izquierdas (Mangano, 1980).

El valor normal en humana, oscila entre -1 y $+7$ mmHg, con un valor medio de 4 mmHg (Mangano, 1980). En el perro, el valor normal es de 0 a 5 cm de H₂O (Hall et al., 2001).

Figura 15: Curva de la presión venosa central



La monitorización de la PVC puede lograrse utilizando un manómetro lleno de agua a través de una llave de cierre a una vía de líquido corriente. Éste es el sistema más simple y económico de monitorización y en muchos casos basta para lograr una valoración general del estado del volumen intravascular. La onda que representa la PVC puede observarse más fácilmente mediante transducción y exposición electrónicas y aporta una cantidad considerable de información. La mayoría de estos dispositivos de monitorización muestran los datos de presión en milímetros de mercurio y no en centímetros de agua, como los manómetros. El factor de conversión de estas unidades es 1,36 cm H₂O es 1 mmHg. Es muy importante colocar y ajustar a cero el transductor en el nivel correcto (aurícula derecha). La secuencia normal de fenómenos mecánicos del ciclo cardíaco es responsable de las ondas que aparecen en un trazado típico de PVC. La *onda A* constituye una deflexión positiva debida a la contracción auricular (tras la onda P del ECG) y va seguida rápidamente de una *onda C* más pequeña, que representa la protusión inicial de la válvula tricúspide hacia la aurícula al iniciarse la sístole ventricular. El *seno X* sigue a dicha onda a medida que se relaja la aurícula y se desplaza hacia abajo la válvula tricúspide. Se produce una *onda V* positiva tardía conforme se acumula la sangre en las venas cavas y la aurícula derecha con la válvula tricúspide cerrada (llenado auricular). Finalmente, el *seno y* se debe a la apertura de la válvula tricúspide y al llenado del ventrículo derecho. El valor registrado de la PVC constituye, normalmente, una única lectura del valor medio de la onda al final de la espiración. La ventilación, ya sea espontánea o controlada, tendrá un efecto importante sobre la PVC, ya que la PVC es menor con la ventilación espontánea que con ventilación a presión positiva. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar estos datos (O, Rourke, 1982).

El estudio de la onda de PVC permite diagnosticar o confirmar diversos estados fisiopatológicos (Parra, 1995):

- La fibrilación produce una contracción auricular ineficaz y, por tanto, ausencia de la onda.
- Las ondas A grandes (cañón) se producen cuando la aurícula se contrae frente a una válvula tricúspide cerrada y pueden contribuir al diagnóstico de arritmias como bloqueos cardíacos o ritmos nodales.
- La regurgitación tricúspide por llenado ventricular excesivo o insuficiente provoca distorsión e incremento del tamaño de la onda v.

Los cambios de la PVC durante la anestesia y la intervención quirúrgica resultan muy útiles a la hora de determinar el efecto de las pérdidas hemáticas o líquidas y controlar el tratamiento de reposición. La respuesta de la PVC a los bolos de líquido informa sobre el estado global de la volemia, la distensibilidad venosa y la función y eficacia de las cámaras derechas del corazón. Es muy útil la monitorización de la PVC en casos que implican gran

desplazamiento de líquidos, como son la cirugía cardiovascular, intervenciones de cirugía abdominal mayor y traumatismos masivos (O, Rourke, 1982).

Variables respiratorias

Frecuencia respiratoria

Muchas circunstancias patológicas y una amplia gama de reflejos influyen en la frecuencia respiratoria. Esta variable no está relacionada directamente con la demanda de oxígeno o con la eficiencia de la ventilación, ya que por sí sola no informa adecuadamente sobre la efectividad de la ventilación. Sin embargo, el estudio de esta variable, de sus características, del volumen y de los sonidos respiratorios, sí es un indicador importante de la demanda de oxígeno y de la efectividad de la respiración. Durante la cirugía la taquipnea puede indicar un aligeramiento del plano anestésico, dolor, o, si se está usando un circuito anestésico cerrado, saturación del absorbente del dióxido de carbono o malfunción en el sistema que proporciona oxígeno. La bradipnea puede deberse a un plano anestésico demasiado profundo, estimulación del nervio vago, alcalosis e hipocapnia (Jones, 1996a). En el postoperatorio, la taquipnea puede ser señal de hemorragia, neumotórax, edema pulmonar, neumonía o hipertermia (Jones, 1996a).

Diversos cambios en el patrón respiratorio pueden señalar anomalías pulmonares o torácicas. La respiración es profunda y aparecen signos de esfuerzo respiratorio aumentado (por ejemplo, retracción de los músculos intercostales o de la entrada del pecho), si hay restricción a la expansión de los pulmones o de la pared torácica dentro del tórax. Cuando ocurre esto, la inspiración es dificultosa y con poco volumen y la espiración se convierte en activa para expulsar el aire de los pulmones rápidamente para que pueda producirse otra inspiración. En esta situación, el esfuerzo es evidente y puede oírse un ruido espiratorio. Estos patrones anormales de espiración, aunque indican problemas en el aparato respiratorio, no indican que la oxigenación sea inadecuada, ya que a pesar de un descenso en el volumen tidal, un aumento en la frecuencia respiratoria puede proporcionar un gran volumen minuto que asegure una oxigenación adecuada (Kolata, 1993).

La auscultación de sonidos pulmonares duros, estridores, roncus o sibilancias, indican un estrechamiento de las vías aéreas. Los sonidos de burbujeo, la respiración ruidosa y la crepitación apuntan que hay fluidos en las vías aéreas y los alveolos. Si se observan áreas en que los sonidos están disminuidos, significa que hay congestión, atelectasia o efusión. Sin embargo, y al igual que ocurre con los patrones de respiración, la auscultación de sonidos anormales puede no estar asociada a insuficiencia respiratoria, pero es importante para detectar las anomalías que los provocan (Kolata, 1993).

La determinación de la eficiencia respiratoria requiere una observación cuidadosa, estetoscopia, ventilometría y, cuando esté indicado, hacer radiografías. La auscultación de los sonidos pulmonares puede realizarse con un estetoscopio esofágico para no interferir con el procedimiento quirúrgico. También existen sensores electrónicos que miden la frecuencia respiratoria. Los cambios en la frecuencia y en el volumen tidal, las características y sonidos de la respiración no están correlacionados directamente con las alteraciones de los valores de los gases en la sangre y sólo indican un fallo presumible en la respiración. Sin embargo, son signos importantes que deben monitorizarse de forma rutinaria (Kolata, 1993; Jones, 1996a).

Saturación arterial de oxígeno: pulsioximetría

Es una técnica no invasiva que permite la determinación instantánea de la frecuencia del pulso y del porcentaje de saturación de oxígeno en sangre arterial (SpO₂) utilizando espectrofotometría y pletismografía, gracias a la evaluación de la luz que atraviesa los tejidos (Alexander et al., 1989; Severinghaus y Koh, 1990; Moens, 1994).

El porcentaje de saturación de oxígeno en sangre arterial es la relación entre la hemoglobina oxidada con respecto al total de hemoglobina que podría estar oxidada. El sensor de la saturación presenta un dispositivo que emite dos longitudes de onda luminosas específicas a través de un lecho vascular pulsátil. La oxihemoglobina y la hemoglobina reducida absorben luz predecible y selectivamente, por lo que la equivalencia de esos dos factores puede ser determinada midiendo la longitud de cada longitud de onda, que es recogida por un fotodetector localizado en la parte opuesta a la fuente de luz del sensor. La señal luminosa se convierte en una señal eléctrica, que llega al aparato y se interpreta. Se determina la diferencia entre la absorción de la luz durante los pulsos (que se supone que se deben a las arterias) y la absorción del fondo (que se supone que se debe a la sangre venosa, tejidos blandos y huesos) (Criticare Systems Inc., 1993). El oxímetro no reconoce la presencia de metoxihemoglobina y carboxihemoglobina (Alexander et al., 1989).

La pulsioximetría es una técnica de monitorización que está indicada en cualquier circunstancia en la que se administre oxígeno. La información en tiempo real, permite detectar más rápidamente situaciones de hipoxia o hiperoxia que la gasometría arterial; de este modo, los efectos de la oxigenoterapia pueden ser determinados inmediatamente y, en ciertas situaciones, la frecuencia de los análisis de gases sanguíneos puede reducirse (Criticare Systems Inc., 1993).

Una de las aplicaciones más importantes de esta técnica es la monitorización del paciente quirúrgico durante la anestesia general. La depresión respiratoria es fácil de detectar si el animal respira el aire de la habitación espontáneamente. Si el aire inspirado está enriquecido con oxígeno, valores normales de la saturación de oxígeno pueden

enmascarar la insuficiencia y pueden dar un falso sentido de seguridad (Alef y Oechtering, 1995). Existe una alta incidencia de periodos de hipoxemia clínicamente inaparentes en la fase precoz de la recuperación postanestésica; la oxigenoterapia reduce la aparición de esos periodos, pero no los evita, por lo que los pacientes deberían ser monitorizados continuamente mediante pulsioximetría en la sala de recuperación (Sia et al., 1994). También es muy importante su uso en las unidades de cuidados intensivos (Lindberg et al., 1995).

La saturación de la hemoglobina (SpO_2) no está relacionada linealmente con la presión parcial de O_2 arterial, pero proporciona información acerca del transporte de O_2 , que es importante clínicamente y completa la presión parcial de O_2 (Rossing y Cain, 1966; Alexander et al., 1989). No indica directamente la función pulmonar, a menos que la saturación sea críticamente baja (por la disociación hemoglobina-oxígeno), pero señala cambios en el intercambio pulmonar de gases antes de que la oxigenación de los tejidos esté comprometida (Alexander et al., 1989).

Numerosos autores han estudiado el empleo de estos monitores en cirugía veterinaria en perros (Hendricks et al., 1987; Bufalari et al., 1995, Bufalari et al., 1996; Redondo et al., 1996) y en caballos (Whitehair et al., 1990). Uno de los puntos más conflictivos es la utilización de los sensores humanos digitales o auriculares y su adaptación a los animales. Se ha estudiado el uso de los sensores auriculares humanos. En el perro se ha observado que la lengua es el lugar ideal para la colocación del sensor, ya que se trata de una zona de fácil acceso, sin pelo y con un lecho vascular importante (Redondo et al., 1996), lugar que ya había sido descrito por otros autores para el caballo (Whitehair et al., 1990).

Concentración de CO_2 en aire espirado: capnometría

El CO_2 es un producto de desecho que se genera en el metabolismo tisular. La sangre lo transporta por el sistema venoso hasta los pulmones, donde difunde hacia los alveolos y es eliminado por la ventilación (Guyton, 1993).

La capnometría mide la concentración de CO_2 en el aire inspirado y espirado durante un ciclo respiratorio. Proporciona una información rápida y detallada sobre la respiración, tanto si la ventilación es espontánea como si es mecánica, y permite detectar situaciones de hipo e hiperventilación (Alef y Oechtering, 1995). Es especialmente útil en la determinación de la frecuencia y el volumen respiratorios que debe tener un paciente cuando está conectado a un ventilador (Kolata, 1993).

Se puede emplear esta variable para determinar la $PpCO_2$ tanto en perros (Moens y Verstraeten, 1982; Cruz et al., 1995; Redondo et al., 1997c) como en caballos anestesiados (Cribb, 1988; Cruz et al., 1995). Informa directamente de la mecánica de la ventilación, de la frecuencia respiratoria y del estado de la membrana alveolar (Alef y Oechtering, 1995; Cruz et al., 1995), y de forma indirecta, sobre el aparato cardiovascular, como por ejemplo, en situaciones de

hipotensión, embolismo pulmonar, parada cardíaca, perfusión pulmonar y descenso del gasto cardíaco, ya que estos sucesos alteran la eliminación de CO₂ (Moens y Verstraeten, 1982; Lillie y Roberts, 1988; Alef y Oechtering, 1995; Cruz et al., 1995).

Esta técnica se considera como una de las más útiles en la monitorización del paciente anestesiado y en las unidades de cuidados intensivos. De hecho, diversas situaciones potencialmente peligrosas se detectan primero con la monitorización del CO₂, lo que permite valorar rápidamente otras variables y, de este modo, realizar maniobras correctoras (O'Flaherty, 1994). Ha demostrado ser efectiva en el diagnóstico precoz de muchas situaciones adversas, tales como la intubación esofágica, hipoventilación, desconexión del circuito anestésico (Haskins, 1993), embolismo gaseoso, colapso circulatorio repentino e hipertermia maligna (Williamson et al., 1993).

El capnograma es el registro gráfico de la curva de CO₂. Éste depende de al menos tres factores que interaccionan entre sí, la tasa metabólica de los tejidos y el estado de los aparatos circulatorio y respiratorio (Moens y Verstraeten, 1982).

El capnómetro es el monitor que mide la EtCO₂. El dispositivo que registra y muestra continuamente la concentración de CO₂ en forma de capnograma se llama capnógrafo. No todos los capnómetros generan capnogramas, pero todos los capnógrafos son capnómetros o son parte de ellos (O'Flaherty, 1994).

Monitorización

Los capnómetros utilizados en la clínica son en su mayoría de tipo flujo lateral, aunque también se usan los de flujo principal. Hay varias técnicas analíticas que pueden usarse para medir CO₂ en las vías aéreas. La mayoría de los capnómetros emplean la absorción de luz infrarroja, o espectrofotometría de infrarrojos, para medir el CO₂ respiratorio, ya que el CO₂ absorbe luz infrarroja, particularmente a la longitud de onda 4,3 μm. La espectrometría de masas, la espectroscopia de Raman o la espectroscopia fotoacústica son otros métodos que también pueden usarse. Recientemente se ha introducido en la clínica un indicador químico del CO₂, el Fenem RER; éste se aloja dentro de un adaptador, que se coloca entre el tubo traqueal y el circuito anestésico. Cuando el CO₂ se pone en contacto con un papel indicador, este varía de color desde el rojo hasta el amarillo. Una guía del color nos permite conocer aproximadamente el CO₂ espirado en variaciones de 0,5% (Good, 1991).

Los capnómetros de análisis infrarrojo son los que se usan más comúnmente, debido al menor precio del monitor, a que no produce cambios permanentes en las moléculas expuestas, a que se dispone fácilmente de una fuente de energía infrarroja y de materiales de transmisión (ventanas y fibras) y a que el método de determinación de CO₂ es sencillo, sensible y específico (O'Flaherty, 1994).

Los capnómetros de infrarrojos tienen tres componentes principales: la fuente de radiación infrarroja (RI), una célula analizadora y un detector de RI (O'Flaherty, 1994).

El proceso de análisis comienza con la aspiración de una muestra del aire exhalado, que es llevada a la célula analizadora. La fuente de energía (generalmente una resistencia eléctrica) emite luz infrarroja, que pasa a través de un filtro (para obtener la longitud de onda específica), atraviesa la muestra y llega al detector de RI que está en la parte opuesta del dispositivo. El CO₂ absorbe RI a 4,3 μm, con lo que la luz que atraviesa la célula analizadora varía dependiendo de la concentración del gas; cuando hay una mayor concentración de CO₂ en la célula, llega menos luz RI al detector y viceversa (O'Flaherty, 1994).

La precisión de los capnómetros de infrarrojos depende de varios factores (Good, 1991):

- *Presión atmosférica*: puede producir pequeños errores en la medición de CO₂ por dos mecanismos: el aumento de la presión atmosférica aumenta el número de moléculas que absorben CO₂ y, por lo tanto, aumentará la absorción de CO₂ total. Esto se puede evitar calibrando el monitor con gas a la misma presión que tenemos en el ambiente. Si la presión atmosférica durante la calibración del aparato es diferente a la existente durante la medida y efectuamos las medidas en tanto por ciento, los valores no son exactos, puesto que se expresan en porcentaje respecto a la presión atmosférica.
- *Oxido nitroso*: absorbe luz infrarroja a una longitud de onda de 4,5 μm, próxima a la absorción del CO₂, aumentando falsamente la lectura. La mayoría de los monitores tienen algún sistema de compensación electrónica para solventar este problema.
- *Agentes halogenados*: absorben infrarrojos a 3,3 μm, pero como se utilizan a bajas concentraciones no producen errores de medida.
- *Oxígeno*: produce efecto colisión, lo que aumenta las medidas de CO₂; sin embargo, no tiene la importancia del N₂O.
- *Vapor de agua*: se condensa en la ventana del sensor, aumentando las lecturas del CO₂ (1-2%).

Interpretación del capnograma

La concentración de CO₂ en el alveolo (PACO₂) es el cociente entre la producción de CO₂ y la ventilación alveolar. La fracción de CO₂ medida al final de la espiración de un volumen tidal se aproxima mucho a la concentración alveolar de CO₂, porque aquella se mide cuando el paciente espira prácticamente gas alveolar puro (gas alveolar que está en equilibrio con la sangre capilar pulmonar). Bajo condiciones normales, la EtCO₂ se considera una medida indirecta de la presión arterial de CO₂, aunque en realidad puede haber una

diferencia de 3-4 mm Hg menos en la primera. Esa diferencia puede ser mayor en animales que sufran alguna patología pulmonar (Cruz et al., 1995) y en aquellos que presenten alteraciones de la ventilación-perfusión, shunts o aumento del espacio muerto y jadeo en el perro (Alef y Oechtering, 1995). La EtCO₂ normal es de 38 mm Hg medida a una presión atmosférica de 760 mm Hg, mientras que los valores normales de la tensión arterial de CO₂, van de 36 a 44 mm Hg (O'Flaherty, 1994).

En el capnograma normal, se diferencian cuatro fases:

Figura 16: Fases del capnograma.



- *Fase I.* Representa el gas que primero se espira libre de CO₂, procedente del espacio muerto anatómico y del circuito anestésico.
- *Fase II.* Subida rápida en el trazado, debido al aumento de la concentración de CO₂, por la mezcla del gas procedente del espacio muerto anatómico y gas procedente de los alveolos.
- *Fase III.* Meseta alveolar, por el gas rico en CO₂ procedente totalmente de los alveolos. La concentración de CO₂ alcanza su máximo al final de la espiración.
- *Fase IV.* Representa el inicio de la siguiente inspiración cuando el capnograma cae rápidamente hasta su línea basal.

El trazado de cada ciclo respiratorio en la pantalla del capnógrafo es una representación en función del tiempo. Se puede hacer una representación en función del volumen espirado del gas, obteniéndose una gráfica denominada *Single Breath Test-CO₂*, que permite una mejor valoración del estado ventilación/perfusión (V/Q) del pulmón. Se representa en el eje de abscisas el volumen espirado y en el de ordenadas la PaCO₂ (Bhavani-Shankar et al., 1992; Nunn y Hill, 1960).

Los factores que pueden modificar la morfología de las diferentes fases son:

- Fase I: las elevaciones en la línea basal, indican reinhalación de CO₂. Esto sugiere que se está utilizando cal sodada agotada o que la válvula espiratoria falla (Pyles et al., 1984).
- Fase II: puede haber prolongaciones o inclinaciones de esta fase y de la fase III cuando el flujo de gas espiratorio está obstruido, por obstrucción del circuito o de la vía aérea del paciente. También ocurre si hay fugas en el circuito o si el tubo de muestreo es muy largo o de grosor aumentado (González-Miranda y Solera, 2001).

- Fase III: la pendiente ascendente en esta fase aparece por un retraso en el vaciamiento de los alveolos con una tasa V/Q disminuida y por lo tanto con alto contenido en CO_2 . También se produce por aumentos de la constante de tiempo en algunas zonas del pulmón. Todas aquellas situaciones que supongan un incremento del metabolismo pueden aumentar la altura de la fase de meseta alveolar y las situaciones que supongan disminución del metabolismo, del gasto cardíaco y del volumen circulante efectivo reducen la altura de la fase de meseta. La aparición de hendiduras en esta fase se debe a esfuerzos respiratorios espontáneos durante la ventilación mecánica, lo que indica relajación neuromuscular inadecuada o anestesia superficial (Bandendister et al., 1984; Martín y Stevens, 1991; Bhavani-Shankar et al., 1992).
- Fase IV: suele ser vertical; su pendiente puede disminuir por obstrucción al flujo aéreo o con flujos inspiratorios muy bajos (FR baja) (Bhavani-Shankar et al., 1992).

Volumen tidal y volumen minuto

La monitorización del llenado pulmonar es especialmente útil en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía muy invasiva, como intervenciones torácicas o cirugías de larga duración. Un descenso en el volumen tidal puede alertar al anestesista sobre una dificultad respiratoria en estos pacientes. El llenado dinámico del pulmón se calcula dividiendo el volumen tidal (medido por el ventilómetro) por el pico de la presión durante la inspiración (medida con la máquina anestésica o por el medidor de la presión del ventilador) (Kolata, 1993).

La forma más objetiva de determinar el volumen tidal es usar un ventilómetro conectado al tubo endotraqueal o la mascarilla e intercalado en serie en la rama espiratoria del circuito anestésico. Si se usa ventilación a presión positiva, debería notarse el pico de la presión inspiratoria, como un reflejo del incremento de la resistencia de las vías aéreas y una disminución del llenado pulmonar (suponiendo que se aporta un volumen tidal constante). En la actualidad, los monitores de gases respiratorios disponibles en la mayoría de los quirófanos nos ofrecen los parámetros ventilatorios a tiempo real en cada respiración (Jones, 1996a; Gómez-Villamandos et al., 1998).

El volumen tidal (VT) debe estar comprendido entre 10-20 ml/kg. Valores inferiores tienden a colapsar el pulmón y producir una ventilación insuficiente y valores más elevados alteran el retorno venoso (Kirk et al., 1990).

El volumen minuto (VM) es fácilmente medible, multiplicando el VT por la frecuencia respiratoria. Ambos volúmenes se miden con los monitores anestésicos a través de la medida de flujo de gas, por integración eléctrica instantánea de la señal obtenida. Existen diversos tipos de sistemas de medida o transductores de flujo, que se denominan

genéricamente neumotacógrafos. Los más habituales son los basados en la medida de la presión diferencial a través de una resistencia constante o variable en los que la caída de presión es proporcional al flujo de gas. También se usan los de termistancia, en los que el flujo es proporcional a la temperatura (Cairo, 1999).

Ventilación por presión positiva intermitente

Cualquier procedimiento que proporcione oxígeno y anestésico a los pulmones del paciente mediante presión exterior se denomina Ventilación por Presión Positiva Intermitente (VPPI). Mediante esta técnica los pulmones son inflados forzando la entrada de aire o mezcla gaseosa desde el balón del circuito o desde un ventilador mecánico. La VPP está indicada siempre que un paciente es incapaz de mantener sus propias necesidades ventilatorias o de oxigenación. Cuando se usan bloqueantes neuromusculares (BNM) es imprescindible usar esta técnica, puesto que éstos bloquean toda la musculatura estriada, incluido el diafragma, por lo que el animal es incapaz de ventilar por si mismo mientras está bajo los efectos de estos fármacos (Redondo y Carrillo, 2001).

Las variables que se manejan durante la ventilación artificial son:

- Presión máxima aplicada (pico de presión).
- Volumen de gas administrado.
- Tiempo durante el que se aplica dicha presión.
- Volumen y frecuencia con la que se realiza dicha presión.

La presión proximal de la vía aérea en el pico inspiratorio (momento de máxima expansión pulmonar) debe ser suficiente como para proporcionar un volumen corriente adecuado. De 6 a 10 cm H₂O suelen ser suficientes para animales pequeños y de 10 a 15 cm H₂O en perros de gran tamaño. En el caso de que exista una alteración patológica del parénquima pulmonar que disminuya la elasticidad o complianza y/o acúmulo de líquido en las vías aéreas se pueden usar presiones superiores, de hasta 20-30 cm H₂O (Redondo y Carrillo, 2001; Hartsfield, 2003) . También se usan estas presiones máximas para proporcionar un suspiro o inspiración profunda, con la finalidad de reexpandir los alveolos colapsados y eliminar el dióxido de carbono residual atrapado en los alveolos que no funcionan. Presiones superiores a las necesarias alteran el retorno venoso intratorácico y pueden dañar el parénquima pulmonar (Redondo y Carrillo, 2001).

La duración de la fase inspiratoria debe ser la mínima que permita un volumen corriente adecuado, lo que puede alcanzarse en 0,5-1,5 segundos. La expansión pulmonar es tiempo-dependiente por sus características viscoelásticas. Tiempos inspiratorios largos afectan al flujo venoso intratorácico. En el ciclo ventilatorio completo, la relación inspiración/espирación debe ser 1:2 (Hall et al., 2001; Hartsfield, 2003).

El volumen tidal debe estar comprendido entre 10-20 ml/kg. Valores inferiores tienden a colapsar el pulmón y producir una ventilación insuficiente y valores más elevados alteran el retorno venoso (Kirk et al., 1990; Hartsfield, 2003). El suspiro debe aplicarse cada 30 minutos para reexpandir o abrir pequeñas vías aéreas y alveolos que tienden a colapsarse normalmente (Hall et al., 2001).

La frecuencia respiratoria debe ser de 8-15 ventilaciones por minuto. El volumen minuto (volumen corriente × frecuencia respiratoria) debe ser de 150-250 ml/kg/min (Kirk et al., 1990; Grosenbaugh y Muir, 1998; Hall et al., 2001; Hartsfield, 2003).

Monitorización

La monitorización durante la ventilación manual o mecánica debe ser continua mediante (Hellyer, 1996; Redondo y Carrillo, 2001):

- Valoración clínica del color de las mucosas.
- Valorar la expansión pulmonar o del balón del circuito (en el caso de ventilación manual).
- Registro de la fracción final espirada de dióxido de carbono (EtCO₂), que debe mantenerse en 35-45 mm Hg.
- Determinación de la saturación de oxígeno de la hemoglobina (pulsioxímetro).
- Gasometría sanguínea.
- Medición de las presiones y los valores respiratorios.

La medición de la presión en la vía aérea es extremadamente importante en los animales ventilados mecánicamente. Una oclusión en la salida aérea puede provocar presiones muy altas. Normalmente las presiones se miden a ambos lados de las válvulas, además de una medida en las vías aéreas (Hellyer, 1996; Redondo y Carrillo, 2001).

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales y métodos

Esta Tesis Doctoral está dividida en dos partes; una experimental y otra clínica. El estudio experimental se centra en 11 perros sanos que fueron anestesiados en seis ocasiones cada uno con el objetivo de estudiar la analgesia, la calidad de la anestesia, la evolución de diversas variables cardiorrespiratorias durante el procedimiento y la calidad de la recuperación proporcionadas por el uso intraoperatorio del remifentanilo, comparándolo con el fentanilo y un placebo, en perros premedicados con medetomidina y anestesiados con propofol-sevoflurano o propofol-isoflurano.

El ensayo clínico busca determinar la validez del uso del remifentanilo como analgésico intraoperatorio en la clínica diaria. En esta parte se incluyeron 140 perros que requirieron anestesia general inhalatoria para la realización de diversos procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos. Estos pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, que se corresponden con dos protocolos investigados en el estudio experimental.

Todos los experimentos han sido aceptados por el Comité de Ética de nuestra Universidad, siguiendo las normas referentes a bienestar y experimentación animal (Real Decreto 223/1988 sobre la protección de los animales de experimentación y otras pruebas científicas –Boletín Oficial del Estado del 18 de marzo- que adecúa la directiva comunitaria

86/609/CEE). Se informó a los propietarios de los pacientes del estudio clínico de la inclusión de sus mascotas en el mismo y se les solicitó una autorización por escrito.

Descripción de la muestra

Estudio experimental

En el estudio experimental empleamos 11 perros de raza Beagle, clínicamente sanos, 4 hembras y 7 machos. Su edad media fue de 34 ± 15 meses (rango 15-96 meses) y su peso medio de $12,5 \pm 2,1$ kg (rango 5,5-17,1 kg). Se anestesiaron en 6 ocasiones, cada vez con un protocolo diferente, como describiremos más adelante.

Tabla 14: Descripción del lote experimental.

| Raza | Edad meses | Sexo | Peso kg | ASA | Protocolos estudiados |
|--------|------------|------|-----------|-----|------------------------------|
| Beagle | 15-48 | ♀ | 5,5-11,0 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 15-48 | ♀ | 7,2-12,5 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 36-96 | ♀ | 8,3-12,8 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 15-60 | ♀ | 9,5-13,9 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 15-48 | ♂ | 10,0-14,5 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 15-48 | ♂ | 10,0-17,1 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 24-48 | ♂ | 11,5-13,7 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 24-48 | ♂ | 13,4-14,2 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 24-48 | ♂ | 13,0-15,3 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 24-48 | ♂ | 13,0-15,0 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |
| Beagle | 24-48 | ♂ | 12,0-15,0 | I | RSE, FSE, PSE, RIE, FIE, PIE |

Estudio clínico

Como ya hemos comentado, se incluyeron 140 perros que fueron atendidos en el Servicio de Cirugía y Anestesiología del Centro Clínico Veterinario de Referencia de la Universidad Cardenal Herrera-CEU y que necesitaron anestesia general para la realización de diversos procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos principales, denominados Lote Clínico Remifentanilo-Sevoflurano (RSC) y Lote Clínico Remifentanilo-Isoflurano (RIC).

Lote Clínico Remifentanilo-Sevoflurano (RSC)

Formado por 75 pacientes. La tabla 15 muestra la descripción de este lote. A su vez fue dividido en dos grupos diferentes según la cirugía que se realizó. También se subagruparon en función del riesgo anestésico en animales de bajo riesgo anestésico (BR), que incluye pacientes ASA I y II, y alto riesgo anestésico (AR) que suma ASA III y IV. Así, 59 perros fueron clasificados como BR y 16 como AR.

- **Traumatología y neurocirugía (RSCTN):** incluye 51 perros de diferentes razas, 33 machos y 28 hembras. La edad media de estos pacientes fue 37 ± 33 meses (rango: 2-144 meses) y su peso $19,1 \pm 11,1$ kg (rango: 4,0-43,0 kg). Un paciente

fue clasificado con un riesgo anestésico I, 39 con el II y 11 con el III. Las intervenciones más frecuentes fueron la resolución de diversas fracturas (fémur, cúbito y radio), reparación de la rotura de ligamento cruzado anterior, triple osteotomía de cadera y hemilaminectomías y resolución de fracturas vertebrales.

- **Tejidos blandos (RSCTB):** formado por 24 perros de diferentes razas, 17 machos y 7 hembras. La edad media de estos pacientes fue 45 ± 28 meses (rango: 12-108 meses) y su peso $19,5 \pm 10,4$ kg (rango: 5,6-36,5 kg). Nueve pacientes fueron clasificados con un riesgo anestésico I, 10 con el II, 4 con III y 1 con el IV. La mayoría de los pacientes fue anestesiado para realizar orquidectomías, ovariectomías y exéresis tumorales.

Tabla 15a: Descripción del lote RSC.

| Raza | Motivo de la anestesia | Edad meses | Sexo | Peso kg | ASA | Cirugía | Anestesia minutos |
|--------------------|-----------------------------|------------|------|---------|-----|---------|-------------------|
| Schnauzer | Fractura de mandíbula | 60 | ♀ | 5,3 | II | TN | 125 |
| Indefinida | Fractura de L7 | 12 | ♀ | 17,5 | II | TN | 125 |
| West Highland | Laminectomía dorsal | 144 | ♂ | 10,0 | III | TN | 235 |
| Indefinida | Fractura-luxación L2-L3 | 15 | ♀ | 11,0 | III | TN | 205 |
| Indefinida | Ligamento cruzado anterior | 80 | ♀ | 7,0 | III | TN | 75 |
| Podenco Ibicenco | Fractura de cúbito y radio | 9 | ♀ | 7,0 | II | TN | 70 |
| Pastor Alemán | Artrodesis de carpo | 96 | ♂ | 32,0 | II | TN | 210 |
| Indefinida | Fractura múltiple de cadera | 18 | ♀ | 8,5 | III | TN | 135 |
| Indefinida | Fractura múltiple de cadera | 8 | ♂ | 4,3 | III | TN | 220 |
| Spaniel Breton | Fractura de tibia | 24 | ♂ | 15,8 | II | TN | 95 |
| Rottweiler | Osteotomía triple cadera | 7 | ♂ | 27,0 | II | TN | 215 |
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 18 | ♂ | 15,0 | II | TN | 220 |
| Cocker Spaniel | Fractura de fémur | 24 | ♂ | 10,5 | II | TN | 115 |
| Indefinida | Fractura antigua de fémur | 24 | ♀ | 20,0 | II | TN | 120 |
| Bóxer | Osteotomía triple cadera | 6 | ♂ | 18,0 | III | TN | 170 |
| Yorkshire Terrier | Fractura de fémur | 24 | ♂ | 4,5 | II | TN | 205 |
| Pastor de Brie | Fractura de fémur | 18 | ♂ | 24,5 | II | TN | 220 |
| Bóxer | Osteotomía triple cadera | 8 | ♂ | 21,5 | II | TN | 180 |
| Fox Terrier | Ligamento cruzado anterior | 102 | ♀ | 10,3 | II | TN | 120 |
| Bóxer | Ligamento cruzado anterior | 96 | ♂ | 31,0 | III | TN | 125 |
| Pastor de Brie | Fractura antigua de fémur | 24 | ♂ | 27,0 | II | TN | 200 |
| Pastor Belga | Fractura de cúbito y radio | 12 | ♀ | 18,0 | II | TN | 35 |
| Pit Bull Terrier | Ligamento cruzado anterior | 48 | ♂ | 33,0 | II | TN | 120 |
| Pit Bull Terrier | Ligamento cruzado anterior | 48 | ♀ | 37,1 | II | TN | 130 |
| Labrador Retriever | Amputación falange III | 66 | ♂ | 43,0 | II | TN | 80 |
| Indefinida | Fractura bilateral de fémur | 10 | ♂ | 8,0 | II | TN | 170 |
| Indefinida | Fractura bilateral de fémur | 7 | ♂ | 8,0 | II | TN | 130 |
| Siberian Husky | Amputación EAI | 69 | ♂ | 18,0 | II | TN | 205 |
| Indefinida | Ligamento cruzado anterior | 36 | ♂ | 27,0 | II | TN | 110 |
| Pit Bull Terrier | Ligamento cruzado anterior | 54 | ♀ | 35,0 | II | TN | 95 |
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 4 | ♀ | 12,0 | II | TN | 95 |

Tabla 15b: Descripción del lote RSC.

| Raza | Motivo de la anestesia | Edad meses | Sexo | Peso kg | ASA | Cirugía | Anestesia minutos |
|--------------------|----------------------------|------------|------|---------|-----|---------|-------------------|
| Indefinida | Artrodesis de carpo | 60 | ♂ | 41,0 | II | TN | 185 |
| Labrador Retriever | Limpieza articular tarso | 15 | ♂ | 32,0 | II | TN | 85 |
| Galgo Afgano | Artrodesis de carpo | 84 | ♀ | 26,5 | II | TN | 165 |
| Pastor Alemán | Artroscopia de tarso | 24 | ♀ | 34,5 | II | TN | 85 |
| Pastor Alemán | Artroscopia de tarso | 24 | ♀ | 34,5 | II | TN | 85 |
| Indefinida | Fractura de fémur | 6 | ♂ | 7,5 | II | TN | 120 |
| Akita Inu | Luxación de rótula y LCA | 10 | ♂ | 28,0 | II | TN | 90 |
| Indefinida | Fractura de fémur | 24 | ♂ | 4,0 | I | TN | 150 |
| Rottweiler | Fractura múltiple cadera | 66 | ♀ | 17,5 | II | TN | 225 |
| Pointer | Artroscopia de carpo | 72 | ♂ | 19,0 | II | TN | 110 |
| Indefinida | Fractura cúbito y radio | 18 | ♀ | 4,3 | II | TN | 145 |
| Pastor Alemán | Fractura cuello femoral | 2 | ♀ | 13,0 | III | TN | 120 |
| Pastor Alemán | Prótesis de cadera | 72 | ♂ | 35,0 | II | TN | 150 |
| Indefinida | Fractura de fémur | 30 | ♂ | 8,4 | III | TN | 155 |
| Akita Inu | Luxación de rótula | 11 | ♂ | 28,0 | II | TN | 75 |
| Indefinida | Luxación sacroilíaca | 14 | ♂ | 7,0 | II | TN | 110 |
| Indefinida | Fractura fémur bilateral | 18 | ♀ | 3,6 | III | TN | 190 |
| Galgo Español | Fractura de cúbito y radio | 8 | ♂ | 10,0 | III | TN | 180 |
| Setter Irlandés | Osteotomía de bulla | 72 | ♂ | 25,0 | II | TN | 140 |
| Indefinida | Fractura de tibia y peroné | 54 | ♂ | 15,0 | III | TN | 50 |
| Basset Hound | Osteotomía de bulla | 72 | ♂ | 31,5 | II | TN | 135 |
| Caniche | Mielografía | 30 | ♂ | 5,6 | III | TB | 75 |
| Cocker Spaniel | Mielografía | 60 | ♂ | 16,0 | II | TB | 80 |
| Pastor Alemán | Ovariohisterectomía | 24 | ♀ | 30,0 | II | TB | 120 |
| Pastor Alemán | Ovariohisterectomía | 30 | ♀ | 36,5 | II | TB | 200 |
| Pit Bull Terrier | Tumor cervical | 42 | ♂ | 33,5 | III | TB | 135 |
| Indefinida | Tumores mamarios | 104 | ♀ | 5,6 | IV | TB | 115 |
| Indefinida | Ovariohisterectomía | 102 | ♀ | 5,8 | III | TB | 115 |
| Beagle | Ovariohisterectomía | 24 | ♀ | 12,5 | I | TB | 70 |
| Pit Bull Terrier | Tumor cervical | 42 | ♂ | 35,0 | II | TB | 175 |
| Cocker Spaniel | Cistolitectomía | 48 | ♂ | 13,0 | III | TB | 150 |
| Indefinida | Orquidectomía | 48 | ♂ | 7,2 | II | TB | 60 |
| Bobtail | Rinoscopia | 50 | ♂ | 29,0 | II | TB | 55 |
| Bichón Maltés | Labio leporino | 42 | ♀ | 1,5 | II | TB | 135 |
| Pastor Alemán | Tumor de mama | 60 | ♀ | 19,2 | II | TB | 140 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 18,5 | II | TB | 140 |
| Indefinida | Orquidectomía | 36 | ♂ | 10,0 | I | TB | 85 |
| Indefinida | Orquidectomía | 24 | ♂ | 26,5 | I | TB | 90 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 20,3 | I | TB | 85 |
| Pit Bull Terrier | Orquidectomía | 24 | ♂ | 23,2 | I | TB | 90 |
| Collie | Orquidectomía | 24 | ♂ | 20,0 | I | TB | 80 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 10,0 | I | TB | 90 |
| Indefinida | Orquidectomía | 60 | ♂ | 26,5 | I | TB | 110 |
| Pastor Alemán | Orquidectomía | 108 | ♂ | 34,0 | II | TB | 90 |
| Collie | Orquidectomía | 12 | ♂ | 14,0 | I | TB | 90 |

Lote Clínico Remifentanilo-Isoflurano (RIC).

Formado por 65 pacientes, clasificados igual que en el grupo anterior, de forma que 47 fueron pacientes de BR y 18 de AR. La tabla 16 muestra la descripción de este lote.

- **Traumatología y neurocirugía (RICTN):** se incluyeron 40 perros de diferentes razas, 22 machos y 18 hembras. La edad media de estos pacientes fue 36 ± 27 meses (rango: 3-108 meses) y su peso $17,0 \pm 12,0$ kg (rango: 1,5-48 kg). 28 pacientes fueron clasificados con un riesgo anestésico II y 12 con el III. Las intervenciones más frecuentes sirvieron para resolver fracturas de huesos largos y problemas ortopédicos.
- **Tejidos blandos (RICTB):** 25 perros de diferentes razas, 13 machos y 12 hembras. Su edad media fue 53 ± 35 meses (rango: 12-120 meses) y su peso $16,1 \pm 8,5$ –kg (rango: 4,5-37,5 kg). 8 pacientes fueron clasificados con un riesgo anestésico I, 11 con el II, 5 con III y 1 con IV. La mayoría de los pacientes fueron intervenidos de cirugías reproductivas y exéresis tumorales.

Tabla 16a: Descripción del lote RIC

| Raza | Motivo de la anestesia | Edad meses | Sexo | Peso kg | ASA | Cirugía | Anestesia minutos |
|--------------------|-----------------------------|------------|------|---------|-----|---------|-------------------|
| Podenco | Fractura de axis | 48 | ♀ | 18,0 | III | TN | 160 |
| Teckel | Hernia discal | 48 | ♀ | 7,3 | III | TN | 160 |
| West Highland | Hemilaminectomía | 84 | ♂ | 8,0 | III | TN | 180 |
| Setter Irlandés | Osteocondroplastia húmero | 8 | ♂ | 22,8 | II | TN | 110 |
| Labrador Retriever | Osteocondritis codo | 7 | ♂ | 31,0 | II | TN | 90 |
| Pit Bull Terrier | Ligamento cruzado anterior | 48 | ♂ | 48,0 | II | TN | 115 |
| Podenco | Fractura de metacarpiano II | 36 | ♀ | 22,0 | II | TN | 205 |
| Labrador Retriever | Osteocondroplastia humero | 7 | ♂ | 30,0 | II | TN | 110 |
| Chihuahua | Fractura cúbito y radio | 36 | ♀ | 3,0 | III | TN | 125 |
| Samoyedo | Luxación de cadera | 24 | ♀ | 17,5 | II | TN | 160 |
| Golden Retriever | Ligamento cruzado anterior | 36 | ♂ | 37,0 | II | TN | 165 |
| Labrador Retriever | Osteocondritis de codo | 7 | ♂ | 31,0 | II | TN | 90 |
| Indefinida | Ligamento cruzado anterior | 30 | ♂ | 27,0 | II | TN | 85 |
| Golden Retriever | Ligamento cruzado anterior | 36 | ♂ | 37,0 | II | TN | 165 |
| Indefinida | Fractura de húmero | 4 | ♂ | 4,9 | II | TN | 115 |
| Fox Terrier | Fractura de fémur | 12 | ♂ | 9,0 | II | TN | 110 |
| Cocker Spaniel | Osteotomía bulla timpánica | 48 | ♂ | 15,0 | II | TN | 145 |
| Galgo Español | Artrodesis de carpo | 36 | ♂ | 15,0 | II | TN | 165 |
| Pastor Alemán | Fractura de cuello femoral | 4 | ♀ | 10,5 | II | TN | 120 |
| Indefinida | Exéresis cabeza femoral | 18 | ♀ | 3,5 | III | TN | 65 |
| Pastor Alemán | Prótesis de cabeza femoral | 72 | ♂ | 35,0 | III | TN | 230 |
| Basset Hound | Osteotomía bulla timpánica | 72 | ♂ | 32,0 | II | TN | 165 |
| Basset Hound | Osteotomía bulla timpánica | 78 | ♀ | 26,5 | II | TN | 205 |
| Bulldog Francés | Fractura húmero bilateral | 4 | ♀ | 6,0 | III | TN | 335 |
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 18 | ♀ | 15,0 | II | TN | 150 |
| Teckel | Hemilaminectomía | 48 | ♀ | 7,3 | III | TN | 180 |

Tabla 16b: Descripción del lote RIC

| <i>Raza</i> | <i>Motivo de la anestesia</i> | <i>Edad meses</i> | <i>Sexo</i> | <i>Peso kg</i> | <i>ASA</i> | <i>Cirugía</i> | <i>Anestesia minutos</i> |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------|----------------|------------|----------------|--------------------------|
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 12 | ♂ | 4,7 | II | TN | 140 |
| Galgo Español | Retirada placa osteosínt. | 12 | ♂ | 17,5 | II | TN | 90 |
| Indefinida | Hemilaminectomía | 60 | ♂ | 7,2 | III | TN | 150 |
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 12 | ♀ | 6,1 | II | TN | 180 |
| Indefinida | Amputación ext. anterior | 72 | ♀ | 14,5 | II | TN | 185 |
| Indefinida | Fractura de tibia y peroné | 60 | ♀ | 18,0 | II | TN | 150 |
| Indefinida | Ligamento cruzado anterior | 108 | ♀ | 6,0 | II | TN | 160 |
| Indefinida | Fractura de húmero | 36 | ♂ | 6,6 | II | TN | 145 |
| Yorkshire Terrier | Fractura de húmero | 3 | ♀ | 1,5 | III | TN | 100 |
| Indefinida | Fractura de cadera | 36 | ♀ | 4,1 | II | TN | 145 |
| Pastor Alemán | Fractura de fémur | 10 | ♂ | 19,5 | II | TN | 125 |
| Indefinida | Fractura de cúbito y radio | 36 | ♀ | 6,0 | II | TN | 110 |
| Pastor Alemán | Prótesis de cadera | 72 | ♂ | 35,0 | III | TN | 130 |
| Podenco | Fractura de axis | 50 | ♀ | 15,0 | III | TN | 145 |
| Pit Bull Terrier | Colopexia laparoscópica | 18 | ♂ | 24,0 | II | TB | 125 |
| Podenco Ibicenco | Rinoscopia | 84 | ♀ | 26,0 | II | TB | 125 |
| Beagle | Histerectomía | 60 | ♀ | 12,2 | II | TB | 60 |
| Beagle | Histerectomía | 60 | ♀ | 12,5 | I | TB | 115 |
| Galgo Español | Enucleación | 18 | ♀ | 15,5 | II | TB | 60 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 17,0 | I | TB | 100 |
| Indefinida | Orquidectomía | 24 | ♂ | 15,0 | I | TB | 100 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 13,3 | I | TB | 95 |
| Indefinida | Orquidectomía | 30 | ♂ | 10,0 | I | TB | 85 |
| Indefinida | Orquidectomía | 24 | ♂ | 21,0 | II | TB | 70 |
| Pastor Alemán | Orquidectomía | 48 | ♂ | 27,0 | I | TB | 50 |
| Indefinida | Orquidectomía | 12 | ♂ | 15,0 | I | TB | 135 |
| Pastor Alemán | Orquidectomía | 60 | ♂ | 15,0 | III | TB | 90 |
| Indefinida | Orquidectomía | 18 | ♂ | 20,0 | III | TB | 85 |
| Indefinida | Mastectomía | 108 | ♀ | 6,0 | III | TB | 145 |
| Indefinida | Mastectomía | 104 | ♀ | 5,9 | III | TB | 220 |
| Dálmata | Ovariohisterectomía | 30 | ♀ | 26,0 | I | TB | 120 |
| Indefinida | Extracción dental | 120 | ♂ | 6,9 | III | TB | 125 |
| Samoyedo | Orquidectomía | 108 | ♂ | 37,5 | II | TB | 135 |
| Indefinida | Tumores mamarios | 96 | ♀ | 4,5 | II | TB | 125 |
| Indefinida | Limpieza y sutura heridas | 56 | ♀ | 21,5 | II | TB | 280 |
| Indefinida | Orquidectomía | 24 | ♂ | 28,0 | II | TB | 70 |
| Teckel | Hernia inguinal | 48 | ♀ | 8,5 | II | TB | 60 |
| Pequinés | Tumor abdominal | 96 | ♀ | 4,5 | IV | TB | 210 |
| Beagle | Tumor mamario | 48 | ♀ | 10,5 | II | TB | 90 |

Materiales

Material fungible

- Aguja estéril de venoclisis con aletas Venofix®. B-Braun, Melsungen, Alemania. Se utilizaron calibres del 21 al 25 G.

- Equipo original Infusomat® (para bomba de infusión). B-Braun, Melsungen, Alemania.
- Agujas hipodérmicas Sterican®. B-Braun, Melsungen, Alemania. Calibres del 21 al 23 G.
- Jeringas hipodérmicas Injekt®. B-Braun, Melsungen, Alemania. Se utilizaron de 2, 5 y 10 ml, calibradas en submúltiplos de ml.
- Jeringas hipodérmicas Omnifix-F®. B-Braun, Melsungen, Alemania. De 1 ml, calibradas en submúltiplos de 1 ml.
- Set equipo perfusor original®. B-Braun, Melsungen, Alemania.
- Set de catéteres arteriales con cánula, alambre guía y catéter FEP. Arteriofix® Arteriofix art.-Kath.-Set 22G/80 mm y 20G/80 mm. B-Braun, Melsungen, Alemania.
- Alargadera de infusión con llave de 3 vías Discofix®-3. B-Braun, Melsungen, Alemania.
- Transductor Combitrans Monitoring-Set Arteriell®. B-Braun, Melsungen, Alemania.

Soluciones de fluidoterapia

- Solución Glucosalina Braun®. ClNa 0,9%, glucosa 5%. B-Braun, Rubí (Barcelona), España.
- Solución Glucosada 5% Braun®. Glucosa 5%. B-Braun, Rubí (Barcelona), España.
- Solución Salina Fisiológica Braun®. ClNa 0,9%. B-Braun, Rubí (Barcelona), España.

Equipos de perfusión

- Infusomat Fm®. B-Braun, Melsungen, Alemania.



- Perfusor Fm®. B-Braun, Melsungen, Alemania.



Fármacos

- Medetomidina: Domtor®. 1 mg/ml. Pfizer, Sanidad Animal S.A., Madrid, España.



- Propofol: Propofol Lipuro 1%®. 10 mg/ml. B-Braun Medical S.A., Melsungen, Alemania.



- Sevoflurano: Sevorane®. Abbott Laboratories, S.A. Madrid, España.



- Isoflurano: Isoflurano Inibsa®. Laboratorios INIBSA, S.A. Llívia de Vall (Barcelona), España.



- Remifentanilo: Ultiva®. Viales de 1 mg. Glaxo Wellcome S.A. Madrid, España.



- Fentanilo: Fentanest®. Ampollas de 3 ml (50 mg/ml). Kern-Pharma. Madrid, España.



- Atracurio: Tracrium®. Ampollas de 2,5 ml (10 mg/ml). Wellcome. Madrid, España.



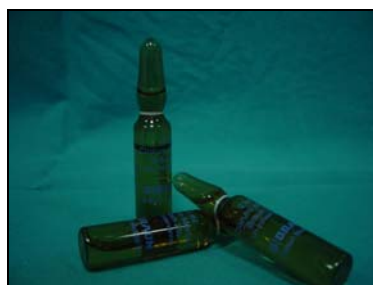
- Neostigmina: Prostigmine®. Ampollas de 1 ml (5 mg/ml). ICN Ibérica, S.A. Corberá de Llobregat (Barcelona), España.



- Atropina: Atropina Braun®. Ampollas de 1 ml (1 mg/ml). B-Braun Medical S.A., Melsungen, Alemania.



- Morfina: Cloruro Mórfico 2% Braun®. Ampollas de 2 ml (20 mg/ml). B-Braun Medical S.A., Melsungen, Alemania.



- Meloxicam: Metacam®. Frascos de 10 ml (5 mg/ml). Boehringer Ingelheim S.A. Terrasa. Barcelona.



- O₂. Praxair. Madrid, España.
- Heparina: Heparina Leo 1%. Byk Leo Laboratorio farmacéutico S.L. Madrid, España.

Máquina anestésica, circuito y sondas endotraqueales

- Máquina Excel 210 SE Datex-Ohmeda®. Datex-Ohmeda, Madrid, España.



- Circuito circular. Tubos corrugados de longitud y diámetro adaptables a las necesidades del animal. Bolsa reservorio y cánister de cal sodada. Datex-Ohmeda, Madrid, España.



- Ventilador Ohmeda 7900®. Datex-Ohmeda, Madrid, España.



- Vaporizador exclusivo para sevoflurano Sevotec® 5 (Ohmeda-Bock). Vaporizador exclusivo para isoflurano Isotec® 3 (Ohmeda-Bock) Datex-Ohmeda, Madrid, España.



- Tubos endotraqueales Mallinckrodt® con punta Murphy y balón intermedio de baja presión. Se utilizaron distintos números (4-12), dependiendo de la raza y peso del paciente.



Monitorización

- Omicrom Premium®. Monitor hemodinámico. RGB, Europa.
- AS3®. Monitor hemodinámico y respiratorio. Datex- Ohmeda, Madrid, España.
- Termoval®. Termómetro digital. Hartmann, Alemania.



Métodos

Exploración y evaluación del paciente

Los objetivos de estos procedimientos fueron determinar el estado de salud del paciente y la naturaleza de la intervención, detectar enfermedades ocultas, evaluar su riesgo anestésico y proponer un protocolo anestésico para la realización del tratamiento quirúrgico.

Después de la admisión del paciente, se procedió a un examen clínico detallado. Se recogió la anamnesis que incluyó una breve reseña del animal (raza, edad, sexo y peso) y su historial médico, haciendo hincapié, sobre todo, en las intervenciones quirúrgicas

anteriores, protocolos anestésicos utilizados y reacción del paciente, enfermedades anteriores y sus tratamientos, así como posibles alergias a medicamentos.

Todos los animales (lotes clínicos y experimentales), fueron sometidos a una exploración física rigurosa previa a cada protocolo. Así mismo, se realizaron varias pruebas complementarias para evaluar la función cardiorrespiratoria y la funcionalidad hepática y renal. Estas pruebas fueron dos radiografías torácicas (laterolateral y ventrodorsal), un electrocardiograma, un análisis hematológico¹ y una bioquímica sanguínea.²

En las figuras 17a, 17b y 17c mostramos la ficha de evaluación preanestésica que empleamos.

Como resultado, todos los pacientes del lote experimental fueron clasificados como ASA I según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists) –tabla 17-, mientras que los del estudio clínico presentaron diversos riesgos anestésicos, como indican las tablas 15 y 16 (RSC y RIC).

Tabla 17: Clasificación ASA (modificado de McKelvey y Hollingshead, 1994).

| ASA | Descripción | Ejemplos |
|------------|---|--|
| I | paciente sano sin enfermedad subyacente. | castraciones, cortes de orejas y rabo, radiografías de displasia de cadera |
| II | paciente con patología local o enfermedad sistémica leve compensada sin signos clínicos. | fracturas no complicadas, hernias no complicadas, obesos, diabetes ligera, dirofilariosis ligera. |
| III | paciente con enfermedad sistémica moderada que presenta signos clínicos. | animales con fiebre, deshidratados, anémicos, con hipovolemia moderada o insuficiencia cardiaca compensada, enfermedad renal ligera. |
| IV | paciente con enfermedad sistémica grave que constituye una amenaza para su vida. | hernias estranguladas, uremia, toxemia, hemorragia interna, deshidratación grave e hipovolemia, insuficiencia cardiaca descompensada y fiebre alta. shock grave, deshidratación, septicemia, |
| V | paciente moribundo, que previsiblemente no sobrevivirá más de 24 horas, con cirugía o sin ella. | politraumatismo grave, coma; enfermedad grave cardiaca, pulmonar, renal, hepática o endocrina; embolia pulmonar, traumatismo craneoencefálico grave. |

A los pacientes muy jóvenes o viejos se les suma un grado. Se añade la letra E si se trata de una anestesia de urgencia.

¹ Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, recuento de glóbulos blancos, fórmula leucocitaria, plaquetas.

² ALT, AST, BUN, Creatinina, Fosfatasa alcalina, Glucosa, Proteínas totales, Na⁺, K⁺, Cl⁻

Figura 17a: Ficha de evaluación preanestésica, página 1.



Universidad
Cardenal
Herrera
CEU

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
FICHA DE EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

FECHA _____ CASO CLÍNICO _____ CASO CIRUGÍA _____ CASO ANESTESIA _____

MOTIVO DE LA EVALUACIÓN _____ Urgencia Sí No

RESEÑA NOMBRE _____

ESPECIE perro gato caballo otro _____ RAZA _____

SEXO macho hembra castrado EDAD (años) _____ PESO (Kg) _____

CARÁCTER tranquilo agresivo nervioso excitable ACTIVIDAD Baja Media Alta

ALIMENTACIÓN pienso seco latas casera huesos otra _____

APTITUD compañía guarda trabajo deporte caza Otros anim. Sí No _____

HÁBITAT piso chalet campo reala picadero protectora encontrado

Zona _____

HISTORIA CLÍNICA

| vacunaciones | fecha | desparasitaciones | fecha |
|--------------|-------|-------------------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Collar antipulgas Sí No

Partos Sí No N° _____ Normales Sí No Fecha último _____ Último celo _____


Cubierta Sí No _____

Enfermedades anteriores

| Diagnóstico | Fecha | Tratamiento | Alta |
|-------------|-------|-------------|---|
| | | | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| | | | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| | | | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |

Tratamientos actuales _____

Figura 17b: Ficha de evaluación preanestésica, página 2.



Universidad
Cardenal
Herrera
CEU

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
FICHA DE EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

Anestesiás/sedaciones anteriores

| fecha | ficha nº | protocolo | complicaciones |
|-------|----------|-----------|----------------|
| | | | |
| | | | |

Signos clínicos actuales

Alt. peso Alt. comportamiento Dolor Epilepsia _____ Sec. nasal Disnea Tos
 Alt. ventilac. Síncopes Epistaxis Hipersalivación Anorexia Vómitos _____
 Diarrea _____ Estreñimiento Desc. vaginales/prepuciales Quemaduras Edemas
 Ascitis PU/PD Disuria/anuria Hemorragia Traumatismos _____
 Heridas Tumores Cojera _____ Debilidad Otros _____

Comentarios _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Actitud general alert. dep. letárg. postr. coma
 Estado corporal norm. delg. caquéct. semiob. obeso
 Pulso fuerte débil filiforme impalpable déficit
 Mucosas norm. pálidas congest. ictéricas cianót.
 Ausc. cardiaca _____
 Ausc. pulmonar _____
 Piel _____
 Palpación abdominal _____
 Ganglios _____
 Alt. bucales _____
 Alt. nerviosas _____
 Alt. locomotoras _____

| | |
|------|--|
| FC | |
| FR | |
| TR | |
| TRC | |
| GH | |
| PAM | |
| PS | |
| PD | |
| Peso | |

OBSERVACIONES _____

Figura 17c: Ficha de evaluación preanestésica, página 3.

| | |
|--|---|
|  Universidad Cardenal Herrera CEU | SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA FICHA DE EVALUACIÓN PREANESTÉSICA |
| PRUEBAS COMPLEMENTARIAS | |
| Hematología Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ | |
| Bioquímica sérica Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ | |
| Pruebas de coagulación Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ | |
| Urianálisis Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ | |
| Electrocardiograma Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ | |
| Radiología Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> fecha _____ informe _____ _____ _____ | |
| Otros _____ _____ | |
| CLASIFICACIÓN ASA | |
| Anamnesis + exploración física I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> | |
| Tras pruebas complementarias I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> | |
| PROTOCOLO ANESTÉSICO PROPUESTO | |
| PREMEDICACIÓN | |
| INDUCCIÓN | |
| MANTENIMIENTO | BMND |
| FLUIDOTERAPIA RL <input type="checkbox"/> SS <input type="checkbox"/> DEXTR. <input type="checkbox"/> GLS <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> _____ | Vel. Inf _____ |

Protocolo anestésico

Tras la evaluación preanestésica y la clasificación del riesgo anestésico de los animales, éstos fueron sometidos a un ayuno de 12 horas de alimento sólido y 2 horas de agua, antes de comenzar cada procedimiento. En el estudio experimental hubo al menos una semana de descanso entre dos anestésias consecutivas al mismo perro.

Una vez registrados los valores basales, como describiremos más adelante en el apartado de monitorización, se procedió a la canulación de la vena cefálica con un catéter venoso (Venofix®) y se administró fluidoterapia de mantenimiento con solución glucosalina, a una dosis de 10 ml/kg/h mediante una bomba de infusión (Infusomat®).

A través de la vía suministramos la premedicación anestésica, que consistió en medetomidina (Domtor®) a dosis de 10 µg/kg IV. Quince minutos después de la sedación con medetomidina, se procedió a la inducción del animal con un bolo de propofol (Propofol Lipuro 1%®), a dosis de 3 mg/kg IV. Una vez alcanzado el plano anestésico adecuado, que determinamos observando la posición del globo ocular y confirmando la ausencia del reflejo deglutor, se procedió a la intubación endotraqueal.

Después se conectó la máquina anestésica y se administró sevoflurano (Sevorane®) -en los lotes PSE, RSE, FSE, RSC- o isoflurano (Isoflurane®) -en los lotes PIE, RIE, FIE, RIC- vaporizados en oxígeno al 100% durante toda la intervención. El porcentaje de sevoflurano o isoflurano utilizado fue el mínimo necesario para mantener un plano anestésico adecuado que aboliera la respuesta del paciente a los estímulos dolorosos, que consistieron en comprimir los pulpejos y los espacios interdigitales con una pinza hemostática de Halstead en el grupo experimental y la propia cirugía en el grupo clínico. Se estimó que había respuesta dolorosa si la frecuencia cardíaca o la presión arterial medida de forma invasiva aumentaban más de un 10% con respecto a los valores tomados 5 minutos antes. Si ocurría esto, se subía la fracción inspirada del agente un 15%, y se reducía un 10% en caso contrario, hasta encontrar la concentración mínima necesaria que aboliera la respuesta al estímulo doloroso. En el estudio experimental, la anestesia se mantuvo durante dos horas.

Diez minutos después de la inducción y después cada 30 minutos se administró atracurio (Tracrium®-150 µg/kg IV-) para provocar una relajación muscular completa que facilitara la intervención y permitiera la instauración de la ventilación mecánica controlada. En ese momento se conectó el ventilador digital. Los valores de frecuencia respiratoria y volumen tidal se modificaron para mantener al paciente en normocapnia sin superar una presión pico en las vías aéreas de 15 cm H₂O.

Al finalizar el procedimiento se administró un antagonista del atracurio, la neostigmina (Prostigmine®-0,05 mg/kg IV), que se aplicó junto con atropina (Atropina Braun 1%®-0,01 mg/kg IV) en la misma jeringa, para bloquear sus efectos muscarínicos.

Protocolo analgésico

En el momento de la inducción con propofol realizamos también la inducción analgésica con bolos de inducción de remifentanilo (Ultiva®), fentanilo (Fentanest®) o un placebo (suero glucosado 5%), seguidos de perfusiones de mantenimiento de los mismos fármacos.

Para mantener la analgesia en el postoperatorio en todos los protocolos, se procedió a la administración de morfina (Cloruro mórfico 2%®), a dosis de 0,2 mg/kg IM, y meloxicam (Metacam®), a dosis de 0,2 mg/kg IV, veinte minutos antes de terminar la perfusión del analgésico intraoperatorio.

En el estudio clínico se empleó fentanilo (8µg/kg IV) como analgésico de refuerzo, si aparecía dolor durante la recuperación.

Lotes experimentales

▪ Lote RSE: Sevoflurano-Remifentanilo

Dosis de inducción: 0,5 µg/kg IV de remifentanilo.

Dosis de mantenimiento: 0,25 µg/kg/min IV, diluido en suero glucosado 5% (1 ml/kg/h) y administrado a través de un perfusor durante dos horas.

▪ Lote FSE: Sevoflurano-Fentanilo

Dosis de inducción: 2 µg/kg IV de fentanilo.

Dosis de mantenimiento: 0,1 µg/kg/min IV, diluido en suero glucosado 5% (1 ml/kg/h) y administrado a través de un perfusor durante dos horas.

▪ Lote PSE: Sevoflurano-Placebo

No hubo un protocolo analgésico intraoperatorio. Únicamente se administró una perfusión continua de suero glucosado 5% (1 ml/kg/h) para no variar las cantidades totales de suero administrado a cada animal.

▪ Lote RIE: Isoflurano-Remifentanilo

Protocolo analgésico similar al grupo RSE.

▪ Lote FIE: Isoflurano-Fentanilo

Protocolo analgésico similar al grupo FSE.

- **Lote PIE: Isoflurano-Placebo**

Protocolo similar al grupo PSE.

Lotes clínicos

Los lotes clínicos estudiados son similares a los experimentales ya descritos y la metodología es idéntica a la ya especificada.

- **Sevoflurano- Remifentanilo (RSC)**

Protocolo similar al grupo RSE.

- **Isoflurano- Remifentanilo (RIC)**

Protocolo similar al grupo RIE.

Monitorización

El estudio se realizó a doble ciego, de forma que la persona que tomaba los valores de las diversas variables estudiadas no conocía el protocolo anestésico/analgésico empleado.

Estado basal y sedación

Antes de realizar la anestesia se exploró de nuevo al paciente, con el objeto de detectar posibles modificaciones en su estado fisiológico general.

Se tomaron los valores basales de la frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM), presión sistólica (PS) y presión diastólica (PD) no invasiva con el monitor Omicrom Premium®, colocando el manguito al animal en el antebrazo, sobre la arteria cubital y a la altura de corazón.

Otras variables registradas fueron la frecuencia respiratoria (FR), observando los movimientos de la arcada costal y la temperatura rectal (TA), que se midió con un termómetro digital (Termoval®).

Diez minutos después de la administración del sedante se procedió de nuevo a la toma de los valores que acabamos de comentar.

Mantenimiento

Tras la inducción del animal con propofol se procedió al mantenimiento con sevoflurano o isoflurano y una vez conectado a la máquina anestésica se procedió a la monitorización completa para registrar cada 5 minutos los diferentes valores estudiados:

Variables hemodinámicas

Se registraron con el monitor AS3®, módulo hemodinámico.

- ***Frecuencia cardíaca. FC.***

Tomada a través del electrocardiograma en derivación II y expresada en latidos/minuto

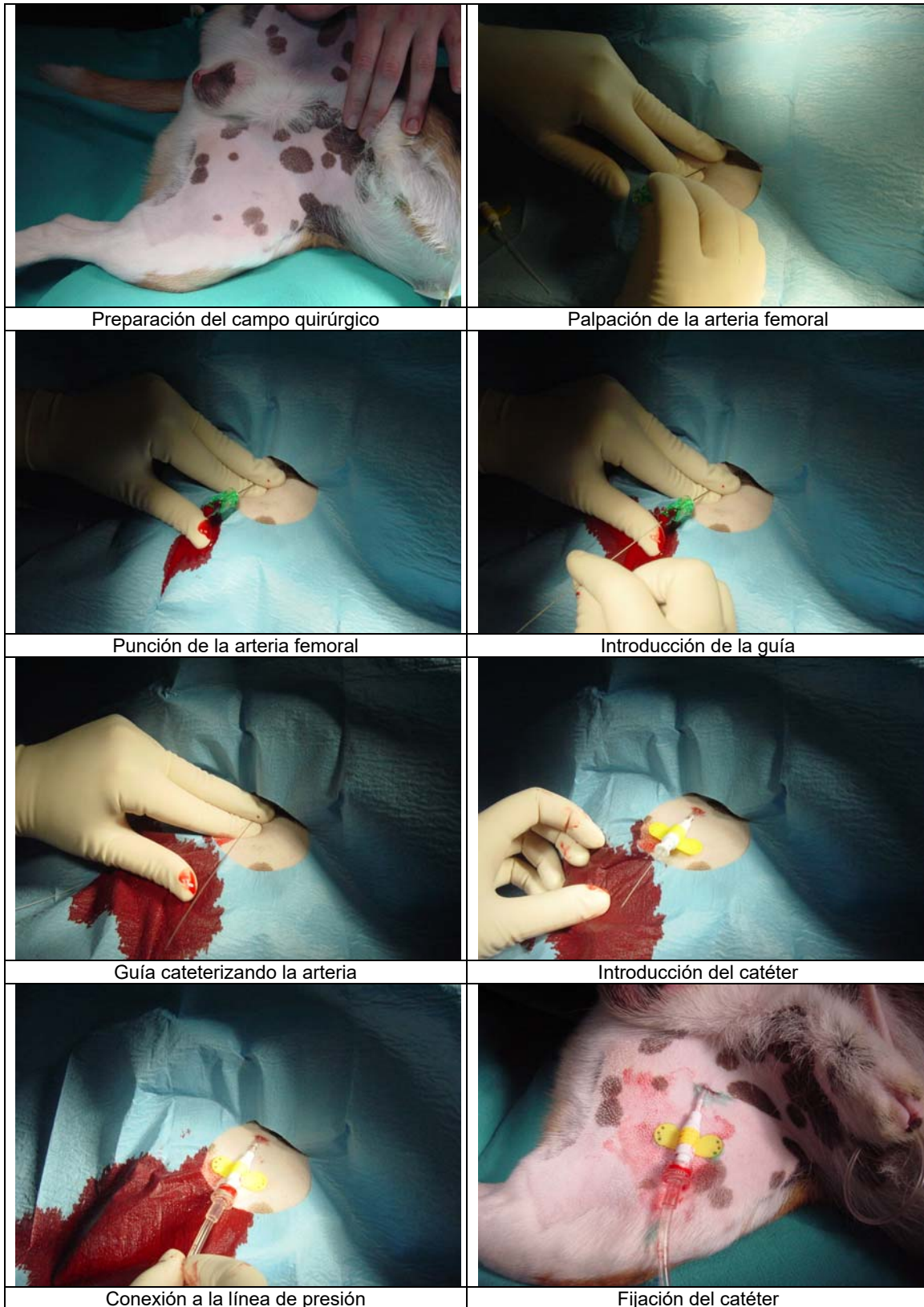
- ***Presión arterial no invasiva. PANI.***

Se midieron la presión arterial media (PAM), sistólica (PS) y diastólica (PD) no invasivas a través de un sensor oscilométrico, colocando el manguito sobre la arteria cubital del antebrazo, la safena o la coccígea, eligiendo la localización que no molestara durante la intervención. En el estudio experimental se situó siempre en el antebrazo. Expresada en mmHg.

- ***Presión arterial Invasiva.***

Se obtuvieron las presiones media (PAMI), sistólica (PSI) y diastólica (PDI) a través de un catéter (Arteriofix®) colocado en la arteria femoral. Fue introducido con el método de Seldinger (figura 18) y conectado con un transductor (Combitrans®) mediante una alargadera (Discofix®) llena de solución salina fisiológica heparinizada (1%) y éste al monitor AS3®. Registrada en mmHg.

Figura 18: Colocación del catéter arterial por el método de Seldinger.



- **Presión venosa central. PVC.**

Se midió de forma directa tras colocar un catéter (Venofix®) vía yugular derecha hacia la entrada de la aurícula derecha. Se registró en mmHg.

Variables respiratorias

Tomadas desde el módulo respiratorio del monitor AS3® de la compañía Datex-Ohmeda. La toma de muestra de gas se situó en una pieza en T entre el tubo endotraqueal y el circuito anestésico.

- **Frecuencia respiratoria. FR.**

Nº de respiraciones por minuto que registra el capnómetro del monitor.

- **Saturación arterial de oxígeno. SpO₂.**

Registrada por pulsioximetría, colocando el sensor en la lengua del animal. Se expresó en porcentaje.

- **Capnografía. EtCO₂**

Se anotó el valor de la capnometría en mmHg al final de la espiración.

- **Oxigrafía. FiO₂ y EtO₂.**

Se anotaron las fracciones inspiradas y espiradas de oxígeno en porcentaje.

- **Consumo de oxígeno. VO₂.**

Calculado como $FiO_2 - EtO_2$. Expresado en porcentaje.

- **Fracción inspirada y fracción final espirada de sevofluorano. -FiSev y EtSev- e isofluorano -FiIso y EtIso-.**

Registrados en porcentaje.

Ventilometría y espirometría

Tomadas por espirometría de flujo lateral del ventilómetro AS3®.

- **Volumen tidal inspirado y espirado. VT.**

Volumen de aire que el animal mueve en cada respiración, medido en ml por el ventilómetro incluido en el monitor AS3®. Se realizó una conversión, dividiendo el valor mostrado por el monitor por el peso del animal, para expresar el resultado en ml/kg.

- **Volumen minuto inspirado y expirado. VM.**

Volumen de aire que el animal mueve en cada minuto en litros, medido por el ventilómetro del monitor AS3®. Al igual que en el caso del volumen tidal se realizó una conversión para expresar las unidades en l/kg/min.

- **Presión Pico. Ppico.**

Presión máxima alcanzada. Coincide con el momento en el que cesa el volumen inspiratorio al entregar la totalidad del volumen tidal. Expresada en cmH₂O.

- **Presión Plateau. Pplat.**

Es la presión medida al final de la fase inspiratoria. Representa la presión necesaria para vencer la resistencia elástica del sistema respiratorio. Expresada en cmH₂O.

- **PEEP.**

Presión positiva al final de la espiración. Expresada en cmH₂O.

- **Compliance. Comp.**

Definida por la relación entre el cambio de volumen y el correspondiente cambio de presión. Refleja la relación presión/volumen (P/V) cuando no hay flujo de gas y su medida se refiere a condiciones de medida estáticas. Se registró en ml/cmH₂O.

- **Volumen 0.5. V_{0.5}.**

Volumen expirado durante el primer medio segundo de la espiración. Se expresa en %.

- **Relación inspiración/espiración. I:E.**

Relación entre el tiempo de inspiración y espiración.

Temperatura esofágica. TA.

Se tomó situando el termómetro en el esófago situado sobre la base cardíaca. Registrada en °C.

Otras variables

- **Calidad de la sedación.**

Registrada como satisfactoria si el manejo preanestésico fue correcto, e insatisfactoria si el paciente se mostró nervioso, agresivo, o el manejo fue difícil o fueron necesarias dosis adicionales de sedante.

- **Calidad de la inducción.**

Clasificada como satisfactoria si fue rápida y suave y el sondaje endotraqueal fue sencillo, e insatisfactoria si hubo excitación o hubo problemas durante la intubación.

- **Calidad de la recuperación.**

Anotada como satisfactoria si fue suave, tranquila y sin complicaciones e insatisfactoria si fue violenta.

- **Tiempo de destete (TD)**

Tiempo en minutos desde que se administra la mezcla de neostigmina y atropina hasta que el paciente recupera la ventilación espontánea.

- **Tiempo de extubación (TE)**

Tiempo en minutos que transcurre desde que cesa la administración de anestésico, hasta que el paciente recupera el reflejo deglutor.

- **Tiempo de decúbito esternal (TDE)**

Tiempo en minutos desde que aparece el reflejo deglutor hasta que el animal adopta el decúbito esternal.

- **Tiempo en pie (TP):**

Tiempo que pasa, en minutos, desde que el animal adopta el decúbito esternal hasta que se pone en pie.

- **Tiempo total de recuperación (TTR):**

Tiempo que pasa, en minutos, desde que se desconecta la administración de anestésico hasta que el animal se pone en pie. Es decir, $TTR = TE + TDE + TP$

- **Incidencia de efectos colaterales**

Tales como apnea postinducción, micción o defecación durante el procedimiento, convulsiones, excitación, muerte, etc.

Ficha anestésica

Figura 19: Ficha anestésica.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-----------------|-----|-----|--|-----|-----------|---|-----|--|-----|-------------|-----|-----|---|-----|--------|-----|-----|--------------------|--|--|--|--|
| PATOLOGÍA QUIRÚRGICA Y CIRUGÍA | | | | | | | | | | FACULTAD DE CC.EE. Y DE LA SALUD. VALENCIA | | | | | | | | | | | | | | |
| SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN | | | | | | | | | | Caso nº _____ | | | | | Fecha _____ | | | | | C. anestesia _____ | | | | |
| ESPECIE | | | | | INTERVENCIÓN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RAZA | | | | | PREMEDICACIÓN | | | | | | | | | | HORA: _____ | | | | | | | | | |
| SEXO | | EDAD | | | PESO | | | SEDACIÓN Lig. <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Prof. <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DECUBITO L <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> | | | | | INDUCCIÓN | | | | | | | | | | HORA: _____ | | | | | | | | | |
| ASA I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> | | | | | MANTENIMIENTO | | | | | | | | | | HORA: _____ | | | | | | | | | |
| ANALÍTICA <input type="checkbox"/> Rx. <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> | | | | | FLUIDOTERAPIA RL <input type="checkbox"/> SS <input type="checkbox"/> DEXTR. <input type="checkbox"/> GLS <input type="checkbox"/> | | | | | OXÍGENO Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | |
| CIRCUITO Circular <input type="checkbox"/> T de Ayre <input type="checkbox"/> otro <input type="checkbox"/> | | | | | Sonda nº _____ | | | | | SpO ₂ : lengua <input type="checkbox"/> vulva <input type="checkbox"/> prepucio <input type="checkbox"/> oreja <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | |
| VPPI Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> | | | | | Sensor adult. <input type="checkbox"/> pediát. <input type="checkbox"/> | | | | | AS/3 <input type="checkbox"/> RGB <input type="checkbox"/> | | | | | manguito: nº _____ localiz. EA <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> cola <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | |
| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | | | | |
| FC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tª | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM N/I | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| PS N/I | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| PD N/I | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| SpO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EtCO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EtO ₂ /FIO ₂ | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| % Ag. E/I | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| VT I/E | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| VM I/E | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | | | | |
| O ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PEEP | PPICO | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | | | |
| | PPLAT | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | | | |
| I:E | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V0.5/COMP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PMAP | S | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | | | |
| | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| POCP/GC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FMCS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DESTETE / | | FIN ADM. ANEST. | | | | | T. EXTUB. | | | | | T. ESTERNAL | | | | | T. PIE | | | | | | | |
| APNEA S <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> | | | | | VÓMITO S <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> | | | | | EXCITACIÓN <input type="checkbox"/> DOLOR <input type="checkbox"/> AULLIDOS <input type="checkbox"/> | | | | | MUERTE S <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> EUT <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | |
| RECUP. Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | POSTOP. | | | | | | | | | | | | | | |
| Observaciones _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos recogidos se ha realizado en dos partes: un estudio comparativo de los seis lotes experimentales y otro de los dos clínicos. En el estudio experimental se han realizado comparaciones parciales entre anestésicos y entre analgésicos. En el estudio clínico se realizaron un estudio global y, siguiendo la clasificación que realizamos de cada lote, por un lado la comparación de los riesgos anestésicos (BR-AR) y por otro, los tipos de cirugía (TN-TB), al mismo tiempo se han hecho comparaciones entre los anestésicos dentro de cada uno de estos grupos. También se han estudiado las diferencias o similitudes entre los lotes clínicos y sus homólogos experimentales.

Los resultados han sido analizados con el programa informático Statistica® for Windows® versión 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). En primer lugar hemos hecho una descripción de los datos recogidos, en segundo, se procedió al cálculo de la media y del error estándar de los valores registrados de las variables estudiadas cada 5 minutos, y el de la media de los valores postinducción (A).

Los parámetros aplicados han sido el análisis de varianza y la prueba de comprobación múltiple de medias de Tukey.

En esos capítulos se establecieron tres estudios comparativos: entre los registros basales (B), postsedación (S) y anestésicos (A). Además, y aparte de ese estudio global durante la anestesia, se han comparado los valores registrados cada cinco minutos durante las primeras dos horas de anestesia. Las diferencias en FC, PAM, PS, PD, FR, SpO₂, EtCO₂, TR y EtAge fueron evidenciadas empleando un análisis de varianza (ANOVA) y un test de comparación de medias para grupos no balanceados (Tukey HSD for unequal N – Spjotvoll/Stoline test). Los valores basales y postsedación de las variables FC, PAM, PS, PD FR y TR de cada protocolo fueron comparados entre sí con el mismo procedimiento. Otro ANOVA fue realizado para comparar las variables TE, TDE, TP y TTR.

Los límites de confianza considerados han sido:

Análisis de Varianza.

- - $p < 0,05$. Diferencias significativas.
- - $p > 0,05$. Diferencias no significativas.

Prueba T de Tukey.

- Se considera que si $p < 0,05$ las diferencias son significativas.

Así mismo, se realizó un estudio de correlación entre las presiones arteriales media invasiva y no invasiva durante el mantenimiento anestésico en los estudios experimental y clínico.

RESULTADOS

Resultados

A continuación se relacionan los datos obtenidos durante la fase experimental en los diferentes tipos de protocolos, recogidos en tablas y gráficas. Se expresan la media y la desviación estándar para todas las variables estudiadas.

Las claves utilizadas son:

- **FC:** Frecuencia cardíaca (latidos/minuto).
- **FR:** Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto).
- **TA:** Temperatura (°C).
- **PAM:** Presión arterial media no invasiva (mmHg).
- **PAS:** Presión arterial sistólica no invasiva (mmHg).
- **PAD:** Presión arterial diastólica no invasiva (mmHg):
- **PAMI:** Presión arterial media invasiva (mmHg).
- **PSI:** Presión arterial sistólica invasiva (mmHg).
- **PDI:** Presión arterial diastólica invasiva (mmHg).
- **EtCO₂:** fracción final espirada de CO₂ (%).

- **FiO₂**: Fracción inspirada de O₂ (%).
- **EtO₂**: Fracción espirada de O₂ (%).
- **VO₂**: Consumo de oxígeno (FiO₂-EtO₂) (%).
- **FiSev**: % inspirado de sevoflurano.
- **EtSev**: % espirado de sevoflurano.
- **FiIso**: % inspirado de isoflurano.
- **EtIso**: % espirado de isoflurano.
- **VTE**: Volumen tidal espirado (ml/kg).
- **VTI**: Volumen tidal inspirado (ml/kg).
- **VME**: Volumen minuto espirado (l/kg/min).
- **VMI**: Volumen minuto inspirado (l/kg/min).
- **TE**: Tiempo de extubación (min).
- **TDE**: Tiempo de decúbito esternal (min).
- **TP**: Tiempo en pie (min).
- **TTR**: Tiempo total de recuperación (min).

ESTUDIO EXPERIMENTAL

Estudio experimental sevoflurano

Tabla 19: Grupo RSE. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 92±21 | 91±16 | - | 114±17 | - | 69±14 | - | - | 38,5±0,5 |
| S | 50±16 | 100±12 | - | 111±9 | - | 92±9 | - | - | 38,5±0,7 |
| 5 | 73±17 | 86±12 | - | 115±13 | - | 67±12 | - | 4±2 | 37,7±0,5 |
| 10 | 73±20 | 82±12 | 73±20 | 112±13 | 111±29 | 63±12 | 58±19 | 7±2 | 37,7±0,5 |
| 15 | 81±24 | 80±14 | 79±14 | 111±16 | 111±23 | 58±14 | 65±18 | 7±2 | 37,5±0,5 |
| 20 | 78±21 | 78±14 | 84±11 | 108±16 | 118±23 | 57±15 | 69±10 | 7±2 | 37,3±0,6 |
| 25 | 76±19 | 81±12 | 79±6 | 111±14 | 110±17 | 60±14 | 65±6 | 7±2 | 37,2±0,6 |
| 30 | 78±19 | 76±10 | 84±17 | 105±8 | 113±28 | 57±10 | 67±16 | 7±3 | 37,1±0,6 |
| 35 | 78±20 | 74±11 | 79±19 | 104±10 | 110±32 | 54±12 | 66±17 | 7±3 | 37,0±0,6 |
| 40 | 79±21 | 77±12 | 76±12 | 106±16 | 109±28 | 56±11 | 71±30 | 7±3 | 37,0±0,6 |
| 45 | 83±21 | 78±9 | 76±10 | 106±9 | 105±13 | 56±10 | 62±12 | 6±2 | 37,0±0,6 |
| 50 | 88±22 | 79±10 | 77±12 | 106±13 | 107±19 | 57±11 | 63±12 | 6±3 | 36,9±0,6 |
| 55 | 87±23 | 75±9 | 73±11 | 103±11 | 103±16 | 53±9 | 60±12 | 6±2 | 36,9±0,5 |
| 60 | 85±23 | 75±8 | 73±11 | 105±10 | 102±15 | 53±8 | 62±12 | 6±3 | 36,9±0,5 |
| 65 | 83±22 | 72±8 | 73±9 | 101±12 | 103±13 | 51±10 | 58±10 | 6±3 | 36,9±0,5 |
| 70 | 84±23 | 73±7 | 72±9 | 103±10 | 102±13 | 51±7 | 58±9 | 6±3 | 37,0±0,5 |
| 75 | 87±19 | 76±8 | 71±10 | 105±9 | 102±13 | 53±9 | 58±11 | 6±3 | 36,9±0,6 |
| 80 | 89±21 | 75±9 | 73±11 | 104±9 | 103±15 | 52±11 | 59±11 | 6±3 | 37,0±0,6 |
| 85 | 90±22 | 74±9 | 72±12 | 103±11 | 102±16 | 52±9 | 57±11 | 6±3 | 37,0±0,6 |
| 90 | 89±22 | 76±8 | 72±10 | 105±9 | 102±14 | 54±10 | 59±10 | 6±3 | 37,0±0,7 |
| 95 | 89±20 | 74±8 | 71±11 | 104±9 | 99±16 | 52±10 | 57±11 | 6±3 | 37,1±0,7 |
| 100 | 86±20 | 74±10 | 72±10 | 104±11 | 101±16 | 52±13 | 58±10 | 6±3 | 37,1±0,8 |
| 105 | 89±21 | 74±8 | 73±11 | 104±9 | 102±16 | 52±11 | 58±10 | 5±3 | 37,2±0,9 |
| 110 | 92±22 | 72±9 | 72±16 | 102±10 | 102±21 | 51±12 | 58±15 | 5±3 | 37,2±0,9 |
| 115 | 90±20 | 70±8 | 70±13 | 100±8 | 99±19 | 48±10 | 57±13 | 5±2 | 37,1±0,8 |
| 120 | 88±19 | 69±8 | 69±13 | 100±7 | 100±18 | 46±9 | 56±13 | 5±2 | 37,2±0,9 |

Tabla 20: Grupo RSE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 27±14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 18±4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 13±4 | 99±1 | 43±7 | 93±5 | 87±4 | 2,6±0,8 | 1,9±0,5 | 16±8 | 14±8 | 1,7±0,1 | 0,2±0,1 |
| 10 | 13±3 | 99±1 | 44±10 | 94±5 | 89±4 | 2,5±0,6 | 1,9±0,4 | 16±8 | 14±8 | 1,4±0,0 | 0,2±0,1 |
| 15 | 15±2 | 99±0 | 40±7 | 93±5 | 88±4 | 2,4±0,9 | 2,0±0,6 | 18±5 | 14±2 | 3,3±0,0 | 0,3±0,1 |
| 20 | 15±1 | 99±1 | 38±5 | 93±5 | 89±4 | 2,3±0,3 | 2,0±0,3 | 18±6 | 14±1 | 3,0±0,0 | 0,3±0,1 |
| 25 | 15±1 | 98±1 | 39±5 | 94±4 | 89±4 | 2,2±0,4 | 1,9±0,2 | 16±4 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,2±0,1 |
| 30 | 15±2 | 99±1 | 38±4 | 94±4 | 90±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 18±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 35 | 15±1 | 99±2 | 38±4 | 94±4 | 90±3 | 2,2±0,4 | 2,0±0,3 | 17±5 | 14±2 | 2,8±0,0 | 0,2±0,1 |
| 40 | 15±1 | 99±1 | 39±5 | 94±4 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,0±0,4 | 16±4 | 13±1 | 2,7±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 15±1 | 98±1 | 39±4 | 94±4 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,0±0,4 | 16±4 | 13±0 | 2,8±0,0 | 0,2±0,0 |
| 50 | 15±2 | 99±1 | 39±4 | 94±3 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,0±0,4 | 17±4 | 13±0 | 2,8±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 15±2 | 99±1 | 39±5 | 95±3 | 90±3 | 2,3±0,6 | 2,1±0,4 | 16±4 | 13±0 | 2,8±0,0 | 0,2±0,0 |
| 60 | 16±3 | 99±1 | 39±5 | 94±3 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 15±4 | 13±1 | 2,8±0,0 | 0,2±0,0 |
| 65 | 16±4 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 90±3 | 2,4±0,5 | 2,1±0,4 | 18±7 | 13±1 | 2,8±0,0 | 0,2±0,0 |
| 70 | 15±2 | 99±1 | 39±5 | 95±3 | 90±2 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,8±0,0 | 0,3±0,1 |
| 75 | 15±2 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,8±0,0 | 0,2±0,1 |
| 80 | 15±2 | 98±1 | 40±4 | 95±3 | 90±3 | 2,3±0,4 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 85 | 15±2 | 98±1 | 40±4 | 95±3 | 90±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 3,0±0,0 | 0,3±0,1 |
| 90 | 15±2 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 91±2 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 95 | 15±2 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 91±2 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 18±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 100 | 15±2 | 99±0 | 40±4 | 94±6 | 89±6 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 105 | 15±2 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 91±3 | 2,3±0,5 | 2,2±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 110 | 15±2 | 99±1 | 41±3 | 95±3 | 90±3 | 2,4±0,6 | 2,2±0,4 | 17±5 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 115 | 15±2 | 99±1 | 41±3 | 95±3 | 91±3 | 2,4±0,6 | 2,2±0,4 | 18±6 | 13±1 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |
| 120 | 15±2 | 99±1 | 41±3 | 95±3 | 91±3 | 2,3±0,6 | 2,2±0,5 | 18±6 | 13±0 | 2,9±0,0 | 0,3±0,1 |

Tabla 21: Grupo RSE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 84±6 | - |
| 10 | 12±2 | 11±1 | 2±1 | 2,2±0,6 | 81±6 | 22±3 |
| 15 | 11±2 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,3 | 79±6 | 21±4 |
| 20 | 11±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±8 | 21±3 |
| 25 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,1±0,1 | 78±8 | 21±3 |
| 30 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 77±6 | 21±3 |
| 35 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 78±6 | 21±2 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,1 | 78±5 | 21±2 |
| 45 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±8 | 20±2 |
| 50 | 10±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±6 | 20±2 |
| 55 | 10±1 | 10±1 | 2±0 | 2,1±0,1 | 80±5 | 21±2 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±7 | 20±2 |
| 65 | 10±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 77±6 | 21±2 |
| 70 | 10±2 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 79±5 | 20±2 |
| 75 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,1 | 79±6 | 20±2 |
| 80 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,1 | 79±6 | 21±2 |
| 85 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,1 | 78±6 | 20±2 |
| 90 | 10±2 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±5 | 20±2 |
| 95 | 11±2 | 11±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 81±5 | 20±2 |
| 100 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,0±0,2 | 80±5 | 20±2 |
| 105 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,1 | 78±7 | 20±2 |
| 110 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±6 | 20±2 |
| 115 | 11±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 80±5 | 20±2 |
| 120 | 11±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±6 | 20±2 |

Tabla 22: Grupo FSE. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 96±20 | - | - | - | - | - | - | - | 38,8±0,3 |
| S | 50±7 | - | - | - | - | - | - | - | 38,9±0,4 |
| 5 | 82±15 | 91±15 | - | 114±17 | - | 73±17 | - | 5±2 | 37,8±0,7 |
| 10 | 93±27 | 78±13 | 74±19 | 106±14 | 105±30 | 60±13 | 59±14 | 5±2 | 37,7±0,7 |
| 15 | 92±23 | 75±12 | 77±14 | 103±15 | 99±32 | 56±12 | 62±14 | 6±2 | 37,5±0,6 |
| 20 | 91±22 | 78±14 | 74±9 | 107±16 | 100±20 | 57±13 | 62±9 | 6±2 | 37,3±0,6 |
| 25 | 82±22 | 78±13 | 75±8 | 107±15 | 108±12 | 59±13 | 61±8 | 6±2 | 37,1±0,7 |
| 30 | 81±20 | 77±14 | 73±8 | 105±16 | 104±11 | 58±12 | 60±8 | 6±2 | 37,1±0,7 |
| 35 | 79±22 | 74±13 | 73±7 | 102±16 | 104±12 | 55±12 | 59±7 | 6±2 | 37,0±0,6 |
| 40 | 79±20 | 71±9 | 72±8 | 100±12 | 102±14 | 52±10 | 58±7 | 6±2 | 37,0±0,7 |
| 45 | 80±18 | 70±11 | 72±9 | 100±12 | 104±16 | 52±10 | 58±9 | 6±2 | 36,9±0,7 |
| 50 | 81±15 | 72±10 | 74±10 | 100±12 | 104±16 | 51±10 | 60±9 | 6±2 | 36,9±0,7 |
| 55 | 79±14 | 71±9 | 72±9 | 99±11 | 104±14 | 51±10 | 58±8 | 6±2 | 36,8±0,8 |
| 60 | 77±13 | 70±8 | 71±8 | 99±10 | 103±15 | 50±9 | 58±7 | 6±2 | 36,7±0,8 |
| 65 | 76±12 | 70±8 | 71±8 | 98±12 | 102±15 | 51±8 | 57±8 | 6±2 | 36,7±0,8 |
| 70 | 76±14 | 68±8 | 69±8 | 96±11 | 100±14 | 49±9 | 55±7 | 6±2 | 36,6±0,8 |
| 75 | 77±15 | 69±9 | 71±8 | 97±12 | 103±12 | 49±9 | 57±7 | 6±2 | 36,6±0,9 |
| 80 | 79±15 | 70±10 | 71±11 | 96±12 | 102±15 | 50±10 | 58±10 | 6±2 | 36,5±1,0 |
| 85 | 79±14 | 69±9 | 70±10 | 97±10 | 101±15 | 48±11 | 56±10 | 5±2 | 36,5±1,0 |
| 90 | 77±16 | 67±10 | 69±9 | 96±10 | 100±15 | 47±11 | 55±9 | 5±2 | 36,4±1,0 |
| 95 | 77±18 | 66±9 | 67±9 | 96±11 | 98±15 | 47±10 | 53±8 | 5±2 | 36,4±1,0 |
| 100 | 77±18 | 67±7 | 69±8 | 97±10 | 101±13 | 48±7 | 55±8 | 5±2 | 36,4±1,0 |
| 105 | 79±18 | 67±8 | 68±39 | 96±8 | 99±15 | 47±9 | 53±8 | 5±2 | 36,3±1,0 |
| 110 | 79±18 | 67±8 | 66±9 | 94±9 | 96±16 | 46±9 | 52±9 | 5±2 | 36,3±1,1 |
| 115 | 78±19 | 65±8 | 65±9 | 94±9 | 95±16 | 46±7 | 51±9 | 5±2 | 36,2±1,1 |
| 120 | 79±17 | 65±7 | 64±9 | 93±8 | 93±16 | 45±8 | 51±9 | 5±2 | 36,3±1,2 |

Tabla 23: Grupo FSE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 35±15 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 22±5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 13±7 | 99±0 | 53±6 | 90±9 | 78±12 | 2,5±0,9 | 1,7±0,6 | 12±8 | 14±7 | 0,1±0,0 | 0,1±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±1 | 49±6 | 92±6 | 84±7 | 2,5±0,8 | 1,9±0,6 | 15±8 | 15±6 | 0,2±0,1 | 0,2±0,2 |
| 15 | 16±2 | 98±1 | 42±4 | 92±6 | 86±6 | 2,2±0,7 | 2,1±0,5 | 14±3 | 15±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 20 | 15±2 | 98±1 | 42±5 | 92±5 | 87±5 | 2,3±0,5 | 2,0±0,3 | 16±3 | 16±3 | 0,3±0,0 | 0,2±0,1 |
| 25 | 16±2 | 98±1 | 41±6 | 93±5 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,3 | 15±3 | 15±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±2 | 98±1 | 40±4 | 93±5 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 15±4 | 15±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±2 | 98±1 | 40±5 | 93±4 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,2 | 16±3 | 15±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 16±2 | 98±2 | 42±3 | 93±4 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,2 | 15±2 | 15±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 16±2 | 98±1 | 41±3 | 93±4 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,2 | 16±2 | 16±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 16±2 | 98±1 | 42±4 | 93±4 | 88±4 | 2,1±0,3 | 1,9±0,2 | 15±2 | 15±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 16±2 | 98±1 | 41±2 | 93±4 | 88±4 | 2,1±0,3 | 1,9±0,2 | 16±3 | 16±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 16±2 | 99±1 | 40±3 | 93±4 | 88±4 | 2,1±0,3 | 1,9±0,2 | 16±2 | 16±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 93±4 | 88±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,2 | 16±2 | 16±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 93±4 | 88±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,2 | 16±2 | 16±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 16±2 | 99±1 | 40±3 | 94±4 | 89±4 | 2,0±0,3 | 1,9±0,2 | 16±2 | 16±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 16±2 | 98±1 | 40±3 | 94±4 | 89±4 | 2,0±0,3 | 1,9±0,2 | 16±2 | 16±2 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 16±2 | 98±1 | 40±3 | 94±4 | 89±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±2 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 100 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,0±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,1±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,1±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 115 | 16±2 | 98±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,1±0,4 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±2 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 120 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 94±4 | 89±3 | 2,1±0,3 | 1,9±0,3 | 16±2 | 16±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 24: Grupo FSE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 86±1 | - |
| 10 | - | - | - | - | 83±1 | - |
| 15 | 10±4 | 10±5 | 1±1 | 2,1±0,7 | 82±3 | 22±5 |
| 20 | 10±1 | 9±1 | 1±1 | 2,1±0,5 | 78±2 | 23±1 |
| 25 | 10±2 | 10±2 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±2 | 22±2 |
| 30 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 78±3 | 22±1 |
| 35 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 22±1 |
| 40 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 81±2 | 22±1 |
| 45 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 22±1 |
| 50 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 79±2 | 21±1 |
| 55 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 80±2 | 21±1 |
| 60 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 22±1 |
| 65 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 80±2 | 22±1 |
| 70 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 21±1 |
| 75 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 80±2 | 21±1 |
| 80 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 21±1 |
| 85 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 80±2 | 21±1 |
| 90 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 79±2 | 21±1 |
| 95 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 80±2 | 21±1 |
| 100 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 81±2 | 21±1 |
| 105 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 81±2 | 21±1 |
| 110 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,0 | 79±2 | 21±1 |
| 115 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,1 | 80±2 | 21±1 |
| 120 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,1±0,0 | 80±2 | 21±1 |

Tabla 25: Grupo PSE. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|--------|
| B | 110±11 | 105±12 | - | 117±14 | - | 81±12 | - | - | 39±0,4 |
| S | 54±14 | 99±6 | - | 121±10 | - | 79±13 | - | - | 39±0,5 |
| 5 | 85±16 | 88±17 | 82±9 | 117±17 | 123±13 | 70±16 | 81±28 | 5±3 | 38±0,3 |
| 10 | 91±15 | 81±18 | 83±20 | 112±17 | 112±24 | 60±19 | 69±19 | 5±2 | 38±0,2 |
| 15 | 98±10 | 77±15 | 82±16 | 109±17 | 111±14 | 57±17 | 69±16 | 5±2 | 38±0,3 |
| 20 | 97±11 | 82±14 | 83±14 | 112±15 | 109±9 | 62±16 | 71±15 | 5±2 | 38±0,3 |
| 25 | 95±16 | 83±12 | 83±15 | 113±14 | 109±14 | 60±13 | 70±15 | 5±2 | 38±0,4 |
| 30 | 93±13 | 80±9 | 83±11 | 110±12 | 108±12 | 59±11 | 69±9 | 4±2 | 37±0,4 |
| 35 | 91±14 | 78±8 | 82±12 | 110±10 | 111±13 | 58±10 | 70±12 | 4±2 | 37±0,4 |
| 40 | 90±10 | 78±9 | 78±12 | 107±10 | 108±13 | 57±8 | 66±11 | 5±2 | 37±0,4 |
| 45 | 92±11 | 76±8 | 79±13 | 105±12 | 108±14 | 56±9 | 67±12 | 4±2 | 37±0,4 |
| 50 | 92±11 | 76±7 | 78±12 | 106±11 | 106±13 | 55±9 | 65±11 | 4±2 | 37±0,4 |
| 55 | 93±11 | 75±8 | 77±12 | 104±10 | 106±13 | 53±9 | 64±12 | 4±2 | 37±0,4 |
| 60 | 91±12 | 76±10 | 77±12 | 105±10 | 106±13 | 53±9 | 64±12 | 4±3 | 37±0,4 |
| 65 | 93±11 | 74±8 | 76±11 | 104±10 | 104±12 | 51±9 | 63±11 | 4±2 | 37±0,4 |
| 70 | 95±10 | 71±8 | 73±11 | 101±11 | 101±16 | 50±9 | 60±10 | 4±3 | 37±0,4 |
| 75 | 95±11 | 71±9 | 73±12 | 102±13 | 100±16 | 51±10 | 61±12 | 4±3 | 37±0,4 |
| 80 | 95±12 | 70±8 | 72±11 | 100±12 | 99±13 | 48±9 | 59±11 | 4±3 | 37±0,4 |
| 85 | 96±14 | 71±7 | 72±10 | 101±11 | 100±12 | 49±9 | 60±10 | 4±3 | 37±0,4 |
| 90 | 96±13 | 71±9 | 74±11 | 101±12 | 101±12 | 49±9 | 61±11 | 4±3 | 37±0,4 |
| 95 | 97±13 | 69±7 | 69±11 | 99±10 | 96±12 | 47±8 | 57±11 | 4±3 | 37±0,4 |
| 100 | 97±12 | 70±9 | 71±12 | 100±12 | 96±12 | 48±10 | 57±11 | 4±3 | 37±0,5 |
| 105 | 98±11 | 71±13 | 73±10 | 100±17 | 99±11 | 48±11 | 60±11 | 4±3 | 37±0,4 |
| 110 | 94±11 | 69±8 | 70±11 | 100±12 | 96±15 | 47±9 | 57±11 | 4±3 | 37±0,5 |
| 115 | 94±11 | 66±7 | 66±11 | 97±9 | 93±15 | 46±11 | 55±11 | 4±3 | 37±0,5 |
| 120 | 96±10 | 65±9 | 67±9 | 95±9 | 93±14 | 45±10 | 54±9 | 4±3 | 37±0,5 |

Tabla 26: Grupo PSE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|-------|---------|---------|
| B | 27±6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 20±7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 9±3 | 98±2 | 48±4 | 95±5 | 88±4 | 2,9±1,2 | 2,0±0,7 | 17±8 | 20±10 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 11±5 | 98±2 | 49±6 | 95±4 | 89±5 | 2,8±0,7 | 2,1±0,4 | 14±6 | 19±10 | 0,1±0,0 | 0,1±0,1 |
| 15 | 15±2 | 98±2 | 44±6 | 96±3 | 90±3 | 3,0±0,4 | 2,5±0,3 | 15±3 | 15±13 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 15±2 | 98±1 | 40±5 | 96±3 | 90±3 | 3,0±0,4 | 2,6±0,4 | 15±3 | 15±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 25 | 15±2 | 98±3 | 39±4 | 96±3 | 91±2 | 2,9±0,4 | 2,6±0,4 | 16±3 | 15±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 30 | 15±2 | 99±0 | 39±3 | 96±2 | 91±2 | 2,9±0,4 | 2,6±0,4 | 15±3 | 15±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 35 | 15±2 | 99±1 | 38±3 | 97±2 | 92±2 | 2,7±0,3 | 2,6±0,4 | 15±3 | 15±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 40 | 15±2 | 99±1 | 38±3 | 97±2 | 92±1 | 2,7±0,4 | 2,5±0,3 | 14±2 | 15±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 16±2 | 98±1 | 39±3 | 97±1 | 92±1 | 2,7±0,3 | 2,5±0,3 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 50 | 16±2 | 99±1 | 39±3 | 97±1 | 92±1 | 2,8±0,3 | 2,6±0,3 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 16±2 | 99±1 | 40±3 | 97±21 | 92±2 | 2,8±0,3 | 2,5±0,3 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 60 | 16±2 | 99±0 | 40±3 | 97±2 | 92±2 | 2,7±0,3 | 2,5±0,3 | 15±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 65 | 16±2 | 99±1 | 40±4 | 97±2 | 93±2 | 2,7±0,2 | 2,5±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 70 | 15±2 | 99±1 | 40±3 | 97±2 | 92±3 | 2,8±0,2 | 2,5±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 75 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 97±2 | 92±2 | 2,8±0,2 | 2,6±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 80 | 16±2 | 99±0 | 41±3 | 97±2 | 92±2 | 2,8±0,3 | 2,6±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 85 | 16±2 | 99±0 | 41±3 | 97±2 | 92±2 | 2,9±0,4 | 2,6±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 90 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 97±2 | 92±2 | 2,8±0,3 | 2,6±0,2 | 14±2 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 95 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,3 | 2,6±0,3 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 100 | 16±2 | 99±1 | 41±4 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,4 | 2,6±0,3 | 14±3 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 105 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,3 | 2,7±0,4 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 110 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,4 | 2,7±0,3 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 115 | 16±2 | 99±1 | 42±3 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,4 | 2,7±0,4 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 120 | 16±2 | 99±1 | 43±3 | 97±1 | 92±1 | 2,9±0,3 | 2,7±0,3 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

Tabla 27: Grupo PSE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|-----|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 76±12 | - |
| 10 | - | - | - | - | 82±7 | - |
| 15 | 10±1 | 9±2 | 2±1 | 2,1±2,8 | 76±11 | 23±3 |
| 20 | 11±3 | 10±5 | 2±1 | 2,3±2,6 | 74±8 | 22±3 |
| 25 | 10±2 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,3 | 73±5 | 22±5 |
| 30 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 75±6 | 22±5 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,3±0,3 | 76±6 | 21±5 |
| 40 | 11±1 | 10±2 | 1±1 | 2,3±0,3 | 75±4 | 21±5 |
| 45 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,3±0,2 | 76±4 | 21±3 |
| 50 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,3±0,2 | 78±4 | 21±3 |
| 55 | 10±1 | 10±1 | 2±0 | 2,3±0,2 | 76±5 | 22±4 |
| 60 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,3±0,2 | 76±7 | 22±4 |
| 65 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,3±0,3 | 75±7 | 22±6 |
| 70 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,3±0,3 | 77±7 | 21±5 |
| 75 | 11±1 | 10±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 76±6 | 20±4 |
| 80 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,3±0,2 | 77±6 | 20±3 |
| 85 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,3±0,2 | 77±5 | 19±3 |
| 90 | 11±1 | 10±1 | 1±1 | 2,2±0,2 | 79±6 | 20±3 |
| 95 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,2±0,3 | 78±6 | 21±5 |
| 100 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,2±0,3 | 77±6 | 20±3 |
| 105 | 11±1 | 10±1 | 1±0 | 2,2±0,3 | 77±5 | 20±3 |
| 110 | 11±1 | 11±1 | 1±1 | 2,3±0,2 | 78±5 | 19±3 |
| 115 | 11±1 | 10±1 | 2±0 | 2,3±0,2 | 77±5 | 20±3 |
| 120 | 11±1 | 10±1 | 1±1 | 2,3±0,2 | 77±5 | 20±3 |

Tabla 28: Tiempos de recuperación del estudio de sevoflurano

| | <i>Destete</i> | <i>TE</i> | <i>TDE</i> | <i>TP</i> | <i>TTR</i> |
|------------|----------------|-----------|------------|-----------|------------|
| PSE | 5±4 | 10±1 | 7±1 | 2±1 | 18±2 |
| FSE | 4±2 | 12±1 | 6±1 | 3±1 | 21±2 |
| RSE | 5±3 | 7±1 | 4±1 | 4±1 | 13±2 |

Estudio experimental isoflurano

Tabla 29: Grupo RIE. Variables hemodinámicas

| | F | P | P | P | P | P | P | P | TA |
|-----|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 98±9 | 94±9 | - | 110±13 | - | 78±13 | - | - | 38,5±0,3 |
| S | 50±15 | 88±12 | - | 97±15 | - | 74±10 | - | - | 38,6±0,4 |
| 5 | 82±15 | 82±14 | 60±0 | 110±13 | 77±0 | 64±13 | 50±0 | 6±2 | 37,6±0,5 |
| 10 | 88±13 | 71±14 | 68±11 | 101±16 | 91±12 | 50±13 | 53±12 | 6±3 | 37,6±0,5 |
| 15 | 89±12 | 68±13 | 64±8 | 100±14 | 88±12 | 48±13 | 51±8 | 6±3 | 37,4±0,5 |
| 20 | 87±16 | 69±10 | 72±11 | 103±14 | 89±12 | 47±10 | 59±12 | 6±3 | 37,2±0,5 |
| 25 | 79±10 | 70±13 | 72±13 | 102±15 | 98±15 | 48±11 | 60±12 | 6±3 | 37,2±0,5 |
| 30 | 75±9 | 69±11 | 71±12 | 103±14 | 101±14 | 48±11 | 58±11 | 6±3 | 37,2±0,6 |
| 35 | 72±7 | 69±12 | 69±12 | 103±14 | 98±13 | 47±11 | 55±11 | 7±3 | 37,1±0,6 |
| 40 | 72±7 | 68±12 | 68±11 | 100±13 | 98±13 | 48±11 | 54±10 | 7±2 | 37,0±0,6 |
| 45 | 74±8 | 67±12 | 68±11 | 99±14 | 97±13 | 46±11 | 54±10 | 7±3 | 37,0±0,6 |
| 50 | 75±9 | 68±11 | 68±11 | 100±13 | 96±14 | 47±11 | 55±10 | 7±3 | 37,0±0,6 |
| 55 | 75±9 | 68±11 | 67±11 | 99±13 | 95±15 | 47±11 | 54±10 | 7±3 | 36,9±0,6 |
| 60 | 74±8 | 68±11 | 66±10 | 99±13 | 95±14 | 46±11 | 53±10 | 7±2 | 36,9±0,6 |
| 65 | 74±7 | 68±10 | 66±9 | 95±16 | 95±13 | 46±10 | 52±9 | 7±2 | 36,9±0,7 |
| 70 | 72±7 | 69±10 | 65±8 | 100±12 | 95±12 | 46±9 | 52±8 | 6±2 | 36,8±0,7 |
| 75 | 74±8 | 68±10 | 66±9 | 100±12 | 93±13 | 46±9 | 55±8 | 7±2 | 36,8±0,7 |
| 80 | 74±7 | 69±10 | 65±8 | 100±12 | 95±12 | 46±9 | 52±8 | 7±2 | 36,8±0,7 |
| 85 | 75±7 | 65±10 | 64±8 | 98±13 | 95±12 | 46±10 | 50±7 | 7±2 | 36,7±0,7 |
| 90 | 75±7 | 65±10 | 63±7 | 98±12 | 94±11 | 43±8 | 50±6 | 7±2 | 36,7±0,7 |
| 95 | 74±7 | 64±9 | 61±7 | 98±12 | 91±10 | 42±8 | 48±6 | 7±3 | 36,7±0,8 |
| 100 | 73±7 | 64±8 | 61±7 | 96±10 | 92±10 | 42±8 | 48±7 | 7±3 | 36,7±0,8 |
| 105 | 76±8 | 63±6 | 62±7 | 96±10 | 93±11 | 41±8 | 49±6 | 7±3 | 36,6±0,8 |
| 110 | 76±6 | 63±8 | 61±7 | 94±15 | 92±11 | 40±8 | 49±7 | 7±3 | 36,6±0,8 |
| 115 | 77±7 | 64±8 | 60±8 | 96±12 | 91±11 | 41±8 | 48±6 | 7±3 | 36,6±0,8 |
| 120 | 76±5 | 69±14 | 61±9 | 98±13 | 92±12 | 47±16 | 48±9 | 7±2 | 36,6±0,8 |

Tabla 30: Grupo RIE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | EtIso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 22±5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 16±5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 8±12 | 99±1 | 58±8 | 95±7 | 84±13 | 2,0±0,9 | 1,4±0,4 | 13±6 | 13±6 | 0,1±0,0 | 0,1±0,0 |
| 10 | 12±4 | 99±1 | 62±9 | 96±8 | 89±4 | 2,2±0,7 | 1,4±0,6 | 9±6 | 14±7 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 15 | 17±4 | 99±1 | 51±9 | 97±3 | 91±3 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 15±3 | 15±2 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 20 | 18±3 | 98±1 | 42±3 | 97±4 | 91±5 | 1,6±0,4 | 1,3±0,2 | 15±2 | 14±2 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 25 | 17±2 | 99±1 | 42±5 | 97±3 | 91±3 | 1,6±0,5 | 1,3±0,3 | 13±2 | 14±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 30 | 17±3 | 99±1 | 40±3 | 97±3 | 91±3 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 13±1 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 35 | 17±2 | 99±2 | 40±3 | 97±3 | 92±3 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 14±1 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 40 | 17±2 | 99±1 | 40±2 | 98±2 | 92±2 | 1,4±0,4 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 17±2 | 99±1 | 40±3 | 97±3 | 93±2 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 13±1 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 50 | 17±2 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 17±3 | 99±1 | 41±2 | 98±2 | 93±1 | 1,4±0,2 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 60 | 17±2 | 99±1 | 41±2 | 98±1 | 93±1 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 65 | 17±2 | 99±1 | 41±3 | 98±1 | 93±1 | 1,3±0,2 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 70 | 17±2 | 99±1 | 41±2 | 98±1 | 93±1 | 1,3±0,2 | 1,1±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 75 | 17±2 | 100±1 | 42±3 | 99±1 | 93±1 | 1,3±0,2 | 1,1±0,2 | 13±2 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 80 | 17±2 | 99±1 | 42±2 | 98±2 | 93±2 | 1,3±0,2 | 1,2±0,1 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 85 | 17±2 | 100±1 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,1±0,1 | 13±2 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 90 | 17±2 | 99±1 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,3±0,2 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 95 | 17±2 | 99±0 | 42±2 | 98±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,3±0,3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 100 | 17±2 | 99±0 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 105 | 17±2 | 99±1 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,2±0,3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 110 | 17±2 | 99±0 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 115 | 17±2 | 99±1 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 120 | 18±2 | 99±1 | 42±2 | 99±2 | 93±2 | 1,4±0,3 | 1,2±0,3 | 12±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

Tabla 31: Grupo RIE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 83±11 | - |
| 10 | 8±2 | 8±2 | 2±1 | 2,0±0,7 | 78±8 | 21±0 |
| 15 | 10±4 | 10±4 | 2±1 | 2,0±0,1 | 77±6 | 22±5 |
| 20 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 77±8 | 23±5 |
| 25 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 75±8 | 22±6 |
| 30 | 10±1 | 10±1 | 1±3 | 2,0±0,1 | 76±8 | 21±5 |
| 35 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 77±6 | 21±4 |
| 40 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 80±8 | 20±4 |
| 45 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 79±9 | 21±5 |
| 50 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 80±7 | 20±4 |
| 55 | 11±1 | 10±1 | 2±0 | 2,0±0,1 | 78±6 | 20±4 |
| 60 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,0 | 78±7 | 20±4 |
| 65 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 1,9±0,0 | 78±6 | 20±4 |
| 70 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,3 | 80±8 | 20±4 |
| 75 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 80±9 | 20±4 |
| 80 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,0 | 79±8 | 19±4 |
| 85 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 79±7 | 20±4 |
| 90 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 79±4 | 20±4 |
| 95 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 79±8 | 19±4 |
| 100 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 78±7 | 20±4 |
| 105 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 78±7 | 19±4 |
| 110 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 78±7 | 19±4 |
| 115 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 79±7 | 19±4 |
| 120 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,0 | 78±7 | 19±4 |

Tabla 32: Grupo FIE. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 95±16 | 100±23 | - | 122±13 | - | 83±10 | - | - | 38,6±0,3 |
| S | 52±9 | 104±17 | - | 115±18 | - | 94±20 | - | - | 38,6±0,4 |
| 5 | 92±15 | 80±15 | 92±21 | 109±15 | 115±29 | 62±16 | 78±18 | 6±2 | 37,6±0,4 |
| 10 | 95±16 | 72±15 | 72±21 | 101±16 | 93±25 | 50±12 | 59±19 | 6±1 | 37,5±0,3 |
| 15 | 96±18 | 68±15 | 72±18 | 99±17 | 96±21 | 46±15 | 59±16 | 6±2 | 37,3±0,4 |
| 20 | 90±19 | 70±12 | 78±18 | 102±13 | 103±19 | 48±11 | 66±17 | 6±1 | 37,1±0,4 |
| 25 | 87±17 | 72±15 | 77±19 | 103±14 | 102±21 | 50±15 | 65±19 | 6±1 | 37,0±0,4 |
| 30 | 85±17 | 71±14 | 77±17 | 101±15 | 102±20 | 50±14 | 65±18 | 6±1 | 37,0±0,4 |
| 35 | 82±17 | 72±12 | 75±19 | 102±14 | 103±20 | 49±12 | 62±20 | 6±1 | 36,9±0,4 |
| 40 | 81±17 | 70±14 | 73±16 | 103±15 | 100±18 | 48±12 | 60±16 | 6±1 | 36,9±0,4 |
| 45 | 80±18 | 71±12 | 73±14 | 103±14 | 100±17 | 49±11 | 59±13 | 6±1 | 36,9±0,4 |
| 50 | 81±18 | 69±11 | 71±13 | 101±11 | 99±16 | 48±11 | 58±14 | 6±2 | 36,9±0,4 |
| 55 | 80±19 | 68±11 | 70±12 | 100±13 | 98±14 | 47±10 | 56±12 | 6±1 | 36,8±0,4 |
| 60 | 81±17 | 70±13 | 72±13 | 105±13 | 100±14 | 49±11 | 58±16 | 6±1 | 36,7±0,7 |
| 65 | 82±16 | 67±13 | 66±14 | 99±18 | 92±15 | 45±11 | 54±14 | 6±1 | 36,8±0,5 |
| 70 | 82±16 | 66±14 | 67±13 | 100±15 | 93±14 | 45±10 | 54±14 | 6±1 | 36,7±0,5 |
| 75 | 83±16 | 65±9 | 65±14 | 99±17 | 90±16 | 42±9 | 53±14 | 6±1 | 36,7±0,5 |
| 80 | 84±14 | 65±9 | 65±14 | 95±14 | 89±15 | 43±9 | 52±15 | 6±1 | 36,7±0,5 |
| 85 | 83±16 | 62±10 | 62±10 | 93±10 | 86±12 | 41±8 | 50±11 | 6±2 | 36,6±0,5 |
| 90 | 83±14 | 62±9 | 64±14 | 93±12 | 89±16 | 40±9 | 50±16 | 6±2 | 36,6±0,5 |
| 95 | 82±13 | 60±12 | 62±11 | 88±16 | 87±14 | 41±9 | 49±14 | 7±1 | 36,6±0,6 |
| 100 | 82±13 | 59±11 | 64±12 | 89±15 | 86±14 | 39±10 | 49±12 | 7±1 | 36,5±0,6 |
| 105 | 83±12 | 61±10 | 62±9 | 92±13 | 84±10 | 40±8 | 48±11 | 6±2 | 36,5±0,6 |
| 110 | 83±12 | 58±12 | 64±13 | 87±12 | 87±16 | 39±9 | 50±15 | 6±2 | 36,5±0,6 |
| 115 | 81±13 | 58±9 | 62±10 | 88±11 | 84±14 | 38±10 | 47±12 | 7±2 | 36,4±0,6 |
| 120 | 81±13 | 58±9 | 60±10 | 87±9 | 82±14 | 37±9 | 46±12 | 7±2 | 36,4±0,6 |

Tabla 33: Grupo FIE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | Etlso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 24±7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 20±8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 13±9 | 99±0 | 55±6 | 95±12 | 87±15 | 2,1±0,5 | 1,3±0,3 | 9±3 | 11±6 | 0,1±0,1 | 0,1±0,0 |
| 10 | 14±8 | 99±1 | 58±7 | 99±1 | 91±3 | 2,0±0,4 | 1,3±0,2 | 11±3 | 11±4 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 15 | 17±3 | 99±1 | 47±9 | 98±4 | 91±3 | 1,6±0,3 | 1,3±0,2 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,0 |
| 20 | 18±3 | 98±2 | 41±3 | 96±3 | 92±3 | 1,6±0,2 | 1,2±0,2 | 14±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 25 | 17±3 | 99±1 | 40±3 | 97±3 | 92±3 | 1,5±0,2 | 1,2±0,2 | 14±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 30 | 16±5 | 99±1 | 40±3 | 98±2 | 92±2 | 1,4±0,1 | 1,2±0,1 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 35 | 19±6 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 93±2 | 1,4±0,2 | 1,1±0,1 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 40 | 16±5 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 92±2 | 1,4±0,2 | 1,0±0,3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 18±3 | 98±1 | 41±3 | 98±2 | 93±1 | 1,4±0,2 | 1,1±0,2 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 50 | 18±3 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 93±1 | 1,4±0,2 | 1,2±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 18±3 | 99±1 | 41±3 | 98±1 | 93±1 | 1,4±0,3 | 1,2±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 60 | 18±3 | 99±1 | 41±3 | 98±1 | 93±1 | 1,5±0,4 | 1,3±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 65 | 18±3 | 99±0 | 42±3 | 98±1 | 93±1 | 1,5±0,3 | 1,2±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 70 | 18±3 | 99±0 | 42±3 | 98±1 | 93±1 | 1,6±0,3 | 1,3±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 75 | 18±3 | 99±0 | 42±3 | 99±1 | 93±1 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 80 | 18±3 | 99±1 | 42±3 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 85 | 18±3 | 99±0 | 42±3 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 90 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,4 | 1,5±0,4 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 95 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 100 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 105 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 110 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 115 | 19±3 | 99±1 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,5±0,2 | 1,4±0,2 | 12±2 | 11±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 120 | 19±3 | 99±0 | 42±2 | 99±1 | 93±1 | 1,5±0,2 | 1,4±0,2 | 12±2 | 11±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

Tabla 34: Grupo FIE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 85±10 | - |
| 10 | - | - | - | - | 79±9 | 23±5 |
| 15 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,7 | 77±10 | 22±5 |
| 20 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 77±8 | 21±4 |
| 25 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 78±10 | 21±5 |
| 30 | 10±1 | 19±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 79±11 | 21±5 |
| 35 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 79±7 | 21±5 |
| 40 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 79±6 | 20±4 |
| 45 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 79±6 | 20±4 |
| 50 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,1±0,1 | 79±5 | 19±4 |
| 55 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,1±0,1 | 79±5 | 20±4 |
| 60 | 11±2 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,0 | 79±5 | 19±4 |
| 65 | 11±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 80±5 | 19±3 |
| 70 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 82±6 | 19±3 |
| 75 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 80±4 | 19±3 |
| 80 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 81±4 | 19±3 |
| 85 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 80±4 | 19±3 |
| 90 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 81±5 | 19±3 |
| 95 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 82±7 | 19±3 |
| 100 | 11±1 | 11±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 81±6 | 19±3 |
| 105 | 11±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 82±5 | 18±4 |
| 110 | 11±1 | 11±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 81±4 | 19±4 |
| 115 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,2 | 82±6 | 18±3 |
| 120 | 11±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,0 | 81±5 | 18±3 |

Tabla 35: Grupo PIE. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 95±14 | 117±38 | - | 120±16 | - | 82±16 | - | - | 38,4±0,4 |
| S | 48±13 | 87±22 | - | 108±25 | - | 73±24 | - | - | 38,4±0,6 |
| 5 | 84±17 | 84±11 | 60±0 | 110±10 | 90±0 | 63±12 | 45±0 | 4±2 | 37,9±0,7 |
| 10 | 96±15 | 73±16 | 73±15 | 103±18 | 102±14 | 52±17 | 59±15 | 5±2 | 37,6±0,6 |
| 15 | 98±17 | 70±13 | 76±12 | 98±17 | 104±14 | 49±13 | 60±10 | 5±3 | 37,4±0,6 |
| 20 | 91±15 | 74±13 | 75±14 | 104±14 | 102±17 | 52±13 | 61±12 | 5±3 | 37,3±0,6 |
| 25 | 92±17 | 71±12 | 73±14 | 102±13 | 99±15 | 52±13 | 60±13 | 5±3 | 37,1±0,6 |
| 30 | 90±16 | 71±13 | 71±12 | 101±14 | 95±14 | 51±12 | 59±12 | 5±3 | 37,1±0,6 |
| 35 | 92±16 | 70±13 | 68±10 | 100±14 | 91±13 | 49±12 | 56±10 | 5±3 | 37,0±0,6 |
| 40 | 90±16 | 67±10 | 65±8 | 98±12 | 87±13 | 46±10 | 51±8 | 5±3 | 37,0±0,6 |
| 45 | 92±15 | 68±9 | 67±10 | 98±10 | 93±13 | 48±10 | 53±8 | 5±3 | 36,9±0,5 |
| 50 | 92±15 | 67±9 | 64±9 | 96±10 | 90±12 | 46±9 | 50±8 | 5±3 | 36,9±0,5 |
| 55 | 93±13 | 65±9 | 63±8 | 95±12 | 88±13 | 44±9 | 50±8 | 5±3 | 36,8±0,5 |
| 60 | 91±13 | 65±9 | 63±8 | 94±11 | 87±11 | 45±9 | 50±9 | 5±3 | 36,8±0,5 |
| 65 | 91±14 | 64±9 | 61±11 | 93±9 | 86±13 | 44±8 | 48±11 | 5±3 | 36,8±0,5 |
| 70 | 91±13 | 65±10 | 62±9 | 93±12 | 87±14 | 44±9 | 49±8 | 5±3 | 36,7±0,5 |
| 75 | 94±11 | 64±10 | 66±12 | 93±12 | 92±14 | 43±10 | 52±10 | 5±3 | 36,7±0,5 |
| 80 | 95±11 | 66±11 | 64±10 | 94±13 | 89±14 | 46±10 | 50±7 | 5±3 | 36,7±0,5 |
| 85 | 94±11 | 66±10 | 63±8 | 95±14 | 89±13 | 46±8 | 51±6 | 5±3 | 36,6±0,5 |
| 90 | 94±15 | 65±12 | 69±16 | 95±13 | 96±18 | 45±10 | 55±15 | 5±3 | 36,6±0,5 |
| 95 | 94±10 | 68±12 | 67±12 | 95±13 | 95±17 | 48±11 | 54±11 | 5±3 | 36,6±0,5 |
| 100 | 96±9 | 68±11 | 67±13 | 96±14 | 93±18 | 48±13 | 53±12 | 5±3 | 36,5±0,5 |
| 105 | 96±9 | 69±12 | 69±12 | 96±12 | 96±15 | 50±15 | 56±13 | 5±3 | 36,3±0,5 |
| 110 | 96±11 | 71±16 | 69±16 | 98±13 | 95±19 | 52±19 | 56±17 | 5±3 | 36,5±0,5 |
| 115 | 96±9 | 70±15 | 68±16 | 96±13 | 93±20 | 50±16 | 55±15 | 5±3 | 36,5±0,5 |
| 120 | 97±8 | 69±15 | 68±14 | 95±13 | 92±18 | 49±16 | 52±14 | 5±3 | 36,5±0,5 |

Tabla 36: Grupo PIE. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | Etlso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|-------|---------|---------|
| B | 25±8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 15±4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 9±14 | 98±2 | 49±4 | 96±4 | 90±3 | 2,1±0,6 | 1,4±0,4 | 13±5 | 19±12 | 0,1±0,0 | 0,1±0,1 |
| 10 | 12±5 | 99±1 | 51±6 | 95±6 | 88±9 | 1,7±0,6 | 1,3±0,5 | 11±3 | 17±10 | 0,1±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 18±2 | 99±0 | 46±6 | 95±6 | 89±5 | 1,6±0,5 | 1,3±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±2 | 99±1 | 42±4 | 96±4 | 90±4 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 16±2 | 99±1 | 40±3 | 96±4 | 91±4 | 1,7±0,4 | 1,3±0,1 | 12±2 | 13±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±2 | 99±1 | 40±3 | 97±4 | 91±4 | 1,6±0,2 | 1,3±0,1 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±2 | 99±1 | 41±2 | 98±2 | 92±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 92±2 | 1,6±0,3 | 1,3±0,2 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 16±2 | 99±1 | 41±3 | 98±2 | 92±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 11±2 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 50 | 16±2 | 99±1 | 42±2 | 98±2 | 93±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±2 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 16±2 | 99±1 | 42±3 | 98±2 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 60 | 16±2 | 99±1 | 42±2 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 65 | 16±2 | 99±1 | 42±2 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,4 | 12±1 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 70 | 16±2 | 99±1 | 42±2 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,4 | 12±1 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 75 | 16±2 | 99±1 | 42±2 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,5 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 80 | 16±2 | 99±1 | 43±2 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,4 | 1,5±0,3 | 12±1 | 12±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 85 | 16±2 | 99±1 | 43±2 | 99±1 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±1 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 90 | 16±2 | 99±1 | 42±3 | 98±1 | 93±1 | 1,7±0,4 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 95 | 16±2 | 99±1 | 43±4 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 100 | 16±2 | 99±1 | 42±3 | 98±1 | 93±1 | 1,8±0,3 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 105 | 16±2 | 99±1 | 42±3 | 98±2 | 94±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 110 | 16±2 | 99±1 | 43±2 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 115 | 16±2 | 99±1 | 43±2 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,3 | 1,5±0,2 | 12±1 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 120 | 16±2 | 99±1 | 44±2 | 99±1 | 93±1 | 1,7±0,2 | 1,5±0,2 | 12±1 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

Tabla 37: Grupo PIE. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|-----|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 83±13 | - |
| 10 | - | - | - | - | 83±8 | - |
| 15 | 10±1 | 10±2 | 2±1 | 1,9±0,2 | 79±9 | 22±4 |
| 20 | 10±1 | 9±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 79±6 | 21±4 |
| 25 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 80±6 | 21±5 |
| 30 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 78±7 | 21±4 |
| 35 | 9±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,1 | 81±7 | 20±4 |
| 40 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,0±0,0 | 80±6 | 20±4 |
| 45 | 10±1 | 9±1 | 1±1 | 2,1±0,3 | 82±7 | 20±4 |
| 50 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,0 | 79±5 | 19±3 |
| 55 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 1,9±0,3 | 79±5 | 20±4 |
| 60 | 9±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 80±3 | 20±4 |
| 65 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 79±5 | 19±4 |
| 70 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 79±5 | 22±4 |
| 75 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 80±5 | 19±4 |
| 80 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 81±5 | 19±3 |
| 85 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 81±5 | 19±3 |
| 90 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 80±7 | 19±3 |
| 95 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 81±7 | 19±4 |
| 100 | 10±1 | 10±1 | 1±1 | 2,0±0,1 | 82±6 | 20±3 |
| 105 | 10±2 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 80±6 | 18±6 |
| 110 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 80±4 | 19±3 |
| 115 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,1 | 81±4 | 18±3 |
| 120 | 10±1 | 10±1 | 1±0 | 2,0±0,3 | 81±6 | 18±3 |

Tabla 38: Tiempos de recuperación del estudio de isoflurano

| | <i>Destete</i> | <i>TE</i> | <i>TDE</i> | <i>TP</i> | <i>TTR</i> |
|------------|----------------|-----------|------------|-----------|------------|
| <i>PIE</i> | 8±8 | 8±1 | 8±1 | 2±1 | 18±2 |
| <i>FIE</i> | 10±6 | 19±2 | 8±1 | 3±1 | 30±2 |
| <i>RIE</i> | 4±2 | 8±1 | 8±1 | 3±1 | 20±2 |

ESTUDIO CLÍNICO

Estudio clínico sevoflurano

Tabla 39: Grupo RSC. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 110±25 | 101±14 | - | 110±15 | - | 75±4 | - | - | 38,8±0,6 |
| S | 60±20 | 87±9 | - | 103±11 | - | 73±18 | - | - | 39,7±0,7 |
| 5 | 75±23 | 80±15 | 81±25 | 111±18 | 124±28 | 60±16 | 66±20 | 4±3 | 37,1±0,9 |
| 10 | 73±19 | 77±16 | 77±22 | 111±18 | 115±26 | 56±16 | 63±19 | 4±3 | 36,9±0,9 |
| 15 | 72±19 | 76±14 | 78±21 | 111±18 | 114±26 | 55±15 | 64±19 | 5±3 | 36,7±1,0 |
| 20 | 73±22 | 78±16 | 78±18 | 111±18 | 114±23 | 57±16 | 63±17 | 5±3 | 36,6±1,1 |
| 25 | 73±23 | 79±16 | 80±19 | 112±19 | 113±24 | 58±17 | 65±16 | 5±3 | 36,5±1,1 |
| 30 | 72±20 | 78±16 | 78±17 | 112±18 | 111±24 | 58±18 | 64±17 | 5±3 | 36,4±1,1 |
| 35 | 72±19 | 79±16 | 81±19 | 113±18 | 112±26 | 58±18 | 68±18 | 5±3 | 36,3±1,1 |
| 40 | 70±19 | 79±16 | 80±18 | 113±19 | 113±25 | 58±18 | 67±17 | 5±3 | 36,3±1,1 |
| 45 | 73±22 | 79±17 | 84±22 | 113±20 | 115±29 | 58±17 | 71±22 | 5±3 | 36,2±1,1 |
| 50 | 74±20 | 83±15 | 86±22 | 115±19 | 117±28 | 61±17 | 73±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 55 | 73±20 | 82±17 | 87±20 | 116±22 | 119±26 | 62±19 | 73±20 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 60 | 77±22 | 82±16 | 87±21 | 114±20 | 119±26 | 61±18 | 75±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 65 | 77±23 | 82±18 | 84±19 | 113±19 | 114±23 | 62±19 | 72±20 | 5±3 | 36,0±1,2 |
| 70 | 77±21 | 83±17 | 85±20 | 115±19 | 116±24 | 62±18 | 72±22 | 5±3 | 36,0±1,3 |
| 75 | 75±17 | 82±16 | 84±20 | 116±21 | 115±24 | 62±18 | 71±20 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 80 | 78±19 | 81±18 | 83±20 | 116±17 | 113±24 | 63±17 | 70±21 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 85 | 78±20 | 82±17 | 81±19 | 115±19 | 111±24 | 62±19 | 68±19 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 90 | 79±21 | 83±17 | 81±19 | 113±18 | 112±24 | 62±18 | 68±20 | 4±3 | 35,9±1,3 |
| 95 | 80±21 | 82±16 | 83±20 | 114±18 | 116±27 | 61±17 | 70±21 | 4±3 | 35,9±1,4 |
| 100 | 80±21 | 82±17 | 85±20 | 116±19 | 115±24 | 62±18 | 71±20 | 4±3 | 35,9±1,4 |
| 105 | 82±20 | 84±18 | 87±19 | 117±18 | 119±24 | 64±20 | 73±19 | 4±3 | 35,9±1,4 |
| 110 | 84±20 | 82±16 | 83±20 | 114±16 | 113±25 | 61±17 | 71±20 | 4±3 | 36,0±1,4 |
| 115 | 86±26 | 84±16 | 87±20 | 116±16 | 118±24 | 63±18 | 75±21 | 4±4 | 36,1±1,3 |
| 120 | 84±21 | 109±16 | 86±18 | 116±17 | 118±23 | 62±16 | 73±18 | 4±4 | 36,2±1,3 |

Tabla 40: Grupo RSC. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|-------|-------|---------|---------|
| B | 34±14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 18±5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 12±6 | 99±1 | 46±9 | 90±11 | 83±12 | 2,2±0,7 | 1,7±0,7 | 13±12 | 15±13 | 0,2±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±1 | 46±10 | 92±10 | 85±10 | 2,2±0,5 | 1,8±0,4 | 12±4 | 13±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 16±5 | 98±2 | 42±8 | 93±5 | 87±5 | 2,2±0,5 | 1,9±0,4 | 12±4 | 13±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±5 | 99±2 | 41±7 | 93±5 | 88±4 | 2,2±0,5 | 1,9±0,4 | 12±3 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±4 | 99±1 | 40±6 | 93±4 | 88±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±4 | 99±2 | 40±6 | 94±4 | 89±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 17±5 | 99±1 | 39±5 | 94±5 | 89±4 | 2,3±0,5 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±5 | 99±1 | 39±5 | 94±4 | 89±4 | 2,3±0,4 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 16±5 | 99±1 | 40±5 | 94±4 | 89±3 | 2,3±0,4 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±4 | 99±1 | 40±4 | 94±3 | 89±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 40±4 | 94±3 | 89±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99± | 40±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 41±5 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 41±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 41±4 | 95±3 | 90±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 17±4 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 90±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±5 | 99±1 | 42±5 | 94±3 | 89±6 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 42±6 | 94±6 | 89±5 | 2,4±0,5 | 2,2±0,5 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 18±5 | 99±1 | 42±8 | 94±5 | 89±5 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±5 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 18±6 | 99±1 | 43±6 | 95±5 | 89±5 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±5 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 19±8 | 99±1 | 42±6 | 95±5 | 90±4 | 2,4±0,5 | 2,2±0,5 | 14±5 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 18±5 | 99±1 | 42±5 | 95±4 | 89±4 | 2,4±0,4 | 2,3±0,4 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 41: Grupo RSC. Variables de espirometría

| | <i>P_{pi6co}</i> | <i>P_{plat}</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------------------|-------------------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 86±14 | - |
| 10 | 9±3 | 8±5 | 2±1 | 2,4±0,7 | 86±16 | 28±16 |
| 15 | 9±4 | 9±4 | 2±1 | 2,2±0,5 | 86±18 | 28±17 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,4 | 87±18 | 30±16 |
| 25 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±17 | 30±16 |
| 30 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±18 | 29±15 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±18 | 30±17 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±18 | 29±16 |
| 45 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±18 | 28±15 |
| 50 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±18 | 29±17 |
| 55 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±18 | 29±16 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±19 | 29±17 |
| 65 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±18 | 29±17 |
| 70 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±18 | 29±17 |
| 75 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±18 | 30±17 |
| 80 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±18 | 29±16 |
| 85 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±19 | 30±18 |
| 90 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±16 | 29±17 |
| 95 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 87±15 | 30±18 |
| 100 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 89±15 | 29±19 |
| 105 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±15 | 30±18 |
| 110 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 88±16 | 30±18 |
| 115 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,3 | 89±13 | 31±16 |
| 120 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,3 | 90±10 | 32±17 |

Estudio clínico isoflurano

Tabla 42: Grupo RIC. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 105±28 | 103±19 | - | 122±12 | - | 73±17 | - | - | 38,8±0,5 |
| S | 63±23 | 79±17 | - | 97±13 | - | 60±21 | - | - | 38,6±0,7 |
| 5 | 83±21 | 77±19 | 81±11 | 108±21 | 110±37 | 58±20 | 56±13 | 4±2 | 36,8±1,0 |
| 10 | 83±20 | 74±18 | 70±12 | 105±22 | 107±18 | 53±16 | 55±11 | 4±3 | 36,7±1,0 |
| 15 | 82±20 | 71±18 | 69±12 | 103±21 | 103±19 | 49±15 | 54±12 | 4±3 | 36,6±1,0 |
| 20 | 79±21 | 72±18 | 71±14 | 105±23 | 105±21 | 51±17 | 57±13 | 4±3 | 36,4±1,1 |
| 25 | 76±19 | 72±17 | 73±15 | 104±22 | 108±23 | 50±17 | 59±15 | 4±3 | 36,2±1,0 |
| 30 | 75±16 | 70±18 | 74±15 | 105±23 | 108±23 | 51±17 | 59±15 | 4±3 | 36,2±1,0 |
| 35 | 76±19 | 71±16 | 74±14 | 103±21 | 108±20 | 50±15 | 60±14 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 40 | 75±15 | 72±16 | 76±16 | 105±20 | 110±22 | 53±19 | 61±19 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 45 | 76±17 | 74±17 | 74±14 | 106±20 | 106±21 | 52±15 | 61±16 | 5±3 | 36,0±1,0 |
| 50 | 76±17 | 72±16 | 74±14 | 105±19 | 106±19 | 52±17 | 60±16 | 5±3 | 35,9±1,1 |
| 55 | 77±17 | 72±15 | 76±15 | 105±18 | 108±20 | 50±16 | 61±16 | 5±3 | 35,8±1,1 |
| 60 | 77±17 | 73±16 | 78±15 | 107±18 | 111±18 | 53±16 | 63±16 | 5±3 | 35,8±1,2 |
| 65 | 76±17 | 75±16 | 77±15 | 108±20 | 109±19 | 55±15 | 63±14 | 5±3 | 35,8±1,2 |
| 70 | 76±16 | 75±19 | 76±14 | 108±19 | 107±19 | 56±17 | 61±14 | 5±3 | 35,7±1,4 |
| 75 | 78±15 | 75±17 | 75±13 | 107±20 | 110±17 | 55±16 | 60±12 | 5±3 | 35,7±1,5 |
| 80 | 78±14 | 74±16 | 74±15 | 105±20 | 108±19 | 55±16 | 59±15 | 5±3 | 35,7±1,5 |
| 85 | 76±16 | 76±18 | 74±15 | 107±20 | 109±19 | 55±17 | 58±14 | 5±3 | 35,7±1,6 |
| 90 | 75±17 | 76±17 | 73±15 | 107±21 | 108±18 | 55±16 | 58±13 | 5±3 | 35,6±1,6 |
| 95 | 74±15 | 75±19 | 72±15 | 106±21 | 107±17 | 52±17 | 57±15 | 5±3 | 35,6±1,7 |
| 100 | 75±16 | 74±19 | 73±17 | 107±21 | 109±20 | 53±18 | 58±16 | 5±3 | 35,6±1,7 |
| 105 | 75±16 | 76±19 | 73±14 | 107±19 | 110±16 | 53±17 | 59±14 | 5±3 | 35,6±1,8 |
| 110 | 75±15 | 74±18 | 72±14 | 108±20 | 107±15 | 55±16 | 56±15 | 6±3 | 35,5±1,8 |
| 115 | 75±15 | 72±23 | 73±16 | 108±20 | 108±17 | 55±20 | 59±15 | 5±3 | 35,4±1,9 |
| 120 | 77±17 | 76±222 | 76±18 | 107±23 | 111±19 | 55±22 | 61±19 | 5±3 | 35,4±1,9 |

Tabla 43: Grupo RIC. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | EtIso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 34±21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 19±8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 15±9 | 99±1 | 47±11 | 91±8 | 84±9 | 2,2±0,8 | 1,5±0,6 | 12±5 | 14±7 | 0,1±0,1 | 0,2±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±2 | 45±12 | 93±5 | 87±5 | 2,0±0,6 | 1,4±0,5 | 13±5 | 15±6 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 17±4 | 99±2 | 42±12 | 93±5 | 88±5 | 1,8±0,5 | 1,3±0,3 | 13±4 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±5 | 99±1 | 40±9 | 93±4 | 88±5 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±4 | 14±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±4 | 98±2 | 40±9 | 94±3 | 89±4 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 17±4 | 98±2 | 40±9 | 95±3 | 90±3 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 17±4 | 98±1 | 39±8 | 95±3 | 90±3 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±4 | 98±2 | 40±8 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 17±4 | 99±1 | 40±8 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±4 | 99±1 | 41±9 | 95±3 | 90±3 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 41±9 | 96±2 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±1 | 41±9 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 42±10 | 96±3 | 91±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 42±9 | 96±3 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 12±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 42±10 | 96±2 | 91±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 19±4 | 99±1 | 43±10 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 42±9 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±1 | 42±10 | 97±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,4±0,2 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±6 | 99±1 | 43±10 | 97±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 17±6 | 99±1 | 43±10 | 97±2 | 91±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 17±5 | 99±1 | 43±9 | 97±2 | 91±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 17±5 | 99±1 | 43±10 | 97±2 | 91±3 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 18±6 | 99±1 | 41±5 | 97±2 | 92±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 18±6 | 99±1 | 42±5 | 97±2 | 92±2 | 1,6±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 44: Grupo RIC. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 87±14 | - |
| 10 | 9±4 | 8±5 | 1±1 | 2,3±0,9 | 85±15 | 28±18 |
| 15 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,3±0,5 | 86±13 | 28±18 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,4±0,9 | 86±15 | 28±18 |
| 25 | 10±3 | 10±2 | 2±2 | 2,2±0,2 | 86±15 | 27±17 |
| 30 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 85±14 | 27±18 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 86±15 | 27±16 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,4 | 87±13 | 27±17 |
| 45 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 85±14 | 27±18 |
| 50 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±16 | 27±18 |
| 55 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 26±17 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 26±17 |
| 65 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 26±17 |
| 70 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 26±17 |
| 75 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 27±18 |
| 80 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 26±17 |
| 85 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 26±16 |
| 90 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 26±16 |
| 95 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 27±16 |
| 100 | 11±3 | 11±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 27±18 |
| 105 | 11±3 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 27±17 |
| 110 | 11±2 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±14 | 28±18 |
| 115 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 87±12 | 28±20 |
| 120 | 11±03 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 88±14 | 28±21 |

Estudio clínico tipo de cirugía

Tabla 45: Grupo RSCTN. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 114±25 | 100±15 | - | 103±7 | - | 74±4 | - | - | 38,7±0,6 |
| S | 62±20 | 88±10 | - | 100±2 | - | 69±16 | - | - | 40,1±0,6 |
| 5 | 77±25 | 82±10 | 84±23 | 112±19 | 128±23 | 61±17 | 70±18 | 5±3 | 37,0±1,0 |
| 10 | 75±20 | 75±15 | 76±22 | 109±19 | 117±26 | 55±17 | 63±18 | 4±3 | 36,8±1,0 |
| 15 | 74±21 | 75±17 | 77±20 | 110±18 | 117±26 | 55±16 | 64±19 | 5±3 | 36,7±1,1 |
| 20 | 73±24 | 77±15 | 78±18 | 110±20 | 117±25 | 57±17 | 64±16 | 4±3 | 36,5±1,1 |
| 25 | 72±25 | 78±17 | 81±21 | 112±19 | 117±26 | 58±16 | 66±17 | 5±3 | 36,4±1,2 |
| 30 | 70±22 | 77±15 | 78±18 | 110±17 | 116±26 | 57±15 | 64±18 | 5±3 | 36,3±1,1 |
| 35 | 70±20 | 78±17 | 83±20 | 113±18 | 118±27 | 59±17 | 68±18 | 5±3 | 36,3±1,2 |
| 40 | 68±19 | 79±16 | 83±18 | 113±16 | 120±25 | 58±15 | 69±17 | 5±3 | 36,2±1,2 |
| 45 | 72±24 | 79±15 | 87±24 | 112±18 | 121±29 | 58±15 | 73±23 | 5±3 | 36,2±1,2 |
| 50 | 74±22 | 83±15 | 89±24 | 115±18 | 123±29 | 61±15 | 74±22 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 55 | 73±22 | 83±15 | 89±21 | 116±22 | 124±27 | 63±18 | 75±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 60 | 77±24 | 82±15 | 89±21 | 113±17 | 123±27 | 62±16 | 75±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 65 | 75±24 | 81±14 | 85±18 | 113±19 | 118±23 | 62±18 | 72±18 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 70 | 77±22 | 83±16 | 85±18 | 115±18 | 119±23 | 63±17 | 72±19 | 5±3 | 36,0±1,3 |
| 75 | 75±18 | 83±14 | 85±19 | 116±21 | 119±24 | 62±16 | 72±18 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 80 | 77±20 | 81±17 | 84±19 | 116±16 | 118±24 | 63±16 | 71±19 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 85 | 77±20 | 82±16 | 82±17 | 115±18 | 116±23 | 62±18 | 69±17 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 90 | 78±21 | 82±15 | 82±17 | 113±16 | 116±22 | 61±17 | 68±17 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 95 | 79±22 | 81±18 | 83±19 | 113±15 | 119±27 | 61±17 | 70±20 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 100 | 80±22 | 82±17 | 85±19 | 117±18 | 118±24 | 61±18 | 72±19 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 105 | 81±21 | 85±18 | 88±17 | 117±17 | 122±23 | 64±21 | 74±17 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 110 | 81±21 | 82±16 | 84±19 | 113±15 | 117±25 | 61±18 | 73±20 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 115 | 82±22 | 83±16 | 88±21 | 115±16 | 122±24 | 63±18 | 75±21 | 4±3 | 35,9±1,1 |
| 120 | 82±21 | 83±16 | 86±18 | 115±18 | 121±23 | 61±17 | 74±19 | 4±3 | 36,0±1,1 |

Tabla 46: Grupo RSCTN. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|-------|-------|---------|---------|
| B | 32±14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 17±6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 13±6 | 98±1 | 48±9 | 91±13 | 81±14 | 2,3±0,8 | 2,2±0,8 | 11±14 | 13±14 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±1 | 49±10 | 91±12 | 84±11 | 2,3±0,4 | 1,8±0,4 | 11±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 15±5 | 99±2 | 44±7 | 90±5 | 84±6 | 2,0±0,4 | 1,8±0,4 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±6 | 99±2 | 42±7 | 91±5 | 86±5 | 2,1±0,4 | 1,8±0,4 | 11±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 16±4 | 99±1 | 41±6 | 92±4 | 87±4 | 2,1±0,4 | 1,8±0,4 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±4 | 99±2 | 40±5 | 93±4 | 88±4 | 2,2±0,4 | 1,9±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±5 | 99±1 | 40±4 | 93±5 | 88±5 | 2,2±0,4 | 2,0±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 16±5 | 99±1 | 39±4 | 93±4 | 88±4 | 2,3±0,4 | 2,0±0,4 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 16±5 | 99±1 | 40±4 | 93±4 | 88±4 | 2,3±0,4 | 2,0±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 16±5 | 99±1 | 40±4 | 94±4 | 88±4 | 2,4±0,4 | 2,1±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 16±5 | 99±1 | 40±4 | 94±4 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±5 | 99±1 | 41±3 | 94±4 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 41±3 | 94±3 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 42±4 | 94±3 | 89±3 | 2,5±0,4 | 2,2±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 42±4 | 94±3 | 89±3 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 17±4 | 99±1 | 43±4 | 94±3 | 89±3 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 43±4 | 94±3 | 89±3 | 2,5±0,4 | 2,2±0,4 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±1 | 44±4 | 94±4 | 89±3 | 2,5±0,5 | 2,2±0,4 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±5 | 99±1 | 43±5 | 93±7 | 88±6 | 2,5±0,5 | 2,3±0,5 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 43±5 | 94±5 | 88±5 | 2,4±0,5 | 2,3±0,5 | 13±5 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 18±5 | 99±1 | 43±8 | 93±5 | 88±5 | 2,4±0,5 | 2,3±0,5 | 13±5 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 18±5 | 99±1 | 43±6 | 94±5 | 88±5 | 2,4±0,4 | 2,3±0,5 | 12±6 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 19±8 | 99±1 | 42±6 | 94±5 | 89±5 | 2,4±0,5 | 2,3±0,5 | 12±5 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 18±6 | 99±1 | 43±4 | 94±5 | 89±5 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 47: Grupo RSCTN. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 86±9 | - |
| 10 | 11±4 | 11±5 | 2±1 | 2,3±0,5 | 87±9 | 31±18 |
| 15 | 10±4 | 10±5 | 2±1 | 2,3±0,5 | 89±11 | 30±18 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,3±0,4 | 90±10 | 30±17 |
| 25 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±9 | 31±17 |
| 30 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±10 | 30±16 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 90±10 | 31±18 |
| 40 | 10±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±10 | 29±17 |
| 45 | 10±1 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 91±9 | 28±16 |
| 50 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±11 | 30±18 |
| 55 | 10±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±11 | 31±18 |
| 60 | 10±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±10 | 31±18 |
| 65 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 92±9 | 30±18 |
| 70 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 30±17 |
| 75 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 31±18 |
| 80 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 91±8 | 30±17 |
| 85 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±10 | 31±19 |
| 90 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 30±18 |
| 95 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±9 | 30±18 |
| 100 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 30±18 |
| 105 | 11±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 92±7 | 30±18 |
| 110 | 11±1 | 11±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 29±18 |
| 115 | 11±2 | 11±1 | 2±1 | 2,2±0,3 | 91±9 | 30±18 |
| 120 | 11±1 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 30±18 |

Tabla 48: Grupo RICTN. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|----------|
| B | 95±28 | 109±16 | - | 120±12 | - | 76±18 | - | - | 38,8±0,5 |
| S | 82±25 | 80±19 | - | 92±9 | - | 61±24 | - | - | 38,7±0,7 |
| 5 | 91±25 | 77±21 | 115±11 | 111±22 | 77±37 | 58±22 | 73±13 | 111±2 | 36,8±1,1 |
| 10 | 85±24 | 73±18 | 120±12 | 107±21 | 79±19 | 52±16 | 77±12 | 109±3 | 36,7±1,1 |
| 15 | 84±24 | 70±18 | 115±12 | 102±21 | 77±18 | 47±15 | 73±11 | 111±3 | 36,5±1,1 |
| 20 | 81±25 | 73±20 | 120±14 | 106±21 | 79±21 | 51±19 | 77±13 | 109±3 | 36,4±1,2 |
| 25 | 74±21 | 74±17 | 115±16 | 104±21 | 77±24 | 50±15 | 73±16 | 111±3 | 36,2±1,2 |
| 30 | 72±17 | 73±18 | 120±17 | 108±20 | 79±25 | 53±17 | 77±17 | 109±3 | 36,2±1,1 |
| 35 | 76±22 | 74±17 | 115±14 | 107±19 | 77±20 | 53±17 | 73±15 | 111±3 | 36,1±1,1 |
| 40 | 74±16 | 77±18 | 120±16 | 110±20 | 79±20 | 59±22 | 77±18 | 109±3 | 36,1±1,1 |
| 45 | 77±18 | 79±18 | 115±13 | 110±19 | 77±20 | 55±16 | 73±16 | 111±3 | 36,0±1,1 |
| 50 | 76±18 | 76±16 | 120±13 | 108±19 | 79±18 | 55±17 | 77±16 | 109±3 | 35,8±1,3 |
| 55 | 78±17 | 75±16 | 115±14 | 107±18 | 77±18 | 53±17 | 73±15 | 111±3 | 35,8±1,3 |
| 60 | 77±18 | 77±16 | 120±12 | 111±17 | 79±15 | 56±17 | 77±13 | 109±3 | 35,7±1,3 |
| 65 | 75±19 | 79±16 | 115±14 | 112±19 | 77±18 | 59±15 | 73±12 | 111±3 | 35,7±1,4 |
| 70 | 75±18 | 79±17 | 120±13 | 111±20 | 79±15 | 58±15 | 77±13 | 109±3 | 35,6±1,7 |
| 75 | 77±15 | 79±17 | 115±12 | 112±20 | 77±16 | 59±16 | 73±11 | 111±3 | 35,6±1,7 |
| 80 | 79±15 | 77±18 | 120±12 | 107±21 | 79±18 | 58±17 | 77±13 | 109±3 | 35,6±1,8 |
| 85 | 76±17 | 79±19 | 115±14 | 111±19 | 77±18 | 58±18 | 73±13 | 111±3 | 35,6±1,8 |
| 90 | 75±18 | 79±18 | 120±14 | 111±20 | 79±17 | 58±17 | 77±13 | 109±3 | 35,5±1,8 |
| 95 | 74±16 | 77±20 | 115±13 | 110±21 | 77±17 | 55±17 | 73±13 | 111±3 | 35,6±1,9 |
| 100 | 76±16 | 78±21 | 120±15 | 111±21 | 79±20 | 57±19 | 77±15 | 109±3 | 35,5±1,9 |
| 105 | 75±16 | 79±21 | 115±13 | 110±20 | 77±15 | 56±18 | 73±13 | 111±3 | 35,6±2,0 |
| 110 | 76±15 | 78±18 | 120±13 | 111±20 | 79±15 | 57±17 | 77±14 | 109±4 | 35,5±2,0 |
| 115 | 77±13 | 73±24 | 115±14 | 111±20 | 77±16 | 55±19 | 73±14 | 111±4 | 35,5±2,1 |
| 120 | 79±15 | 77±21 | 120±16 | 109±22 | 79±18 | 56±22 | 77±17 | 109±4 | 35,5±2,1 |

Tabla 49: Grupo RICTN. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | EtIso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 37±23 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 19±8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 14±8 | 99±2 | 48±13 | 93±7 | 85±9 | 2,5±0,9 | 1,5±0,6 | 11±5 | 13±7 | 0,1±0,1 | 0,2±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±2 | 47±13 | 95±4 | 88±6 | 2,2±0,6 | 1,5±0,4 | 12±5 | 14±7 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 17±4 | 99±1 | 44±14 | 95±5 | 89±6 | 1,9±0,5 | 1,4±0,3 | 12±4 | 13±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±4 | 99±1 | 39±11 | 95±5 | 89±6 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±4 | 14±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±5 | 99±1 | 39±11 | 95±4 | 90±5 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±4 | 99±1 | 38±11 | 95±3 | 90±4 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±4 | 99±1 | 38±10 | 96±3 | 91±3 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±4 | 99±3 | 39±10 | 96±3 | 91±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 17±5 | 99±1 | 39±10 | 96±3 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±4 | 99±1 | 39±10 | 96±3 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 40±10 | 96±3 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±1 | 40±10 | 97±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 40±10 | 97±2 | 92±2 | 1,8±0,3 | 1,4±0,2 | 12±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 40±10 | 97±3 | 92±3 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 12±2 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±5 | 99±1 | 41±10 | 97±2 | 92±3 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 17±5 | 99±1 | 42±10 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 41±11 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±6 | 99±1 | 41±10 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,2 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±6 | 99±1 | 41±11 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 17±6 | 99±1 | 41±11 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 17±6 | 99±1 | 42±11 | 97±2 | 92±3 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 17±6 | 99±1 | 41±11 | 98±2 | 92±3 | 1,7±0,3 | 1,5±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 18±6 | 99±1 | 41±5 | 98±2 | 92±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 18±6 | 99±1 | 41±4 | 98±2 | 93±1 | 1,6±0,3 | 1,5±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 50: Grupo RICTN. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 90±11 | - |
| 10 | 10±4 | 10±5 | 2±1 | 2,2±1,0 | 88±13 | 28±18 |
| 15 | 11±5 | 11±4 | 2±1 | 2,3±0,6 | 88±11 | 30±19 |
| 20 | 11±4 | 10±3 | 2±1 | 2,4±1,0 | 88±14 | 30±19 |
| 25 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±14 | 29±18 |
| 30 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,3 | 87±14 | 29±19 |
| 35 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±14 | 29±18 |
| 40 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,4 | 88±13 | 29±18 |
| 45 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,3 | 87±13 | 30±20 |
| 50 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±15 | 29±19 |
| 55 | 11±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±18 |
| 60 | 11±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±18 |
| 65 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 87±15 | 28±17 |
| 70 | 11±2 | 10±2 | 2±2 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±17 |
| 75 | 11±2 | 11±3 | 1±1 | 2,1±0,2 | 86±14 | 29±19 |
| 80 | 11±3 | 11±3 | 1±1 | 2,2±0,2 | 87±14 | 28±17 |
| 85 | 11±2 | 11±3 | 1±1 | 2,1±0,2 | 86±15 | 28±17 |
| 90 | 11±3 | 11±3 | 1±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±17 |
| 95 | 11±3 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 86±14 | 29±17 |
| 100 | 11±3 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,2 | 87±13 | 30±19 |
| 105 | 10±3 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,2 | 87±13 | 29±18 |
| 110 | 11±2 | 10±3 | 1±1 | 2,1±0,3 | 89±12 | 26±19 |
| 115 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 87±12 | 27±22 |
| 120 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 88±13 | 27±21 |

Tabla 51: Grupo RSCTB. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 120±21 | 107±0 | - | 130±0 | - | 80±0 | - | - | 38,4±0,6 |
| S | 68±17 | 86±4 | - | 114±23 | - | 86±23 | - | - | 38,8±0,5 |
| 5 | 69±16 | 76±14 | 44±0 | 107±17 | 64±0 | 59±15 | 36±0 | 4±3 | 37,3±0,7 |
| 10 | 70±17 | 80±15 | 70±28 | 114±15 | 97±29 | 60±13 | 59±24 | 5±3 | 37,2±0,7 |
| 15 | 70±15 | 78±13 | 71±23 | 113±16 | 98±23 | 57±13 | 59±22 | 6±3 | 37,0±0,8 |
| 20 | 73±18 | 78±14 | 72±19 | 113±14 | 103±17 | 57±16 | 58±19 | 5±4 | 36,9±0,9 |
| 25 | 78±19 | 79±18 | 76±13 | 112±19 | 107±16 | 59±19 | 63±14 | 5±4 | 36,7±0,9 |
| 30 | 77±16 | 81±18 | 77±16 | 115±20 | 107±17 | 60±22 | 63±17 | 5±4 | 36,6±0,9 |
| 35 | 77±18 | 79±18 | 79±17 | 113±20 | 109±20 | 57±19 | 66±18 | 5±3 | 36,5±1,0 |
| 40 | 76±17 | 78±20 | 71±17 | 112±24 | 100±19 | 58±22 | 60±18 | 5±3 | 36,4±1,1 |
| 45 | 75±16 | 80±21 | 75±18 | 114±23 | 106±25 | 59±22 | 64±19 | 4±3 | 36,3±1,1 |
| 50 | 73±15 | 81±17 | 78±18 | 114±21 | 108±23 | 60±20 | 64±18 | 4±3 | 36,2±1,1 |
| 55 | 74±16 | 81±20 | 79±18 | 115±23 | 112±23 | 60±21 | 65±23 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 60 | 77±16 | 81±21 | 78±21 | 116±27 | 108±22 | 59±23 | 64±25 | 5±3 | 36,2±1,2 |
| 65 | 81±19 | 82±20 | 79±23 | 115±19 | 107±24 | 64±21 | 65±27 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 70 | 77±17 | 83±20 | 81±25 | 116±20 | 110±25 | 62±21 | 67±24 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 75 | 78±17 | 81±19 | 78±23 | 116±20 | 108±23 | 61±21 | 64±24 | 5±3 | 36,0±1,2 |
| 80 | 80±18 | 82±18 | 76±23 | 117±18 | 104±22 | 62±20 | 63±24 | 5±3 | 36,1±1,3 |
| 85 | 83±18 | 81±21 | 76±24 | 115±21 | 98±25 | 61±22 | 61±27 | 5±3 | 36,1±1,4 |
| 90 | 86±21 | 83±23 | 72±26 | 115±24 | 100±28 | 64±22 | 59±24 | 5±3 | 36,2±1,6 |
| 95 | 84±19 | 83±19 | 76±23 | 118±26 | 104±26 | 65±19 | 63±24 | 5±4 | 36,1±2,0 |
| 100 | 85±18 | 82±18 | 74±24 | 112±22 | 101±23 | 65±18 | 62±25 | 5±4 | 36,1±2,0 |
| 105 | 88±19 | 81±18 | 76±24 | 115±23 | 105±26 | 62±18 | 63±20 | 5±4 | 36,3±2,2 |
| 110 | 96±10 | 81±16 | 74±23 | 115±18 | 98±20 | 62±15 | 62±23 | 5±4 | 36,3±2,1 |
| 115 | 105±10 | 85±16 | 77±21 | 119±17 | 101±22 | 65±14 | 66±18 | 4±5 | 37,0±2,1 |
| 120 | 96±11 | 86±14 | 78±20 | 120±12 | 108±21 | 66±11 | 66±18 | 3±5 | 37,1±2,0 |

Tabla 52: Grupo RSCTB. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 36±14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 18±4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 11±6 | 99±1 | 49±11 | 95±6 | 88±7 | 2,4±0,5 | 2,4±0,5 | 17±5 | 18±8 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±1 | 47±11 | 96±4 | 89±5 | 2,5±0,5 | 2,3±0,5 | 14±4 | 14±7 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 17±5 | 98±1 | 44±10 | 96±4 | 90±4 | 2,8±0,6 | 2,4±0,4 | 11±5 | 10±7 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 20 | 18±4 | 98±1 | 46±9 | 97±4 | 90±4 | 2,7±0,6 | 2,2±0,4 | 10±4 | 11±6 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 18±5 | 98±1 | 46±7 | 96±4 | 90±4 | 2,6±0,5 | 2,3±0,4 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 18±5 | 98±1 | 46±7 | 96±4 | 90±3 | 2,5±0,5 | 2,2±0,3 | 12±2 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 18±4 | 98±1 | 44±5 | 96±3 | 90±3 | 2,6±0,5 | 2,3±0,3 | 13±3 | 13±4 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 40 | 18±5 | 98±1 | 44±5 | 96±3 | 90±2 | 2,6±0,4 | 2,3±0,3 | 12±3 | 12±4 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |
| 45 | 18±4 | 98±1 | 43±6 | 96±3 | 91±2 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 13±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 18±4 | 98±1 | 44±6 | 96±2 | 91±2 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 12±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 98±1 | 44±6 | 96±2 | 91±2 | 2,6±0,5 | 2,3±0,4 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 18±4 | 99±2 | 44±5 | 96±2 | 91±2 | 2,6±0,5 | 2,3±0,5 | 12±4 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 18±4 | 99±2 | 44±7 | 96±2 | 90±2 | 2,5±0,5 | 2,3±0,5 | 13±4 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 18±4 | 99±1 | 44±5 | 96±2 | 90±2 | 2,6±0,5 | 2,4±0,5 | 13±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 18±4 | 99±1 | 45±4 | 96±2 | 90±2 | 2,7±0,6 | 2,4±0,5 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 18±4 | 98±1 | 44±4 | 96±2 | 90±2 | 2,7±0,5 | 2,4±0,5 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 46±5 | 96±2 | 90±2 | 2,7±0,5 | 2,5±0,5 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±2 | 45±5 | 96±2 | 90±3 | 2,7±0,5 | 2,4±0,4 | 12±4 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±4 | 99±2 | 45±5 | 96±2 | 90±2 | 2,6±0,5 | 2,4±0,4 | 12±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 19±5 | 99±1 | 45±8 | 96±2 | 90±2 | 2,6±0,6 | 2,4±0,7 | 12±5 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 19±6 | 99±1 | 44±7 | 96±2 | 91±2 | 2,6±0,5 | 2,4±0,4 | 13±7 | 13±6 | 0,2±0,1 | 0,2±0,2 |
| 110 | 21±7 | 99±1 | 45±5 | 96±2 | 91±2 | 2,6±0,3 | 2,4±0,3 | 13±4 | 13±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 17±3 | 99±1 | 45±6 | 96±2 | 91±3 | 2,6±0,3 | 2,4±0,3 | 14±5 | 14±4 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 17±3 | 98±1 | 45±6 | 96±2 | 91±2 | 2,6±0,4 | 2,4±0,4 | 14±5 | 15±5 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 53: Grupo RSCTB. Variables de espirometría

| | Ppico | Pplat | PEEP | I:E | V₀₅ | Comp |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 85±22 | - |
| 10 | 9±3 | 8±4 | 2±1 | 2,2±1,2 | 82±27 | 32±9 |
| 15 | 9±3 | 9±4 | 2±1 | 2,2±0,4 | 77±29 | 29±9 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 79±29 | 31±12 |
| 25 | 10±3 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 77±27 | 30±13 |
| 30 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 79±28 | 30±12 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 78±28 | 30±13 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 78±28 | 28±13 |
| 45 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 77±29 | 28±14 |
| 50 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,3 | 77±28 | 28±14 |
| 55 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 77±28 | 28±14 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 75±30 | 30±14 |
| 65 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 75±29 | 29±14 |
| 70 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 75±30 | 30±14 |
| 75 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 74±29 | 29±15 |
| 80 | 10±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 76±30 | 32±14 |
| 85 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 71±32 | 34±14 |
| 90 | 10±1 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,3 | 74±29 | 31±15 |
| 95 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 77±29 | 35±15 |
| 100 | 10±1 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,5 | 81±30 | 38±18 |
| 105 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,4 | 79±29 | 36±21 |
| 110 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 77±29 | 34±21 |
| 115 | 11±3 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 81±24 | 38±16 |
| 120 | 11±3 | 10±4 | 2±1 | 2,0±0,4 | 89±13 | 40±9 |

Tabla 54: Grupo RICTB. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 93±26 | 80±0 | - | 130±0 | - | 59±0 | - | - | 38,7±0,5 |
| S | 56±18 | 78±0 | - | 118±0 | - | 56±0 | - | - | 38,6±0,6 |
| 5 | 81±12 | 77±17 | - | 105±17 | - | 58±17 | - | 4±3 | 37,0±0,8 |
| 10 | 82±13 | 72±18 | 67±11 | 102±23 | 96±14 | 54±17 | 59±11 | 3±2 | 36,9±0,8 |
| 15 | 81±12 | 70±17 | 70±14 | 102±22 | 96±21 | 51±16 | 57±14 | 3±2 | 36,8±0,7 |
| 20 | 80±12 | 69±17 | 73±14 | 102±25 | 103±21 | 49±14 | 58±14 | 4±3 | 36,7±0,7 |
| 25 | 80±12 | 70±17 | 71±12 | 103±24 | 101±19 | 51±20 | 57±12 | 4±2 | 36,5±0,7 |
| 30 | 80±12 | 68±17 | 69±10 | 101±26 | 98±17 | 50±18 | 55±10 | 4±3 | 36,4±0,7 |
| 35 | 80±12 | 66±15 | 69±12 | 97±21 | 98±17 | 47±13 | 54±11 | 5±3 | 36,3±0,7 |
| 40 | 77±13 | 67±12 | 68±12 | 99±18 | 96±18 | 46±11 | 53±11 | 5±3 | 36,3±0,7 |
| 45 | 75±15 | 68±14 | 67±12 | 101±20 | 92±17 | 48±13 | 53±13 | 5±3 | 36,2±0,7 |
| 50 | 77±15 | 66±14 | 69±13 | 100±20 | 95±15 | 47±15 | 54±14 | 5±3 | 36,1±0,7 |
| 55 | 77±17 | 68±14 | 71±15 | 102±19 | 97±18 | 47±14 | 57±17 | 5±3 | 36,0±0,7 |
| 60 | 77±14 | 68±14 | 71±17 | 102±19 | 99±17 | 49±12 | 57±18 | 4±3 | 36,0±0,7 |
| 65 | 78±14 | 70±14 | 70±16 | 101±19 | 99±16 | 50±13 | 58±16 | 4±3 | 36,1±0,7 |
| 70 | 79±13 | 68±50 | 72±16 | 104±17 | 96±19 | 53±20 | 58±17 | 4±3 | 36,1±0,7 |
| 75 | 80±14 | 68±13 | 70±13 | 99±17 | 99±14 | 49±13 | 56±13 | 4±3 | 36,1±0,7 |
| 80 | 78±14 | 70±12 | 70±18 | 100±17 | 97±19 | 49±13 | 54±18 | 4±3 | 36,0±0,7 |
| 85 | 77±16 | 69±15 | 70±17 | 99±20 | 100±19 | 49±15 | 55±16 | 4±3 | 36,0±0,7 |
| 90 | 75±14 | 68±15 | 66±15 | 98±22 | 97±17 | 50±13 | 53±12 | 5±3 | 36,0±0,7 |
| 95 | 74±14 | 69±16 | 71±19 | 97±19 | 101±18 | 45±14 | 55±19 | 5±3 | 36,0±0,7 |
| 100 | 74±16 | 64±12 | 70±20 | 98±17 | 99±20 | 45±12 | 54±20 | 5±3 | 35,9±0,7 |
| 105 | 73±16 | 67±10 | 70±16 | 98±16 | 100±17 | 44±14 | 56±16 | 5±3 | 35,9±0,8 |
| 110 | 74±15 | 65±17 | 70±18 | 100±19 | 101±17 | 50±15 | 54±19 | 5±3 | 35,9±0,8 |
| 115 | 78±20 | 70±21 | 72±21 | 101±20 | 103±22 | 56±23 | 59±21 | 5±3 | 35,8±0,8 |
| 120 | 80±24 | 70±28 | 79±28 | 102±30 | 116±24 | 52±26 | 61±27 | 5±3 | 35,7±0,9 |

Tabla 55: Grupo RICTB. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | Etlso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 30±17 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 19±8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 17±11 | 99±1 | 43±7 | 89±7 | 81±8 | 1,9±0,5 | 1,4±0,6 | 12±5 | 15±8 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 10 | 15±5 | 99±1 | 41±7 | 91±4 | 86±4 | 1,8±0,5 | 1,4±0,5 | 14±4 | 16±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 16±5 | 98±2 | 39±7 | 92±3 | 87±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±6 | 98±1 | 39±5 | 93±3 | 88±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,4 | 12±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 25 | 17±4 | 98±2 | 40±4 | 93±2 | 88±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 30 | 17±4 | 98±2 | 42±5 | 94±2 | 89±2 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 35 | 17±4 | 98±2 | 40±5 | 94±2 | 90±2 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±4 | 98±2 | 40±4 | 94±2 | 90±2 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 45 | 17±4 | 98±2 | 40±5 | 95±2 | 90±2 | 1,7±0,3 | 1,3±0,3 | 13±2 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±4 | 98±2 | 41±5 | 95±2 | 90±2 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 12±2 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 41±7 | 95±1 | 90±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±1 | 42±7 | 95±1 | 90±2 | 1,6±0,4 | 1,4±0,4 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 42±9 | 95±3 | 90±4 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 42±8 | 96±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,4 | 12±3 | 14±4 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 98±2 | 43±8 | 96±3 | 90±3 | 1,7±0,5 | 1,4±0,4 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 17±4 | 99±1 | 42±8 | 96±2 | 90±2 | 1,6±0,5 | 1,4±0,4 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±4 | 99±1 | 43±6 | 96±2 | 91±2 | 1,6±0,4 | 1,4±0,4 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±4 | 99±2 | 42±8 | 96±2 | 91±2 | 1,6±0,4 | 1,4±0,4 | 13±2 | 14±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 95 | 18±5 | 99±1 | 43±6 | 96±2 | 91±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 12±2 | 13±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 43±6 | 96±2 | 91±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,2 | 12±2 | 13±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 105 | 17±4 | 99±1 | 43±3 | 96±1 | 91±1 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 12±2 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 110 | 17±4 | 99±1 | 43±5 | 96±1 | 91±1 | 1,6±0,3 | 1,3±0,3 | 12±2 | 13±3 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 115 | 18±5 | 99±1 | 42±4 | 96±1 | 91±1 | 1,6±0,4 | 1,3±0,3 | 11±3 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 120 | 18±6 | 99±1 | 43±7 | 96±1 | 91±1 | 1,6±0,7 | 1,4±0,5 | 11±2 | 12±4 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

Tabla 56: Grupo RICTB. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 77±17 | - |
| 10 | 9±4 | 9±4 | 2±1 | 2,3±0,2 | 74±19 | 25±18 |
| 15 | 9±2 | 9±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 76±16 | 28±16 |
| 20 | 9±2 | 9±2 | 1±1 | 2,4±0,2 | 77±15 | 27±16 |
| 25 | 9±2 | 9±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 78±15 | 27±14 |
| 30 | 9±2 | 9±1 | 2±2 | 2,3±0,2 | 78±15 | 26±16 |
| 35 | 10±2 | 9±2 | 1±1 | 2,3±0,3 | 80±17 | 27±14 |
| 40 | 9±2 | 9±1 | 1±1 | 2,3±0,3 | 80±16 | 26±14 |
| 45 | 9±2 | 9±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 76±14 | 26±15 |
| 50 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 78±17 | 25±14 |
| 55 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,4±0,2 | 82±13 | 25±14 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 80±15 | 25±14 |
| 65 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 81±16 | 24±15 |
| 70 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 79±18 | 24±15 |
| 75 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 79±17 | 25±15 |
| 80 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,3±0,2 | 76±16 | 23±15 |
| 85 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 80±15 | 23±15 |
| 90 | 11±3 | 11±2 | 2±1 | 2,3±0,2 | 79±17 | 25±14 |
| 95 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,4±0,2 | 80±18 | 24±14 |
| 100 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,4±0,2 | 79±16 | 25±15 |
| 105 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,4±0,2 | 80±17 | 25±15 |
| 110 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,4±0,2 | 81±19 | 26±15 |
| 115 | 11±2 | 11±2 | 1±1 | 2,4±0,1 | 84±13 | 29±14 |
| 120 | 11±3 | 11±2 | 2±1 | 2,5±0,1 | 84±23 | 28±17 |

Estudio clínico riesgo anestésico

Tabla 57: Grupo RSCBR. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 106±22 | 101±16 | - | 110±18 | - | 76±5 | - | - | 38,5±0,5 |
| S | 56±15 | 85±9 | - | 99±2 | - | 68±16 | - | - | 39,0±0,5 |
| 5 | 71±19 | 81±14 | 85±20 | 113±18 | 126±28 | 61±15 | 69±19 | 4±3 | 37,1±0,9 |
| 10 | 70±16 | 78±14 | 80±20 | 113±17 | 118±26 | 57±14 | 65±18 | 4±3 | 36,9±0,9 |
| 15 | 69±16 | 77±13 | 81±19 | 113±17 | 118±25 | 57±14 | 66±19 | 5±3 | 36,7±1,0 |
| 20 | 70±20 | 78±15 | 79±18 | 112±18 | 116±24 | 57±16 | 64±17 | 5±3 | 36,6±1,1 |
| 25 | 71±22 | 80±16 | 82±19 | 115±17 | 116±23 | 60±17 | 67±16 | 5±4 | 36,5±1,1 |
| 30 | 70±19 | 80±15 | 80±16 | 114±17 | 115±22 | 61±17 | 66±16 | 5±4 | 36,4±1,1 |
| 35 | 71±18 | 80±16 | 83±18 | 115±17 | 116±25 | 60±18 | 69±18 | 5±3 | 36,3±1,1 |
| 40 | 69±18 | 80±16 | 82±17 | 115±18 | 116±24 | 59±18 | 69±17 | 5±3 | 36,3±1,1 |
| 45 | 72±22 | 80±17 | 86±23 | 115±19 | 119±29 | 60±18 | 73±23 | 5±3 | 36,2±1,1 |
| 50 | 73±18 | 83±16 | 89±22 | 117±19 | 122±28 | 61±18 | 74±22 | 5±3 | 36,1±1,1 |
| 55 | 72±17 | 83±17 | 89±21 | 117±22 | 122±26 | 63±19 | 75±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 60 | 76±21 | 83±17 | 90±22 | 117±20 | 123±26 | 63±19 | 76±23 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 65 | 76±23 | 83±19 | 87±20 | 116±19 | 119±23 | 64±20 | 74±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 70 | 77±21 | 84±17 | 88±20 | 118±18 | 119±22 | 63±18 | 75±21 | 5±3 | 36,1±1,2 |
| 75 | 76±16 | 83±16 | 87±20 | 119±21 | 119±22 | 63±19 | 74±20 | 5±3 | 36,0±1,2 |
| 80 | 78±19 | 81±18 | 86±20 | 117±15 | 117±23 | 63±18 | 73±21 | 4±3 | 36,0±1,2 |
| 85 | 79±19 | 83±18 | 84±19 | 118±19 | 116±22 | 64±20 | 71±20 | 4±3 | 36,0±1,3 |
| 90 | 80±20 | 83±18 | 84±19 | 115±17 | 117±21 | 63±19 | 71±20 | 4±3 | 35,9±1,2 |
| 95 | 81±20 | 82±17 | 87±20 | 116±16 | 122±26 | 62±18 | 74±21 | 4±3 | 35,8±1,3 |
| 100 | 82±20 | 84±17 | 89±19 | 118±16 | 122±21 | 64±19 | 75±19 | 4±4 | 35,7±1,2 |
| 105 | 83±19 | 87±18 | 92±16 | 121±15 | 125±20 | 67±20 | 78±17 | 4±4 | 35,9±1,2 |
| 110 | 84±19 | 85±16 | 89±19 | 116±14 | 119±24 | 64±17 | 76±19 | 4±4 | 35,8±1,3 |
| 115 | 88±27 | 86±16 | 93±19 | 119±15 | 124±23 | 66±18 | 81±20 | 4±4 | 35,9±1,2 |
| 120 | 84±16 | 84±16 | 90±18 | 117±18 | 123±22 | 63±17 | 78±17 | 4±4 | 36,0±1,2 |

Tabla 58: Grupo RSCBR. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|-------|-------|---------|---------|
| B | 34±15 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 18±6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 12±6 | 99±1 | 47±9 | 90±12 | 83±13 | 2,2±0,7 | 1,8±0,7 | 13±13 | 13±14 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 15±6 | 99±1 | 46±10 | 91±11 | 85±11 | 2,3±0,5 | 1,8±0,4 | 12±4 | 12±5 | 0,1±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 16±5 | 98±2 | 42±8 | 92±5 | 87±6 | 2,2±0,5 | 1,9±0,4 | 12±4 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±5 | 99±2 | 41±7 | 93±5 | 88±6 | 2,2±0,5 | 1,9±0,4 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±4 | 99±1 | 40±5 | 93±4 | 88±5 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±4 | 99±2 | 40±5 | 94±4 | 89±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 17±5 | 99±1 | 39±4 | 94±5 | 89±4 | 2,2±0,5 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±5 | 99±1 | 39±5 | 94±4 | 89±5 | 2,2±0,4 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 17±5 | 99±1 | 40±4 | 94±4 | 89±4 | 2,3±0,4 | 2,0±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±4 | 99±1 | 40±4 | 94±4 | 89±4 | 2,3±0,5 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 40±4 | 95±3 | 89±3 | 2,3±0,4 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±1 | 40±3 | 94±3 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,1±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 41±4 | 94±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 14±4 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 41±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 14±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 41±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,4 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 17±4 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 13±4 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±1 | 42±4 | 95±3 | 89±3 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 14±4 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 17±5 | 99±1 | 42±5 | 94±7 | 88±6 | 2,4±0,4 | 2,2±0,4 | 14±4 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 42±5 | 94±5 | 89±5 | 2,4±0,4 | 2,3±0,4 | 15±4 | 15±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 17±5 | 99±1 | 42±5 | 94±5 | 89±5 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 14±4 | 14±3 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 18±5 | 99±1 | 42±5 | 94±5 | 89±5 | 2,5±0,4 | 2,3±0,4 | 13±6 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 18±9 | 99±1 | 42±7 | 94±5 | 89±5 | 2,4±0,5 | 2,3±0,5 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 18±5 | 99±1 | 42±5 | 94±5 | 88±5 | 2,5±0,4 | 2,4±0,4 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 59: Grupo RSCBR. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 86±15 | - |
| 10 | 9±3 | 9±4 | 2±1 | 2,3±0,3 | 85±18 | 33±16 |
| 15 | 9±2 | 9±2 | 2±1 | 2,3±0,4 | 86±20 | 32±17 |
| 20 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 86±20 | 33±16 |
| 25 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±19 | 33±15 |
| 30 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±19 | 32±15 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±19 | 33±17 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±20 | 33±16 |
| 45 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±20 | 31±15 |
| 50 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±20 | 33±16 |
| 55 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±20 | 33±16 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±20 | 34±16 |
| 65 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±20 | 33±17 |
| 70 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±20 | 33±16 |
| 75 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±20 | 34±16 |
| 80 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±20 | 33±16 |
| 85 | 10±1 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±20 | 35±18 |
| 90 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±18 | 34±17 |
| 95 | 11±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±16 | 34±18 |
| 100 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 88±17 | 35±19 |
| 105 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±16 | 35±18 |
| 110 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±17 | 34±18 |
| 115 | 10±2 | 10±1 | 2±1 | 2,2±0,3 | 89±14 | 35±16 |
| 120 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 91±9 | 35±16 |

Tabla 60: Grupo RSCAR. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 126±29 | 102±0 | - | 111±0 | - | 74±0 | - | - | 38,2±0,9 |
| S | 74±28 | 94±6 | - | 116±20 | - | 91±16 | - | - | 38,5±1,0 |
| 5 | 88±30 | 76±17 | - | 103±17 | - | 58±19 | - | 6±3 | 36,9±0,9 |
| 10 | 85±24 | 71±21 | 63±30 | 102±20 | 104±28 | 53±23 | 55±23 | 4±3 | 36,9±0,9 |
| 15 | 85±23 | 70±16 | 64±25 | 100±17 | 101±25 | 50±17 | 55±19 | 5±3 | 36,8±1,0 |
| 20 | 83±27 | 75±20 | 72±17 | 106±16 | 104±21 | 55±17 | 58±17 | 5±2 | 36,7±1,1 |
| 25 | 81±28 | 71±18 | 70±17 | 102±22 | 96±22 | 49±16 | 57±18 | 6±2 | 36,6±1,1 |
| 30 | 79±24 | 71±18 | 67±17 | 103±22 | 93±23 | 47±15 | 53±18 | 5±2 | 36,5±1,1 |
| 35 | 78±23 | 72±16 | 70±18 | 104±21 | 95±24 | 49±15 | 60±17 | 5±2 | 36,4±1,2 |
| 40 | 76±22 | 74±17 | 74±20 | 105±21 | 99±26 | 51±15 | 62±19 | 6±3 | 36,3±1,2 |
| 45 | 75±24 | 74±15 | 73±17 | 104±20 | 96±24 | 53±14 | 62±17 | 6±3 | 36,3±1,2 |
| 50 | 77±24 | 80±14 | 74±16 | 108±16 | 97±22 | 60±14 | 64±18 | 5±2 | 36,1±1,3 |
| 55 | 77±29 | 78±16 | 77±14 | 110±19 | 102±24 | 56±18 | 65±15 | 5±2 | 36,0±1,4 |
| 60 | 79±25 | 76±14 | 74±10 | 103±18 | 99±25 | 56±14 | 68±14 | 4±2 | 35,9±1,4 |
| 65 | 78±25 | 76±12 | 71±10 | 104±15 | 96±19 | 56±13 | 60±11 | 4±3 | 35,9±1,4 |
| 70 | 77±23 | 80±17 | 73±20 | 106±18 | 100±28 | 60±16 | 60±20 | 5±2 | 35,9±1,4 |
| 75 | 74±24 | 79±14 | 69±14 | 107±16 | 97±22 | 58±15 | 58±14 | 4±3 | 35,9±1,4 |
| 80 | 77±23 | 83±15 | 71±15 | 112±22 | 98±22 | 62±14 | 58±14 | 4±3 | 35,9±1,5 |
| 85 | 75±24 | 76±12 | 68±14 | 104±17 | 93±24 | 54±12 | 57±12 | 5±3 | 36,1±1,5 |
| 90 | 76±25 | 80±15 | 71±18 | 106±19 | 91±25 | 55±10 | 55±13 | 4±3 | 36,1±1,5 |
| 95 | 76±24 | 78±15 | 70±12 | 109±23 | 95±19 | 59±17 | 58±12 | 5±3 | 36,1±1,6 |
| 100 | 75±24 | 77±15 | 69±15 | 110±25 | 92±18 | 56±14 | 57±17 | 4±3 | 36,2±1,8 |
| 105 | 78±25 | 74±15 | 69±16 | 104±20 | 97±23 | 54±15 | 56±15 | 4±3 | 36,3±1,9 |
| 110 | 83±24 | 75±14 | 66±9 | 106±19 | 93±16 | 52±15 | 53±9 | 4±3 | 36,3±1,8 |
| 115 | 82±26 | 77±15 | 68±9 | 109±18 | 98±16 | 56±14 | 55±9 | 4±3 | 36,6±1,7 |
| 120 | 84±29 | 81±15 | 72±10 | 115±17 | 103±19 | 59±14 | 58±10 | 4±3 | 36,6±1,6 |

Tabla 61: Grupo RSCAR. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | FiSev | EtSev | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 32±9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 18±4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 14±7 | 99±1 | 43±8 | 90±7 | 86±8 | 2,0±0,9 | 1,4±0,6 | 9±3 | 12±5 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 10 | 14±4 | 98±1 | 44±9 | 93±5 | 86±5 | 2,2±0,4 | 1,7±0,4 | 11±4 | 11±4 | 0,1±0,1 | 0,1±0,1 |
| 15 | 14±5 | 98±2 | 45±9 | 94±5 | 88±4 | 2,4±0,6 | 1,9±0,4 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±5 | 99±1 | 41±8 | 94±5 | 88±4 | 2,3±0,6 | 2,0±0,4 | 13±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±5 | 99±1 | 40±8 | 94±5 | 89±4 | 2,3±0,6 | 2,1±0,5 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±5 | 98±1 | 40±8 | 95±4 | 89±4 | 2,3±0,4 | 2,0±0,4 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±4 | 99±2 | 39±6 | 95±4 | 90±3 | 2,4±0,4 | 2,1±0,4 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±5 | 99±1 | 39±5 | 95±4 | 90±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,5 | 13±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 16±5 | 99±1 | 38±6 | 95±4 | 90±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,5 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 16±5 | 98±1 | 38±5 | 95±3 | 90±3 | 2,3±0,6 | 2,1±0,5 | 13±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±4 | 99±1 | 39±5 | 95±3 | 91±3 | 2,4±0,5 | 2,1±0,5 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±2 | 39±6 | 96±3 | 91±3 | 2,4±0,5 | 2,2±0,5 | 13±5 | 13±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±1 | 39±5 | 96±3 | 91±2 | 2,3±0,5 | 2,1±0,5 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 40±4 | 96±3 | 91±3 | 2,3±0,5 | 2,1±0,5 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 40±5 | 96±3 | 91±2 | 2,4±0,6 | 2,1±0,5 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 18±5 | 99±1 | 40±4 | 96±2 | 91±2 | 2,4±0,6 | 2,2±0,5 | 13±5 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 18±5 | 99±1 | 41±5 | 96±2 | 91±2 | 2,3±0,6 | 2,2±0,5 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 18±5 | 99±1 | 41±3 | 96±2 | 91±2 | 2,2±0,6 | 2,1±0,5 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±5 | 99±1 | 43±6 | 96±2 | 91±3 | 2,2±0,6 | 2,0±0,5 | 12±3 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 44±7 | 96±2 | 91±2 | 2,1±0,6 | 1,9±0,7 | 13±7 | 12±7 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 18±6 | 99±1 | 44±4 | 97±2 | 91±2 | 2,2±0,6 | 2,0±0,6 | 14±8 | 13±8 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 18±7 | 99±1 | 45±8 | 97±3 | 91±3 | 2,2±0,5 | 2,0±0,5 | 12±4 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 17±4 | 99±1 | 43±4 | 97±2 | 91±2 | 2,2±0,5 | 2,0±0,5 | 15±8 | 12±8 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 17±5 | 99±1 | 43±5 | 97±2 | 91±2 | 2,1±0,4 | 2,0±0,5 | 13±5 | 12±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 62: Grupo RSCAR. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 87±7 | - |
| 10 | 7±3 | 6±4 | 2±1 | 2,4±1,3 | 88±6 | 19±7 |
| 15 | 9±4 | 8±5 | 2±1 | 2,2±0,8 | 85±11 | 19±9 |
| 20 | 10±4 | 10±4 | 2±1 | 2,2±0,7 | 89±7 | 17±10 |
| 25 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,3 | 87±7 | 19±10 |
| 30 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±9 | 19±10 |
| 35 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±8 | 20±11 |
| 40 | 11±1 | 11±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±10 | 16±11 |
| 45 | 11±1 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 90±10 | 16±11 |
| 50 | 11±1 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 88±11 | 16±11 |
| 55 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 91±11 | 17±11 |
| 60 | 10±2 | 11±1 | 2±1 | 2,2±0,2 | 89±11 | 17±10 |
| 65 | 10±3 | 10±1 | 2±1 | 2,1±0,2 | 90±12 | 17±10 |
| 70 | 11±4 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 89±10 | 17±11 |
| 75 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 88±9 | 18±11 |
| 80 | 11±1 | 10±1 | 2±1 | 2,1±0,2 | 88±8 | 17±11 |
| 85 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 87±9 | 17±11 |
| 90 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 89±7 | 17±11 |
| 95 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,1±0,2 | 87±9 | 18±11 |
| 100 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,4 | 90±10 | 17±11 |
| 105 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,4 | 90±7 | 17±11 |
| 110 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 92±10 | 17±11 |
| 115 | 11±2 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 92±10 | 19±11 |
| 120 | 11±2 | 11±2 | 1±1 | 2,1±0,3 | 91±10 | 18±11 |

Tabla 63: Grupo RICBR. Variables hemodinámicas

| | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|-----|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 102±23 | 99±18 | - | 120±12 | - | 71±19 | - | - | 38,8±0,5 |
| S | 60±22 | 72±7 | - | 99±19 | - | 50±6 | - | - | 38,7±0,6 |
| 5 | 84±19 | 77±19 | 77±12 | 109±21 | 111±36 | 59±19 | 63±13 | 4±2 | 37,0±1,0 |
| 10 | 85±20 | 73±17 | 69±12 | 107±20 | 104±17 | 52±15 | 55±11 | 4±3 | 37,0±1,0 |
| 15 | 84±19 | 70±16 | 69±12 | 102±19 | 100±19 | 49±15 | 54±12 | 4±3 | 36,8±1,0 |
| 20 | 81±20 | 71±16 | 71±13 | 107±20 | 101±20 | 50±13 | 56±12 | 4±3 | 36,7±1,0 |
| 25 | 78±19 | 74±16 | 72±13 | 107±20 | 104±19 | 52±16 | 58±14 | 4±3 | 36,4±1,0 |
| 30 | 75±20 | 72±17 | 73±13 | 108±21 | 105±19 | 51±15 | 59±13 | 4±3 | 36,3±1,0 |
| 35 | 76±18 | 72±15 | 74±12 | 105±19 | 105±17 | 51±14 | 60±13 | 5±3 | 36,3±1,0 |
| 40 | 76±16 | 73±15 | 76±14 | 107±19 | 108±19 | 54±18 | 63±16 | 5±3 | 36,3±1,0 |
| 45 | 79±16 | 76±16 | 76±12 | 109±19 | 105±18 | 53±14 | 63±15 | 5±3 | 36,2±1,0 |
| 50 | 78±14 | 74±14 | 76±13 | 108±17 | 107±17 | 54±15 | 63±16 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 55 | 78±16 | 73±15 | 77±14 | 107±17 | 109±18 | 51±14 | 63±15 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 60 | 78±16 | 74±14 | 80±14 | 110±16 | 111±18 | 54±15 | 65±15 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 65 | 76±16 | 76±14 | 80±16 | 110±17 | 109±20 | 56±14 | 66±14 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 70 | 76±16 | 75±15 | 79±14 | 109±19 | 109±18 | 57±17 | 64±14 | 5±3 | 36,1±1,0 |
| 75 | 78±16 | 75±14 | 76±12 | 108±18 | 109±16 | 55±14 | 61±12 | 5±3 | 36,1±1,1 |
| 80 | 78±16 | 74±14 | 74±14 | 105±17 | 107±18 | 54±14 | 60±15 | 5±3 | 36,0±1,0 |
| 85 | 76±13 | 75±16 | 74±15 | 108±18 | 107±17 | 55±16 | 59±14 | 5±3 | 36,0±1,1 |
| 90 | 75±14 | 74±15 | 75±14 | 106±18 | 108±18 | 53±14 | 60±12 | 5±3 | 36,0±1,1 |
| 95 | 74±12 | 73±16 | 73±15 | 105±20 | 106±17 | 51±15 | 57±14 | 6±3 | 36,1±1,1 |
| 100 | 74±13 | 72±16 | 72±16 | 107±18 | 105±19 | 51±15 | 57±15 | 5±3 | 36,1±1,1 |
| 105 | 75±15 | 75±17 | 72±13 | 108±19 | 106±15 | 53±17 | 58±13 | 5±3 | 36,1±1,1 |
| 110 | 76±16 | 74±16 | 72±14 | 110±18 | 104±15 | 54±14 | 57±15 | 6±4 | 36,0±1,2 |
| 115 | 77±12 | 75±18 | 74±16 | 109±18 | 107±18 | 55±19 | 61±14 | 5±4 | 36,1±1,2 |
| 120 | 79±15 | 75±22 | 80±19 | 107±23 | 113±22 | 55±22 | 66±19 | 5±4 | 36,0±1,4 |

Tabla 64: Grupo RICBR. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | Etlso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|-----|---------|---------|
| B | 36±24 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 19±7 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 15±9 | 99±1 | 48±11 | 91±8 | 84±9 | 2,2±0,8 | 1,4±0,6 | 12±5 | 15± | 0,1±0,1 | 0,1±0,2 |
| 10 | 15±5 | 99±2 | 45±11 | 93±5 | 87±5 | 2,0±0,6 | 1,4±0,5 | 13±4 | 15± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 17±4 | 98±2 | 42±11 | 93±5 | 88±5 | 1,8±0,5 | 1,4±0,4 | 13±4 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±4 | 99±1 | 40±10 | 93±5 | 88±5 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±4 | 15± | 0,2±0,1 | 0,3±0,1 |
| 25 | 16±4 | 99±2 | 40±9 | 94±4 | 89±4 | 1,8±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 16±3 | 99±1 | 40±10 | 95±3 | 90±4 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 16±3 | 99±1 | 40±10 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±2 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,0 |
| 40 | 16±4 | 99±2 | 40±10 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,3±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 45 | 16±4 | 99±1 | 41±10 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,0 |
| 50 | 16±4 | 99±1 | 41±10 | 95±3 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±2 | 14± | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 55 | 16±4 | 99±1 | 41±10 | 96±2 | 90±3 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 12±2 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±4 | 99±1 | 42±10 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,4 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 17±4 | 99±2 | 42±10 | 96±3 | 91±3 | 1,8±0,4 | 1,4±0,3 | 12±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 17±4 | 99±1 | 42±11 | 96±3 | 91±3 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±2 | 14± | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| 75 | 17±4 | 99±1 | 43±11 | 96±2 | 91±3 | 1,8±0,4 | 1,5±0,3 | 12±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,0 |
| 80 | 19±4 | 99±1 | 43±11 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,4 | 1,5±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| 85 | 17±5 | 99±1 | 43±11 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 17±5 | 99±1 | 43±10 | 96±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 12±4 | 13± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±5 | 99±1 | 44±11 | 97±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 13±3 | 13± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 18±5 | 99±1 | 44±11 | 97±2 | 91±2 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 12±3 | 13± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 17±5 | 99±1 | 44±11 | 97±2 | 91±2 | 1,6±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 14± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 17±5 | 99±1 | 44±11 | 97±2 | 91±3 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13± | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 18±5 | 99±1 | 43±3 | 97±1 | 92±1 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 12±3 | 13± | 0,2±0,1 | 0,3±0,1 |
| 120 | 18±6 | 99±1 | 43±4 | 97±1 | 92±1 | 1,7±0,3 | 1,4±0,3 | 13±3 | 13± | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 |

Tabla 65: Grupo RICBR. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 87±12 | - |
| 10 | 9±4 | 8±4 | 1±1 | 2,2±0,8 | 86±15 | 31±16 |
| 15 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 30±16 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 87±15 | 31±16 |
| 25 | 10±2 | 10±2 | 2±2 | 2,2±0,2 | 86±15 | 31±15 |
| 30 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,3 | 85±15 | 30±16 |
| 35 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 30±14 |
| 40 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,5 | 87±13 | 29±15 |
| 45 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 30±16 |
| 50 | 10±3 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 29±15 |
| 55 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 29±15 |
| 60 | 10±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±15 |
| 65 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 28±15 |
| 70 | 11±2 | 10±2 | 2±2 | 2,2±0,2 | 86±15 | 28±15 |
| 75 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±14 | 28±16 |
| 80 | 11±2 | 10±2 | 1±1 | 2,2±0,2 | 85±14 | 27±15 |
| 85 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 27±15 |
| 90 | 11±3 | 11±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 27±14 |
| 95 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 84±16 | 27±15 |
| 100 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 27±15 |
| 105 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,2±0,2 | 85±15 | 28±16 |
| 110 | 10±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,3 | 87±14 | 29±17 |
| 115 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 87±13 | 30±20 |
| 120 | 11±2 | 10±2 | 2±1 | 2,1±0,2 | 88±14 | 30±20 |

Tabla 66: Grupo RICAR. Variables hemodinámicas

| TIEMPO | FC | PAM | PAMI | PS | PSI | PD | PDI | PVC | TA |
|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----|----------|
| B | 113±40 | 122±0 | - | 130±0 | - | 81±0 | - | - | 38,5±0,5 |
| S | 74±24 | 91±25 | - | 96±1 | - | 75±31 | - | - | 38,3±0,7 |
| 5 | 78±25 | 75±20 | 86±8 | 104±18 | 127±41 | 52±24 | 46±10 | 5±2 | 36,7±0,9 |
| 10 | 78±22 | 70±21 | 73±13 | 100±25 | 117±21 | 50±18 | 56±13 | 4±3 | 36,5±0,9 |
| 15 | 78±22 | 67±22 | 66±14 | 99±26 | 107±17 | 47±17 | 50±12 | 4±3 | 36,3±1,0 |
| 20 | 73±21 | 69±24 | 66±18 | 95±27 | 110±29 | 48±25 | 54±19 | 5±3 | 36,0±1,1 |
| 25 | 72±18 | 64±19 | 77±25 | 91±24 | 124±37 | 45±19 | 61±22 | 5±3 | 35,9±1,0 |
| 30 | 73±17 | 64±19 | 82±28 | 90±23 | 131±38 | 51±23 | 65±25 | 5±3 | 35,9±0,8 |
| 35 | 76±27 | 65±20 | 80±24 | 92±23 | 127±29 | 47±20 | 64±22 | 6±2 | 35,9±0,8 |
| 40 | 73±18 | 69±19 | 75±23 | 98±23 | 118±34 | 50±19 | 59±22 | 6±3 | 35,8±0,7 |
| 45 | 69±17 | 70±20 | 69±23 | 98±22 | 114±32 | 49±18 | 53±21 | 6±3 | 35,7±0,7 |
| 50 | 72±20 | 66±18 | 68±19 | 96±23 | 110±28 | 44±19 | 52±17 | 6±2 | 35,4±1,3 |
| 55 | 74±18 | 70±18 | 72±21 | 100±22 | 109±29 | 49±20 | 57±20 | 5±2 | 35,4±1,3 |
| 60 | 76±18 | 72±20 | 73±17 | 102±23 | 115±18 | 52±18 | 57±18 | 5±2 | 35,3±1,3 |
| 65 | 78±20 | 73±21 | 69±12 | 103±25 | 114±12 | 53±18 | 56±11 | 5±2 | 35,2±1,4 |
| 70 | 76±18 | 73±28 | 70±15 | 106±21 | 111±22 | 55±17 | 52±15 | 5±2 | 34,9±2,0 |
| 75 | 78±19 | 77±24 | 74±15 | 104±25 | 116±20 | 57±21 | 57±15 | 6±2 | 34,8±2,1 |
| 80 | 78±21 | 76±23 | 76±20 | 102±28 | 117±23 | 60±23 | 56±21 | 5±3 | 34,8±2,2 |
| 85 | 76±23 | 77±26 | 76±18 | 107±26 | 119±22 | 58±23 | 58±17 | 5±3 | 34,7±2,3 |
| 90 | 74±23 | 82±23 | 76±18 | 109±30 | 120±14 | 61±21 | 59±18 | 5±3 | 34,6±2,3 |
| 95 | 74±21 | 80±28 | 71±17 | 110±28 | 113±19 | 56±23 | 55±17 | 5±3 | 34,6±2,4 |
| 100 | 76±22 | 80±27 | 77±20 | 108±29 | 122±22 | 60±26 | 63±21 | 5±3 | 34,6±2,4 |
| 105 | 76±20 | 81±26 | 78±16 | 105±23 | 121±16 | 54±21 | 64±17 | 5±3 | 34,4±2,4 |
| 110 | 75±19 | 76±24 | 71±16 | 104±25 | 116±13 | 56±23 | 56±17 | 5±2 | 34,4±2,4 |
| 115 | 74±20 | 64±33 | 70±17 | 106±27 | 113±15 | 54±25 | 54±19 | 5±3 | 34,4±2,4 |
| 120 | 76±21 | 76±23 | 71±17 | 108±24 | 113±12 | 57±24 | 56±18 | 5±2 | 34,4±2,4 |

Tabla 67: Grupo RICAR. Variables respiratorias

| | FR | SpO ₂ | EtCO ₂ | FiO ₂ | EtO ₂ | Filso | Etlso | VTE | VTI | VME | VMI |
|-----|-------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------|---------|------|------|---------|---------|
| B | 32±13 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| S | 22±9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 16±10 | 99±2 | 45±12 | 92±7 | 84±9 | 2,2±0,4 | 1,5±0,2 | 11±5 | 12±4 | 0,1±0,1 | 0,2±0,1 |
| 10 | 15±5 | 98±2 | 44±14 | 94±5 | 87±6 | 2,0±0,5 | 1,5±0,2 | 16±5 | 17±5 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 15 | 16±4 | 99±1 | 43±13 | 93±4 | 88±4 | 1,7±0,2 | 1,3±0,2 | 12±3 | 12±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 20 | 17±5 | 98±2 | 40±6 | 94±3 | 88±5 | 1,5±0,3 | 1,2±0,2 | 12±4 | 12±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 25 | 17±5 | 98±2 | 40±6 | 94±3 | 88±4 | 1,5±0,2 | 1,2±0,2 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 30 | 17±5 | 98±3 | 39±4 | 95±3 | 89±2 | 1,5±0,2 | 1,2±0,2 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 35 | 17±5 | 98±2 | 38±3 | 95±2 | 90±2 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 40 | 17±5 | 98±2 | 39±3 | 95±2 | 90±3 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 45 | 17±5 | 99±2 | 40±3 | 95±2 | 90±2 | 1,6±0,1 | 1,3±0,1 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 50 | 17±5 | 98±2 | 40±3 | 95±2 | 91±2 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 55 | 17±5 | 99±1 | 40±3 | 96±2 | 91±2 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 60 | 17±5 | 98±1 | 40±4 | 96±1 | 91±2 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 65 | 18±5 | 99±1 | 40±5 | 95±2 | 91±2 | 1,5±0,2 | 1,3±0,2 | 13±4 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 70 | 18±5 | 99±1 | 39±6 | 95±2 | 91±2 | 1,6±0,2 | 1,3±0,2 | 13±4 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 75 | 18±5 | 99±2 | 40±7 | 96±2 | 91±3 | 1,6±0,2 | 1,3±0,2 | 13±3 | 13±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 80 | 19±6 | 99±1 | 41±6 | 96±2 | 91±3 | 1,6±0,2 | 1,3±0,2 | 14±3 | 14±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 85 | 19±6 | 99±1 | 40±6 | 96±2 | 92±2 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 90 | 18±7 | 99±1 | 40±6 | 97±2 | 92±2 | 1,7±0,2 | 1,4±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 95 | 18±7 | 99±1 | 39±6 | 97±2 | 92±2 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 14±2 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 100 | 17±7 | 99±1 | 40±7 | 97±2 | 92±2 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 15±3 | 15±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 105 | 17±6 | 99±1 | 41±5 | 97±2 | 91±3 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 14±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 110 | 17±6 | 99±1 | 41±5 | 97±2 | 92±3 | 1,6±0,2 | 1,4±0,2 | 14±2 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 115 | 17±7 | 99±1 | 39±6 | 97±2 | 92±2 | 1,5±0,2 | 1,4±0,2 | 14±2 | 14±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| 120 | 17±6 | 99±1 | 39±5 | 97±2 | 92±2 | 1,5±0,2 | 1,4±0,2 | 13±3 | 14±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |

Tabla 68: Grupo RICAR. Variables de espirometría

| | <i>Ppico</i> | <i>Pplat</i> | <i>PEEP</i> | <i>I:E</i> | <i>V₀₅</i> | <i>Comp</i> |
|-----|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------|
| 5 | - | - | - | - | 87±17 | - |
| 10 | 10±5 | 10±5 | 1±1 | 2,7±1,0 | 84±17 | 19±21 |
| 15 | 10±4 | 10±4 | 1±1 | 2,5±0,9 | 87±11 | 19±22 |
| 20 | 10±3 | 10±3 | 1±1 | 2,8±0,9 | 85±13 | 19±19 |
| 25 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 86±15 | 18±19 |
| 30 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,4 | 87±12 | 19±21 |
| 35 | 11±3 | 10±3 | 2±1 | 2,1±0,4 | 97±15 | 18±20 |
| 40 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,3±0,2 | 86±15 | 18±20 |
| 45 | 11±3 | 10±3 | 1±0 | 2,1±0,4 | 86±15 | 20±25 |
| 50 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 83±17 | 19±25 |
| 55 | 11±3 | 11±3 | 1±1 | 2,2±0,2 | 96±15 | 18±20 |
| 60 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,2 | 83±13 | 17±20 |
| 65 | 11±3 | 11±2 | 1±1 | 2,1±0,2 | 84±17 | 19±22 |
| 70 | 11±3 | 11±3 | 2±1 | 2,1±0,3 | 82±17 | 20±22 |
| 75 | 11±3 | 11±3 | 1±0 | 2,1±0,3 | 82±15 | 22±25 |
| 80 | 12±3 | 11±3 | 1±1 | 2,1±0,3 | 84±16 | 21±22 |
| 85 | 12±3 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,3 | 84±16 | 21±22 |
| 90 | 12±3 | 11±3 | 2±1 | 2,2±0,3 | 84±14 | 22±22 |
| 95 | 11±3 | 11±2 | 2±1 | 2,1±0,3 | 87±10 | 24±21 |
| 100 | 11±3 | 11±2 | 1±1 | 2,1±0,3 | 86±9 | 27±28 |
| 105 | 11±3 | 11±3 | 1±1 | 2,2±0,3 | 86±8 | 21±22 |
| 110 | 10±3 | 11±3 | 1±0 | 2,3±0,3 | 88±12 | 25±23 |
| 115 | 11±2 | 11±2 | 1±0 | 2,2±0,3 | 86±10 | 25±23 |
| 120 | 11±2 | 11±2 | 1±1 | 2,2±0,3 | 87±14 | 24±22 |

Tabla 69: Tiempos de recuperación del estudio clínico

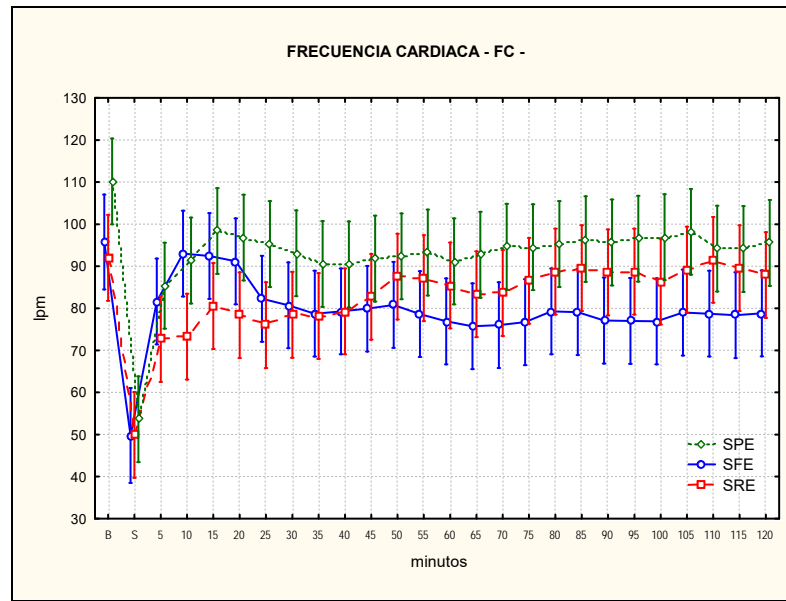
| | <i>Grupo</i> | <i>TE</i> | <i>TDE</i> | <i>TP</i> | <i>TTR</i> |
|------------|--------------|-----------|------------|-----------|------------|
| <i>RIC</i> | Global | 9±7 | 8±7 | 10±8 | 26±14 |
| <i>RSC</i> | Global | 8±5 | 9±10 | 9±8 | 22±10 |
| <i>RIC</i> | BR | 9±8 | 7±6 | 10±7 | 26±14 |
| | AR | 8±6 | 9±7 | 13±11 | 29±20 |
| <i>RSC</i> | BR | 7±5 | 7±7 | 8±8 | 21±10 |
| | AR | 9±6 | 15±16 | 12±8 | 31±12 |
| <i>RIC</i> | TN | 7±5 | 10±7 | 13±8 | 28±15 |
| | TB | 10±9 | 5±6 | 6±4 | 23±14 |
| <i>RSC</i> | TN | 8±5 | 10±11 | 9±8 | 24±11 |
| | TB | 8±6 | 7±9 | 8±8 | 20±9 |

ESTUDIO EXPERIMENTAL COMPARATIVO

Estudio comparativo sevoflurano

VARIABLES HEMODINÁMICAS

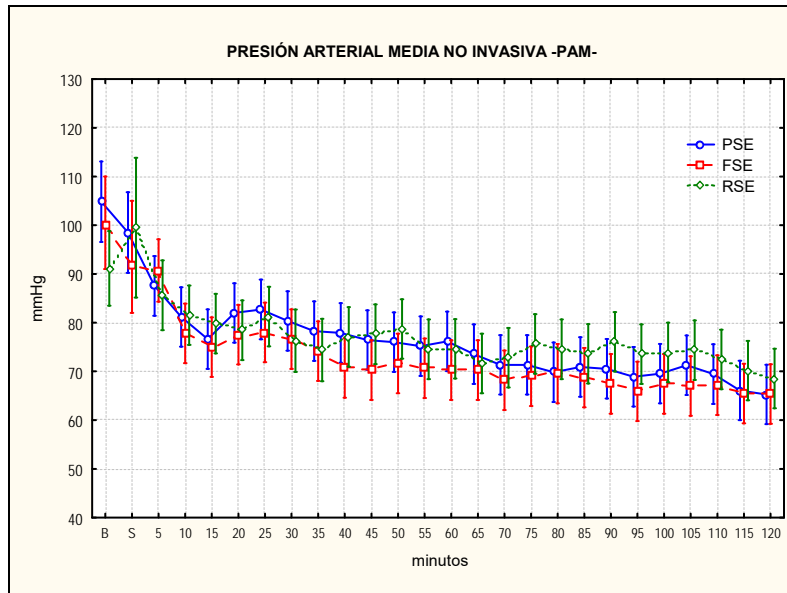
Gráfica 1: Frecuencia cardíaca



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PSE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| FSE | a | a* | a | a# | a# | a# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

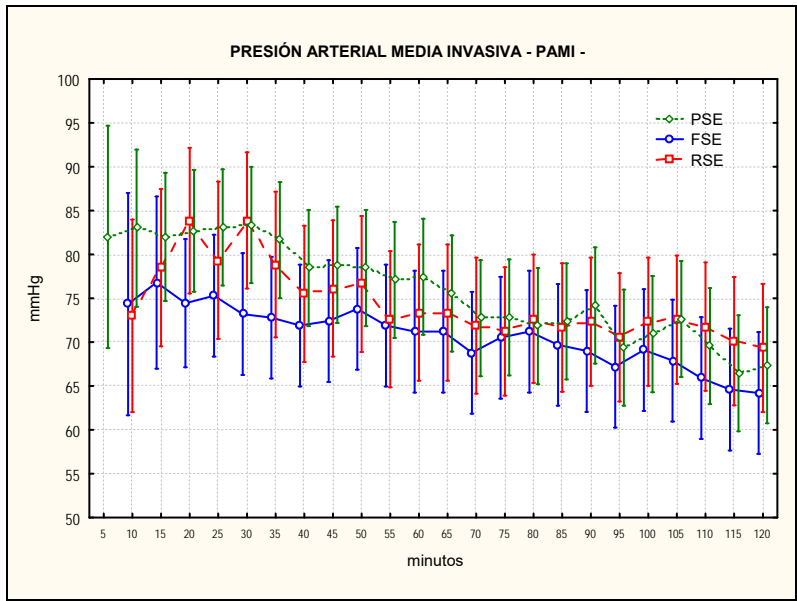
Gráfica 2: Presión arterial media no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a* | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

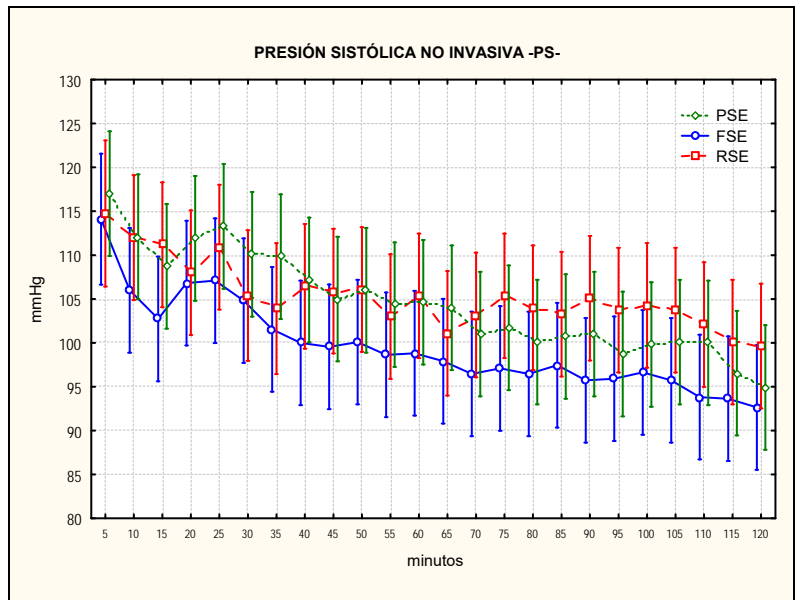
Gráfica 3: Presión arterial media invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

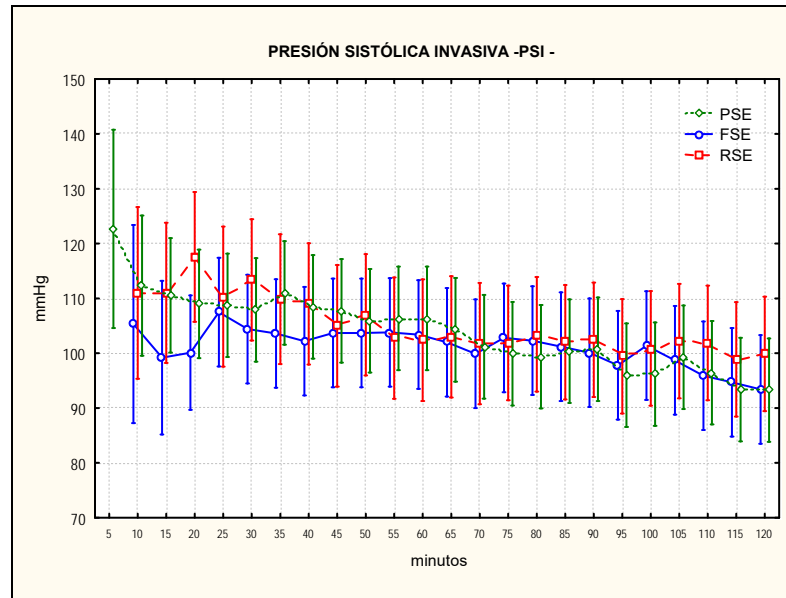
Gráfica 4: Presión sistólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

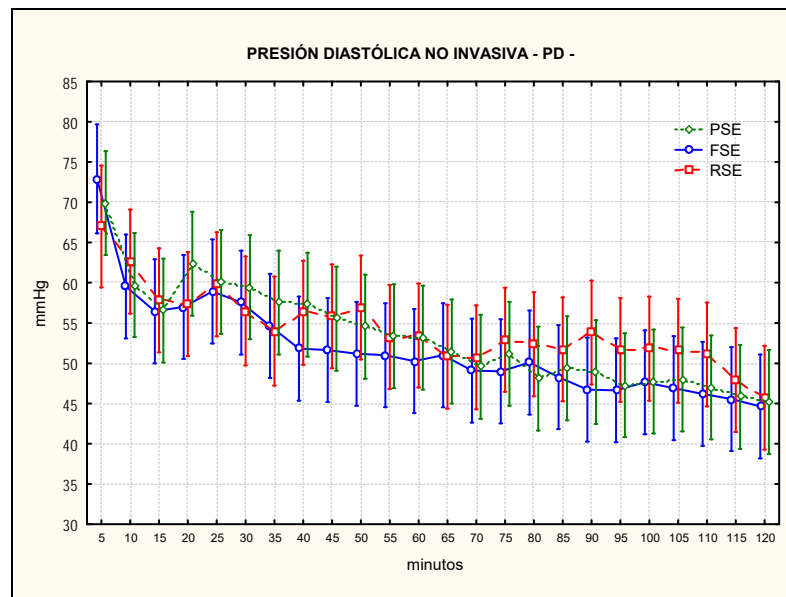
Gráfica 5: Presión sistólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

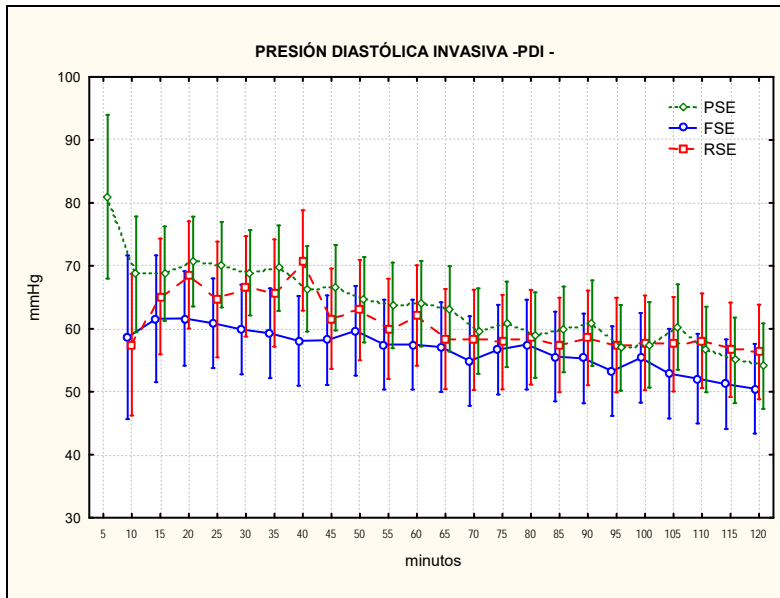
Gráfica 6: Presión diastólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | b | |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

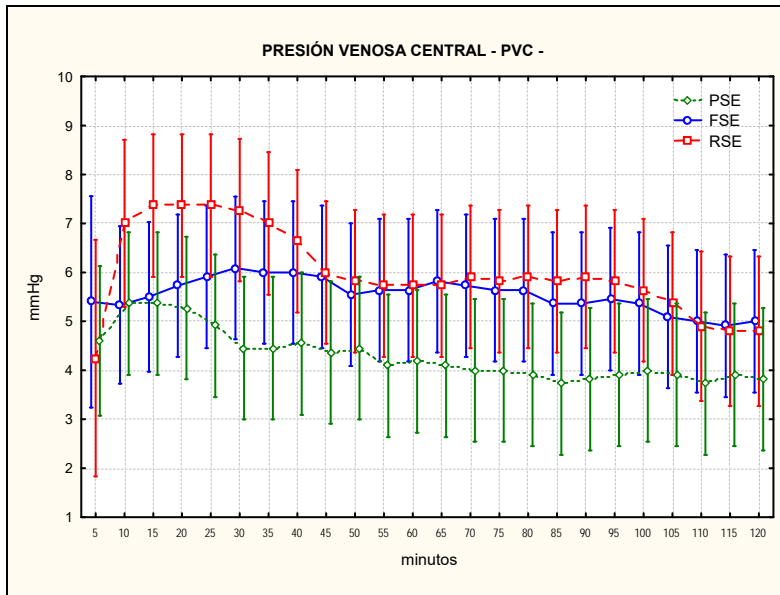
Gráfica 7: Presión diastólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 8: Presión venosa central

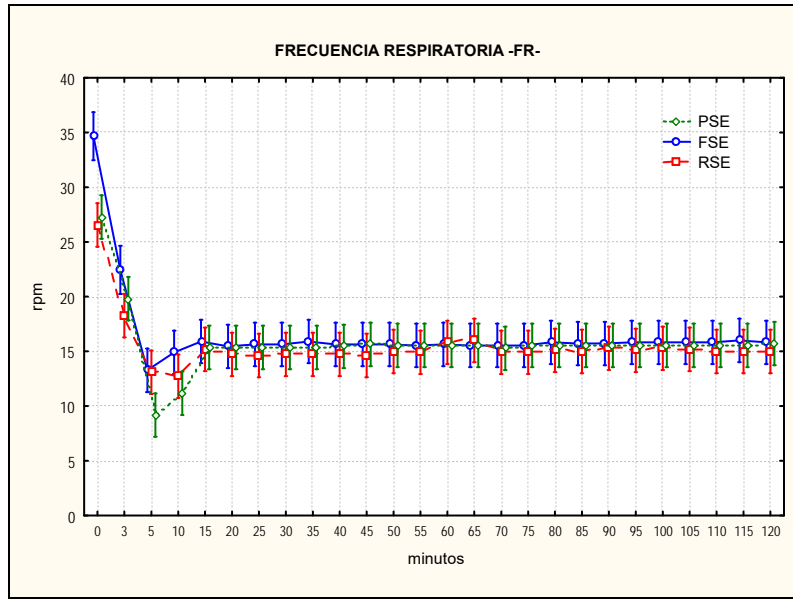


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

VARIABLES RESPIRATORIAS

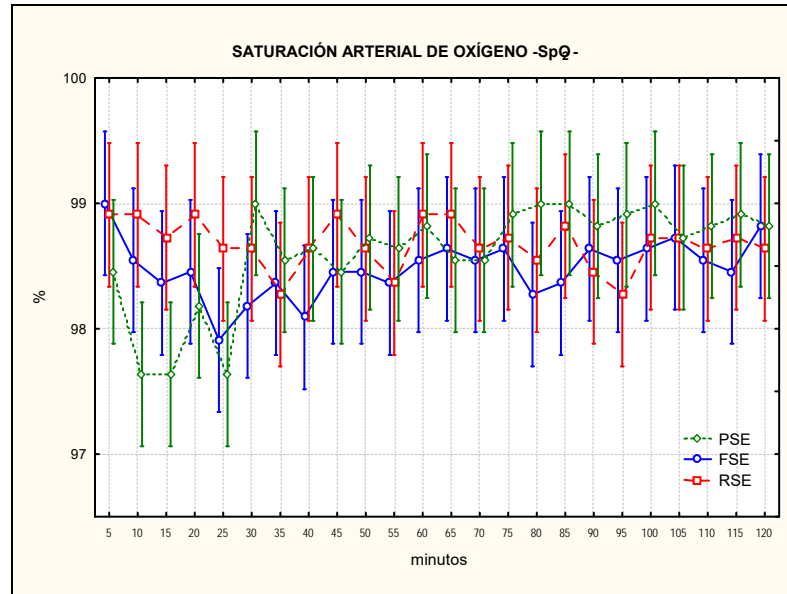
Gráfica 9: Frecuencia respiratoria



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PSE | a | a* | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| FSE | b | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSE | b | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

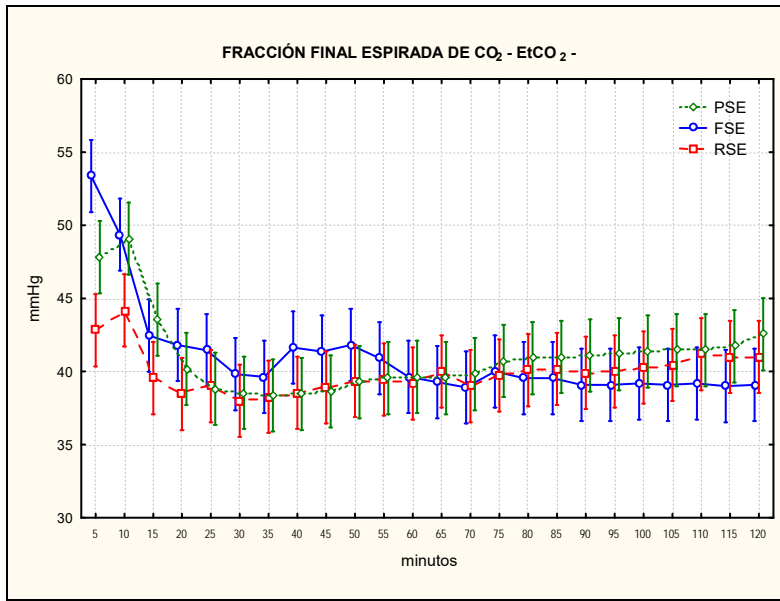
Gráfica 10: Saturación arterial de oxígeno



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

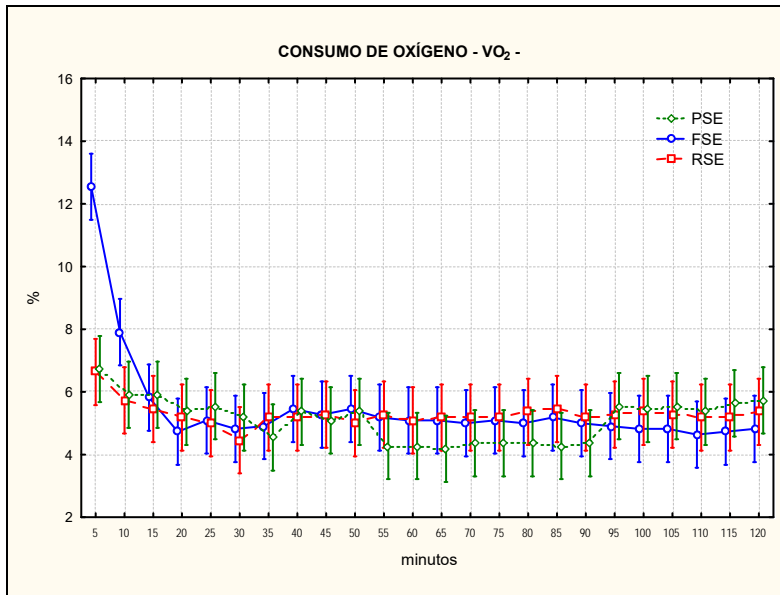
Gráfica 11: Fracción Espirado de CO₂



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

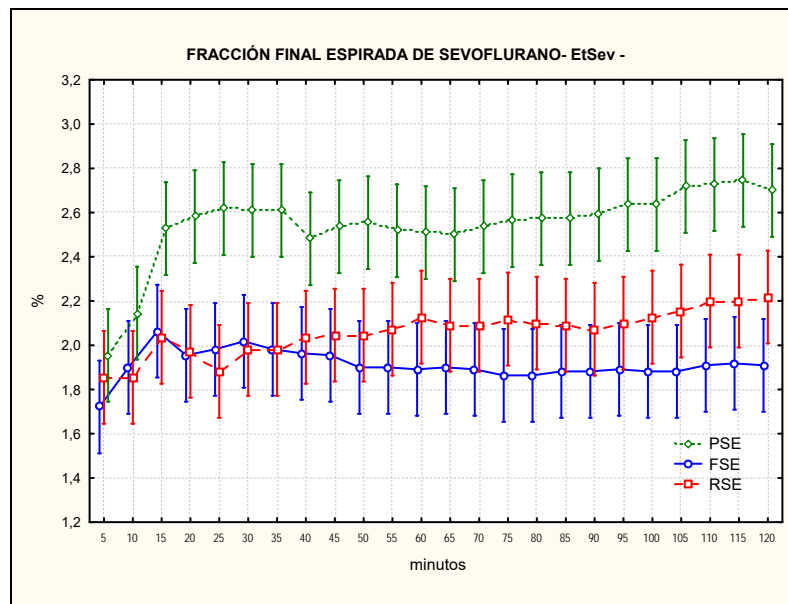
Gráfica 12: Consumo de oxígeno



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

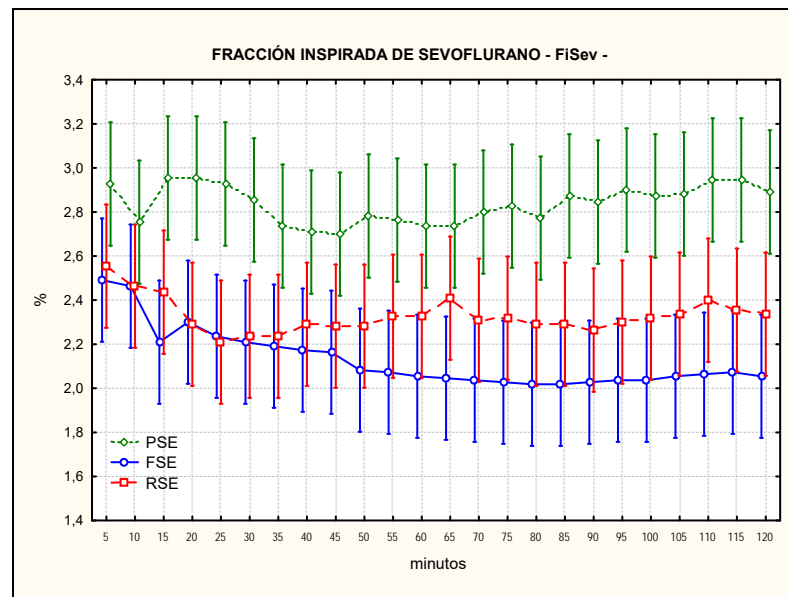
Gráfica 13: Fracción final espirada de sevoflurano



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | b | a | a | a | a | b | a | a | a | b | b | b | b | b | b | b | b | b | b | b | b | c |
| FSE | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

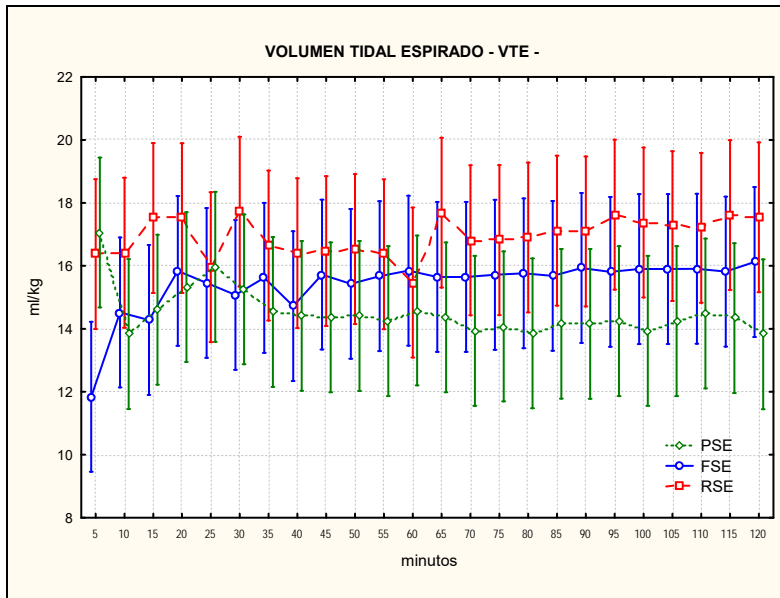
Gráfica 14: Fracción inspirada de sevoflurano



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | a | b | a | a | b | b | a | c | |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

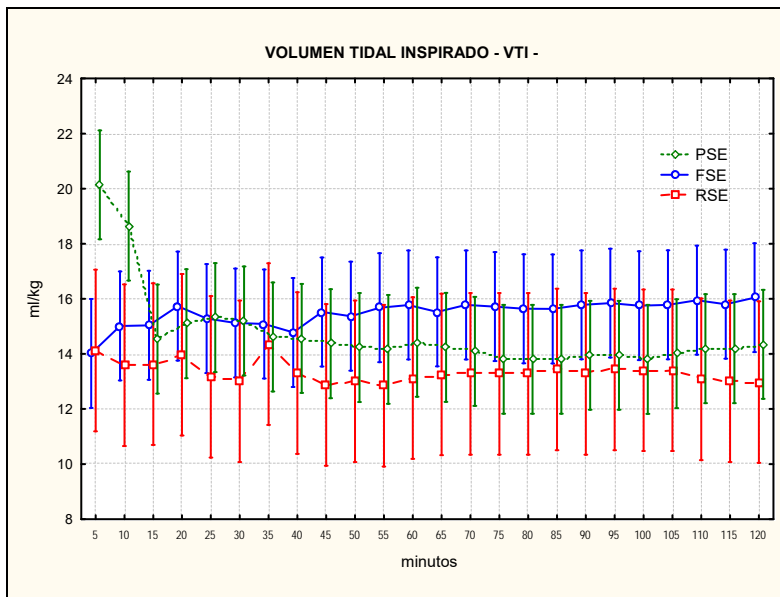
Gráfica 15: Volumen tidal espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

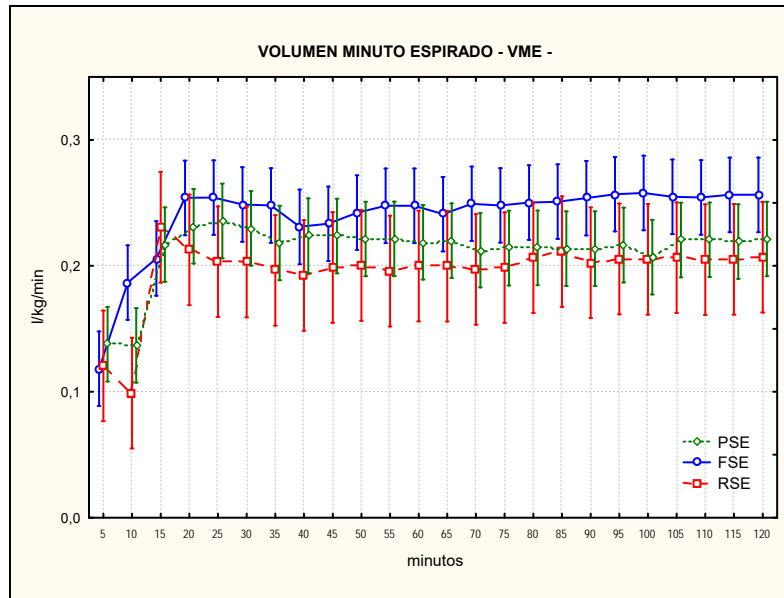
Gráfica 16: Volumen tidal inspirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | c |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

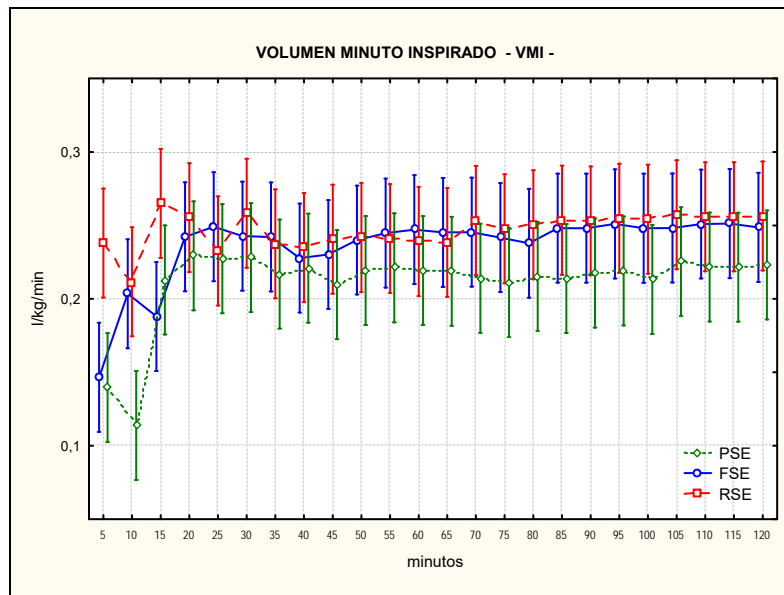
Gráfica 17: Volumen minuto espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | c |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 18: Volumen minuto inspirado

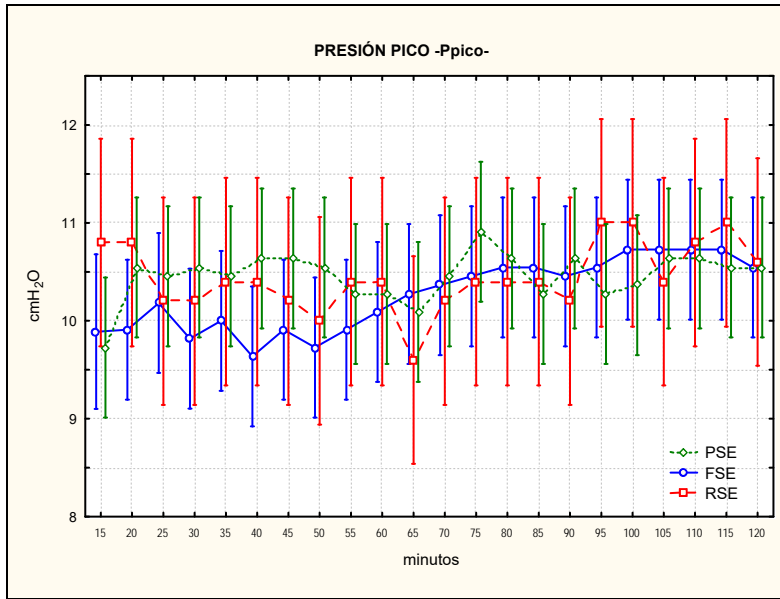


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

VARIABLES DE ESPIROMETRÍA

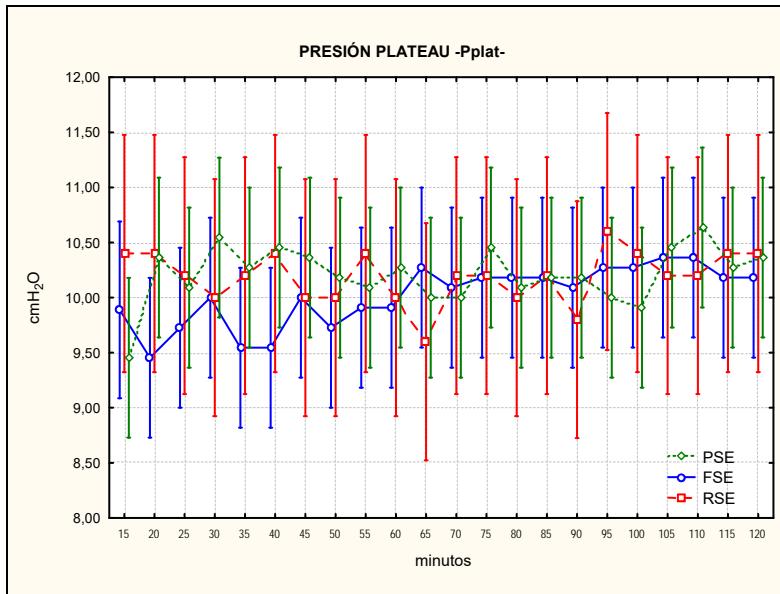
Gráfica 19: Presión pico



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

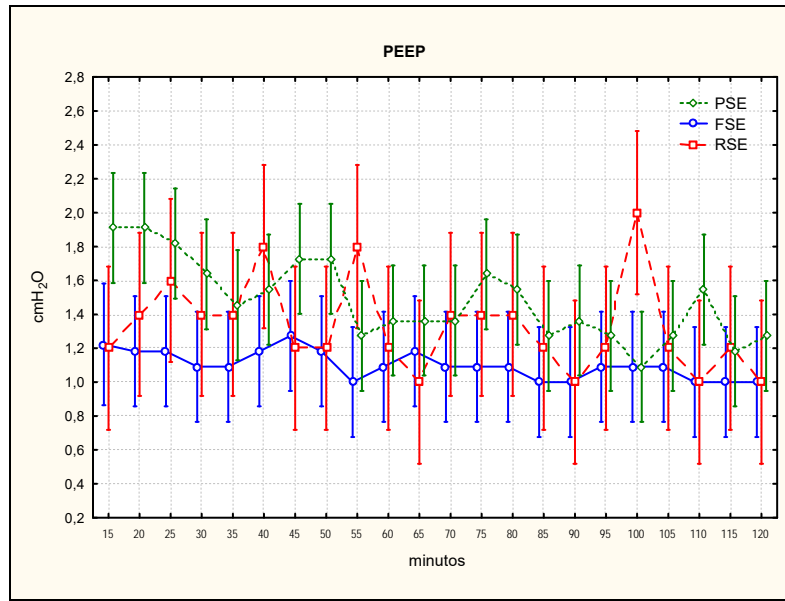
Gráfica 20: Presión plateau



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

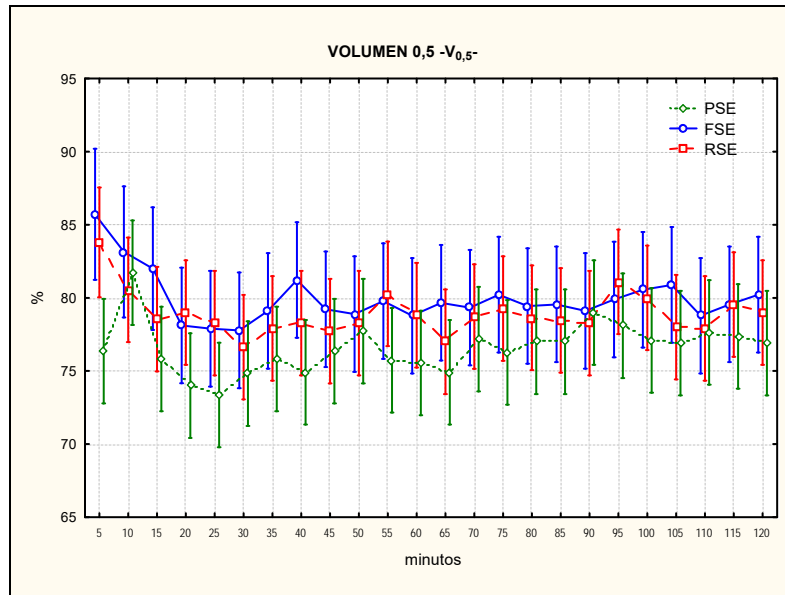
Gráfica 21: PEEP



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

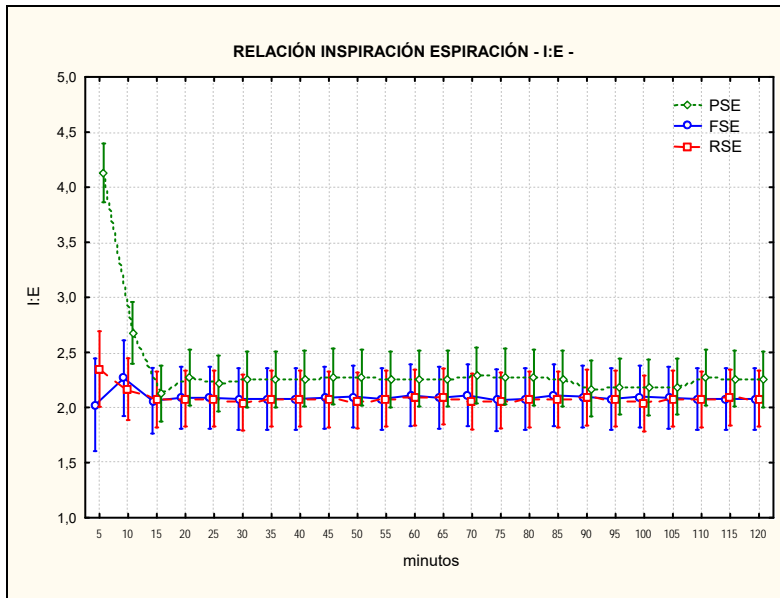
Gráfica 22: Volumen 0,5



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

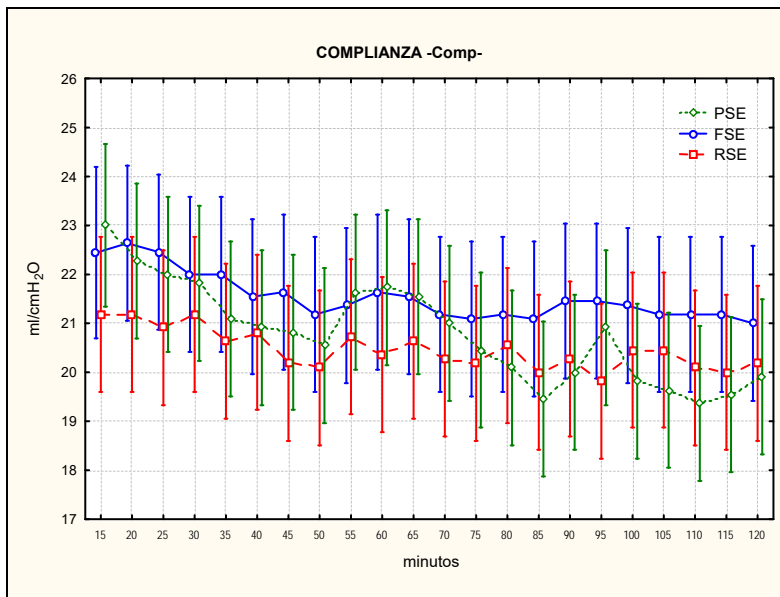
Gráfica 23: Inspirado: Espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 24: Complianza

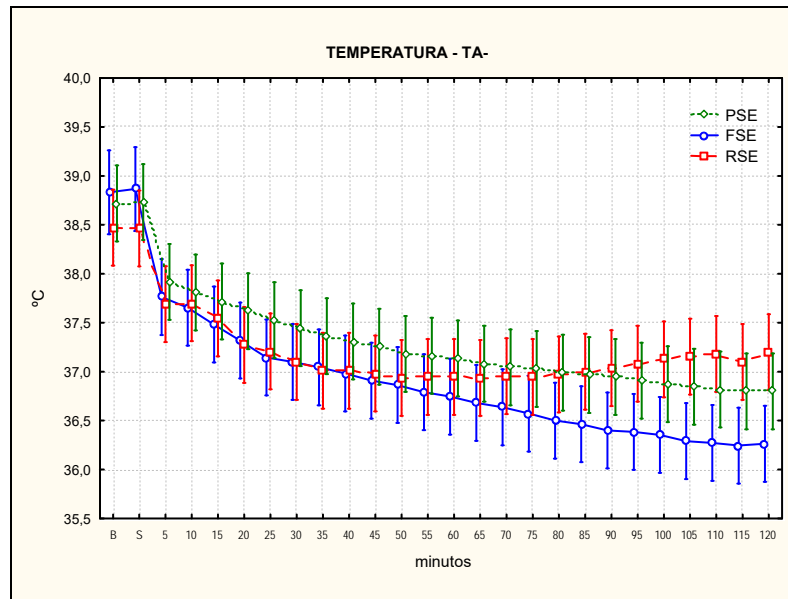


| | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Otras variables

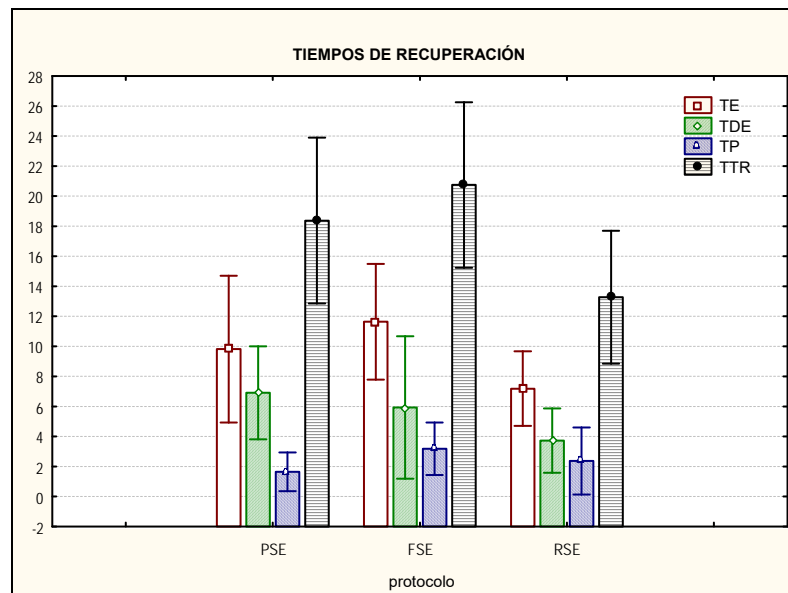
Gráfica 25: Temperatura



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PSE | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 26: Tiempos de recuperación



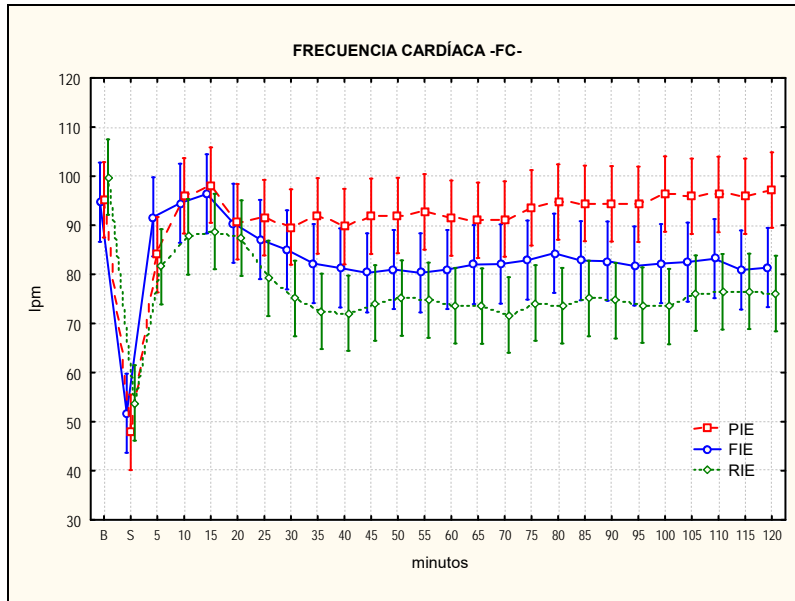
| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| PSE | ab | a | a | ab |
| FSE | a | a | a | a |
| RSE | b | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Estudio comparativo isoflurano

VARIABLES HEMODINÁMICAS

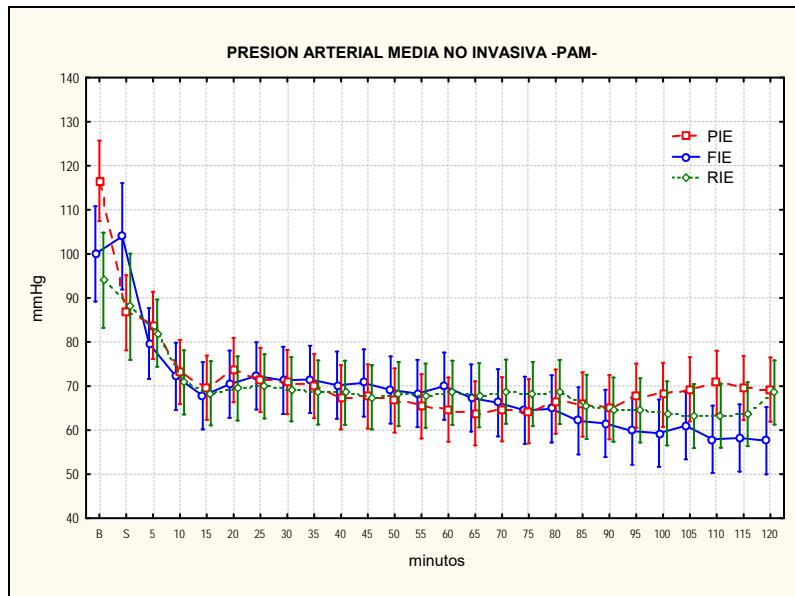
Gráfica 27: Frecuencia cardíaca



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| PIE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | |
| FIE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |
| RIE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | c |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

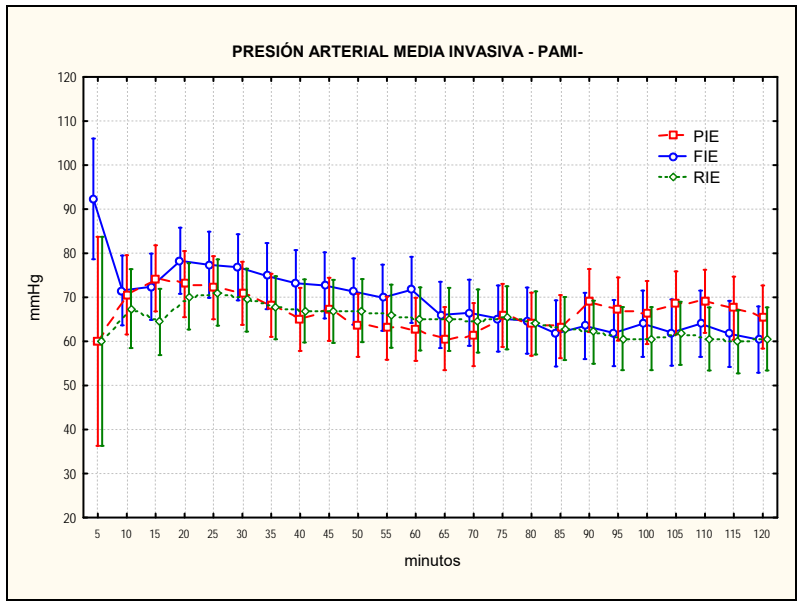
Gráfica 28: Presión arterial media no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PIE | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

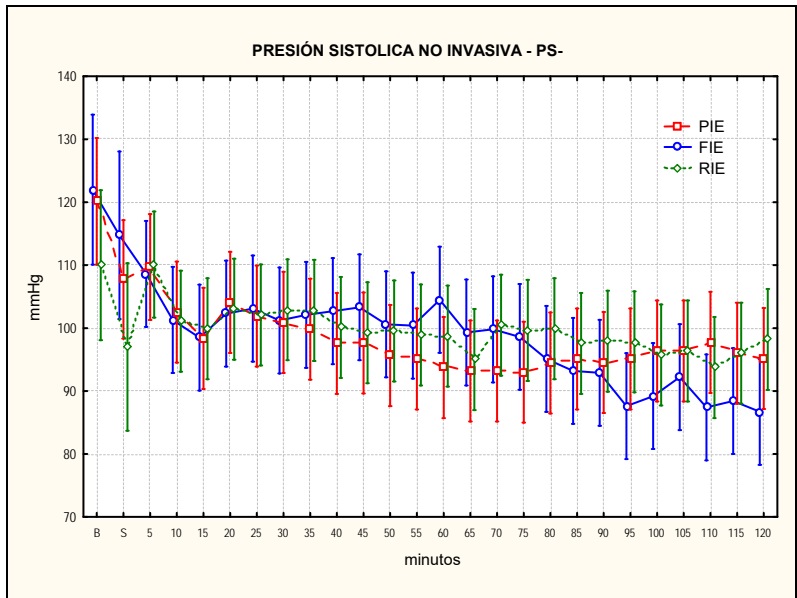
Gráfica 29: Presión arterial media invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

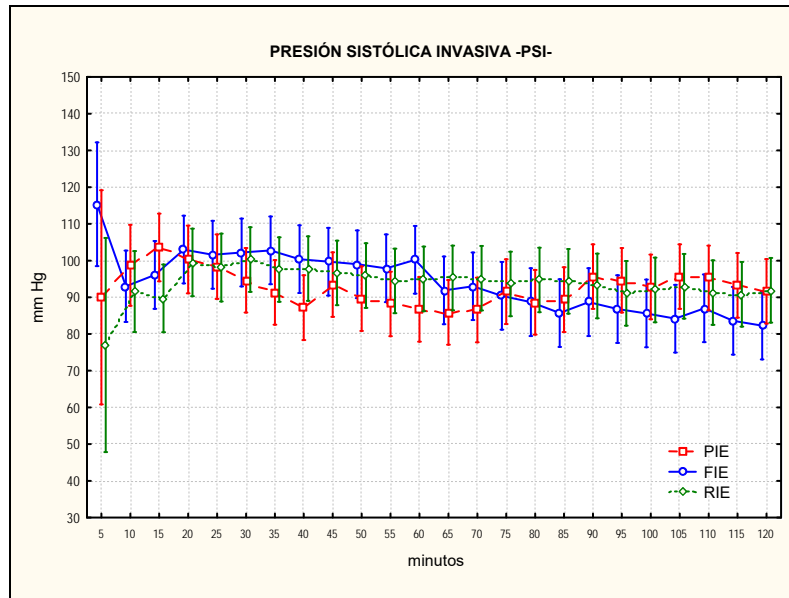
Gráfica 30: Presión sistólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

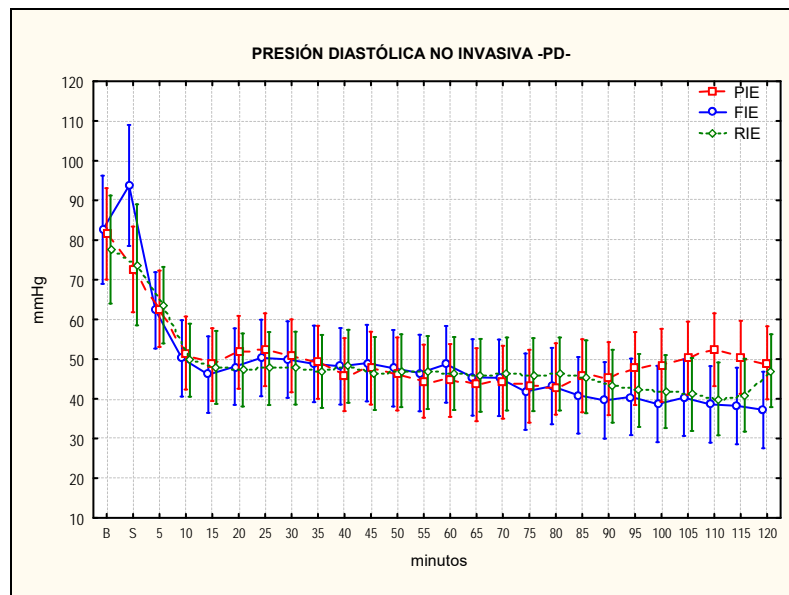
Gráfica 31: Presión sistólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

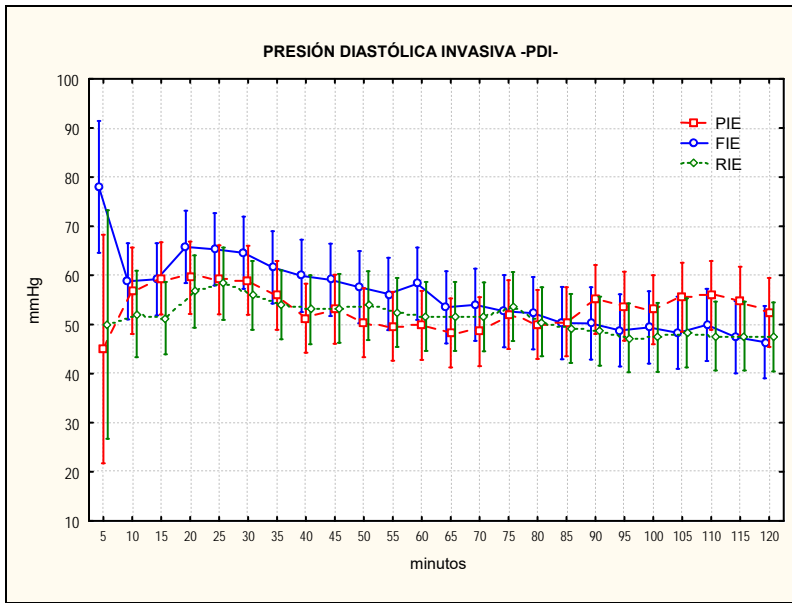
Gráfica 32: Presión diastólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|---|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| PIE | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | |
| FIE | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b | |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

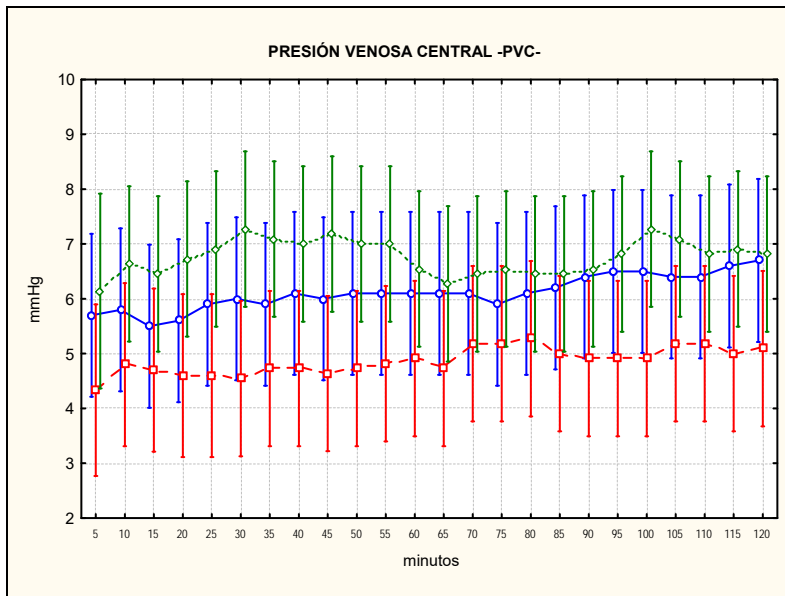
Gráfica 33: Presión diastólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 34: Presión venosa central

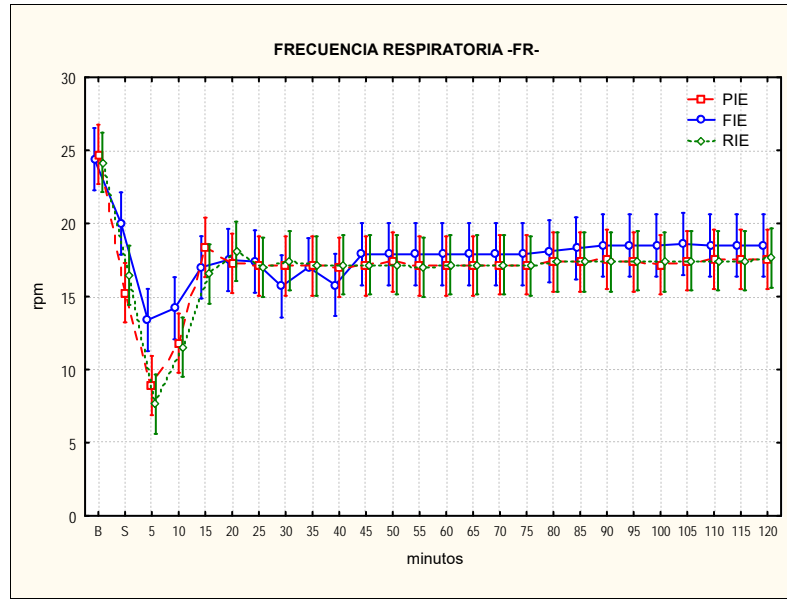


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | c |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

VARIABLES RESPIRATORIAS

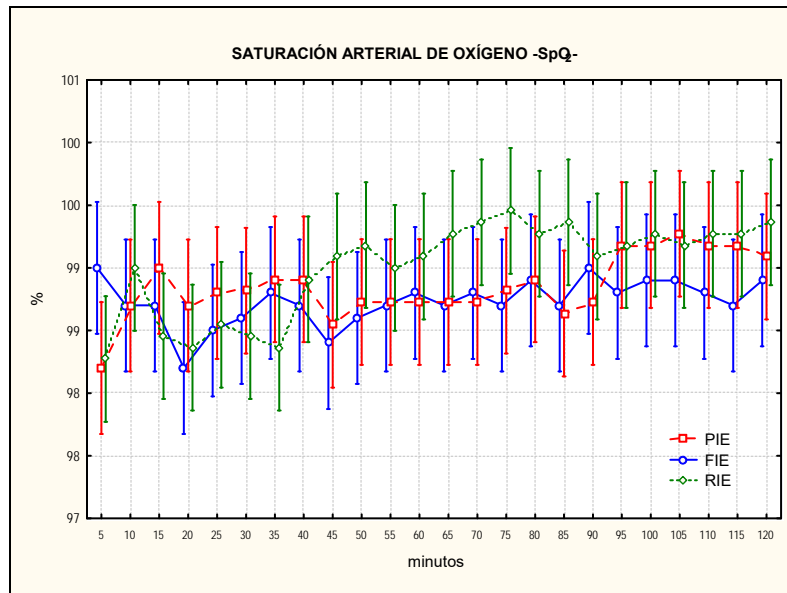
Gráfica 35: Frecuencia respiratoria



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| PIE | a | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| FIE | b | a | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | b | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

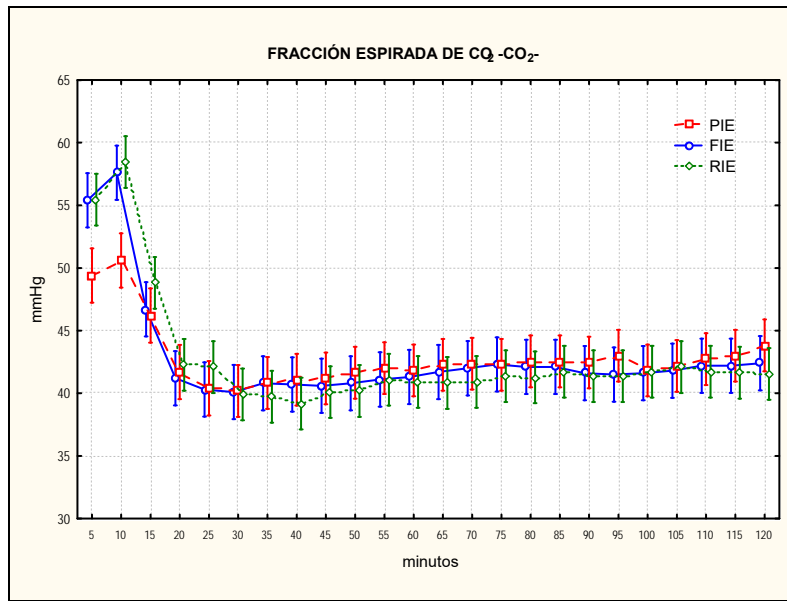
Gráfica 36: Saturación arterial de oxígeno



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

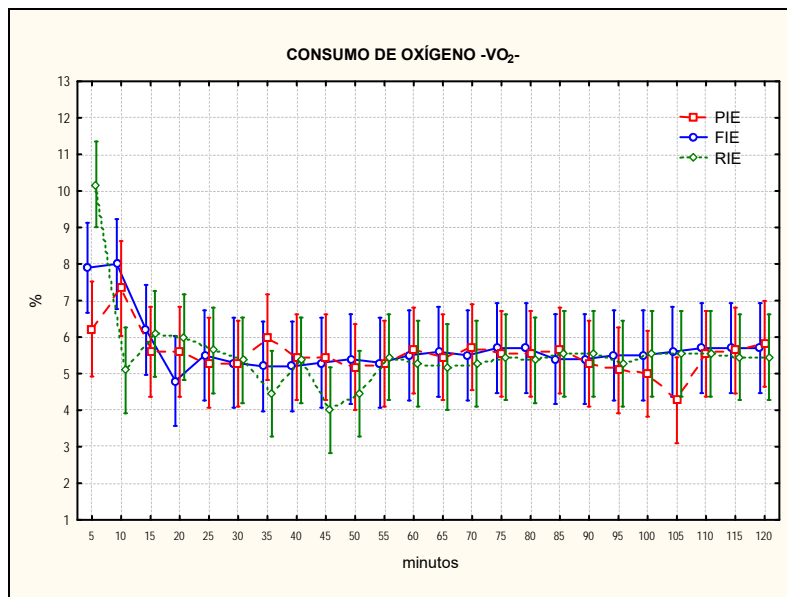
Gráfica 37: Fracción Espirado de CO₂



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

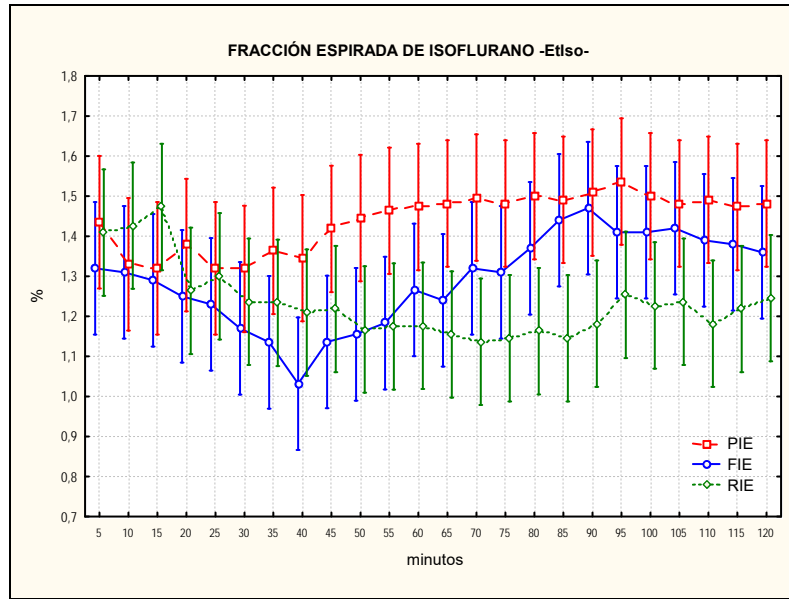
Gráfica 38: Consumo de oxígeno



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

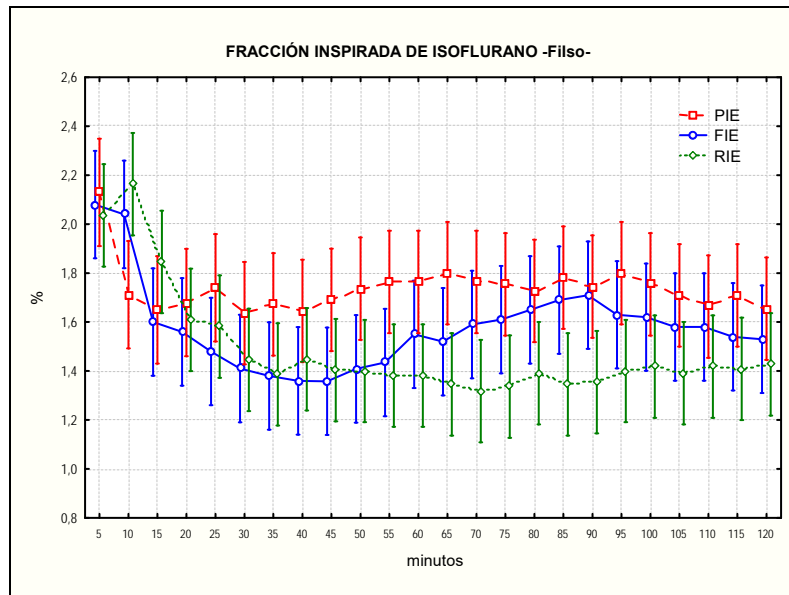
Gráfica 39: Fracción final espirada de isoflurano



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | c | |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

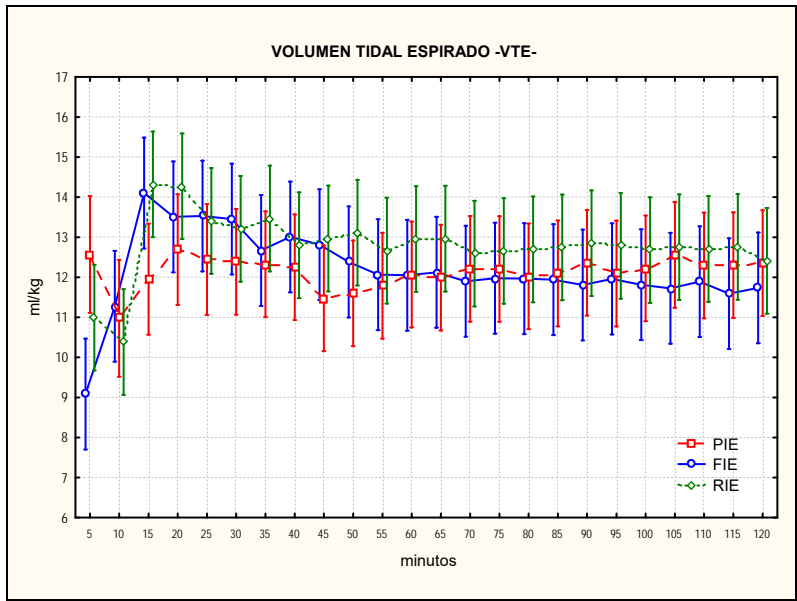
Gráfica 40: Fracción inspirada de isoflurano



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | c | |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

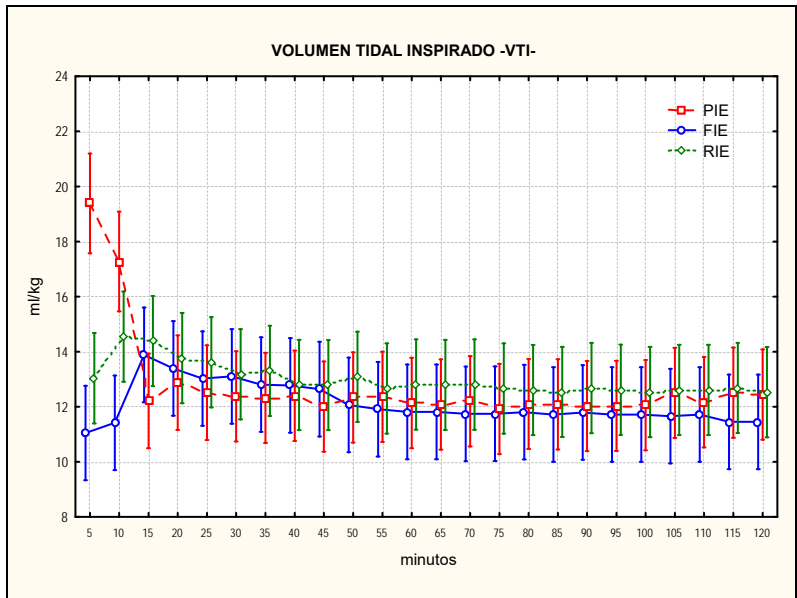
Gráfica 41: Volumen tidal espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

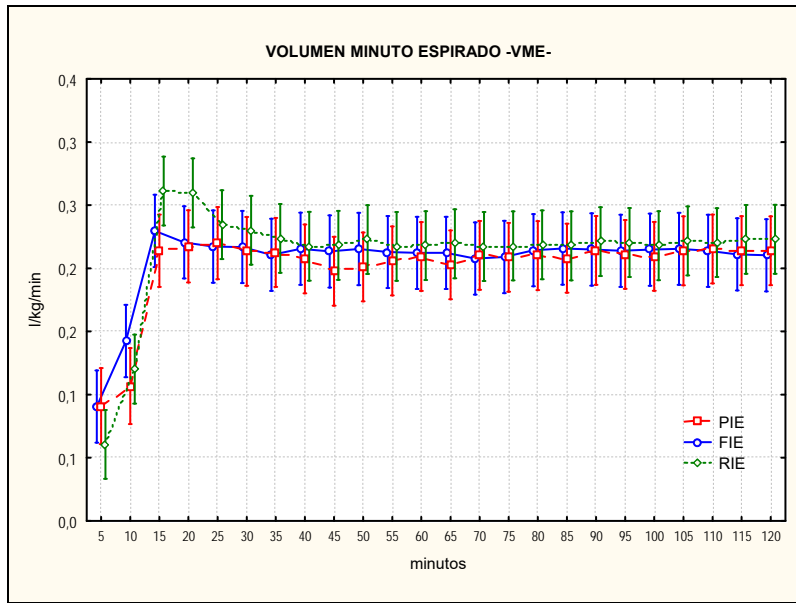
Gráfica 42: Volumen tidal inspirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|----|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | ab |
| FIE | b | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | b | ab | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

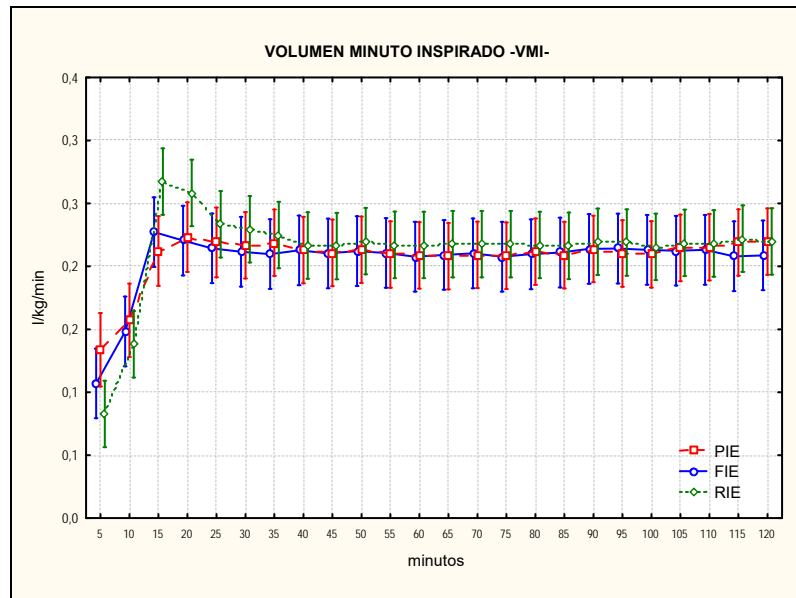
Gráfica 43: Volumen minuto espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 44: Volumen minuto inspirado

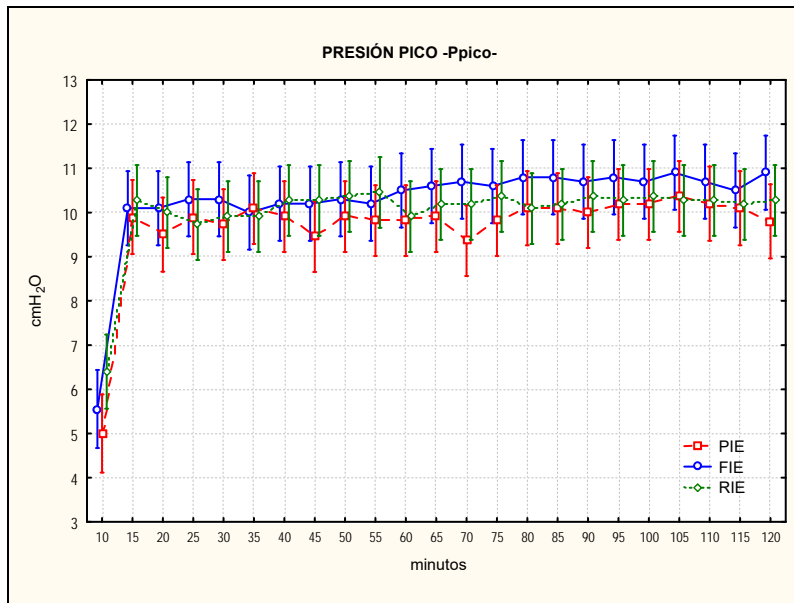


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Variables de espirometría

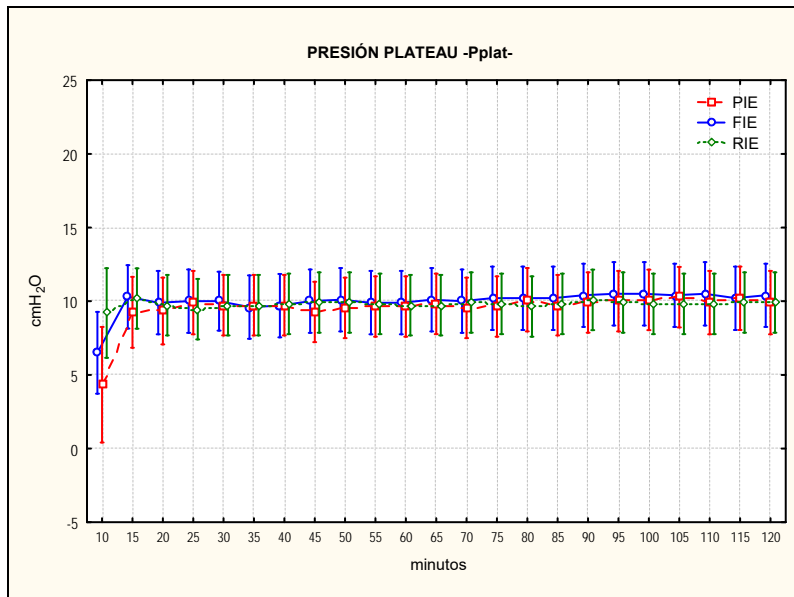
Gráfica 45: Presión pico



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|----|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | ab |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

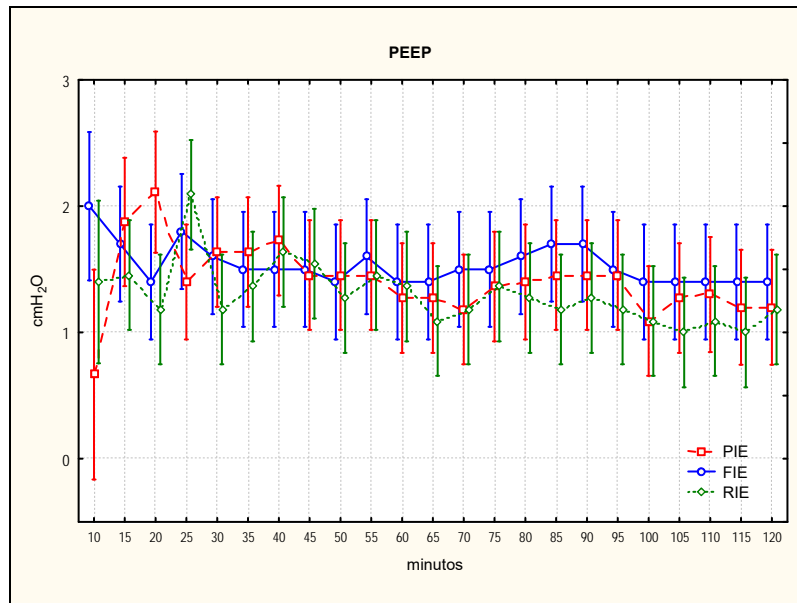
Gráfica 46: Presión plateau



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

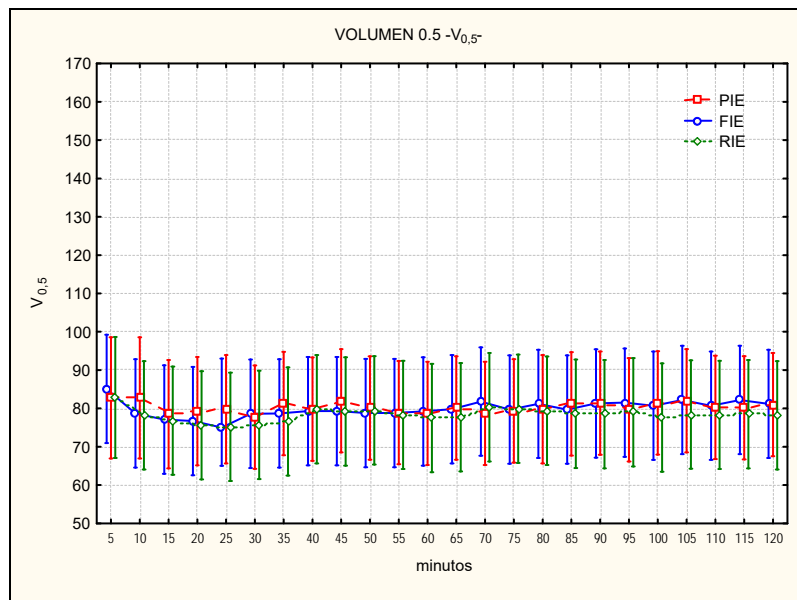
Gráfica 47: PEEP



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

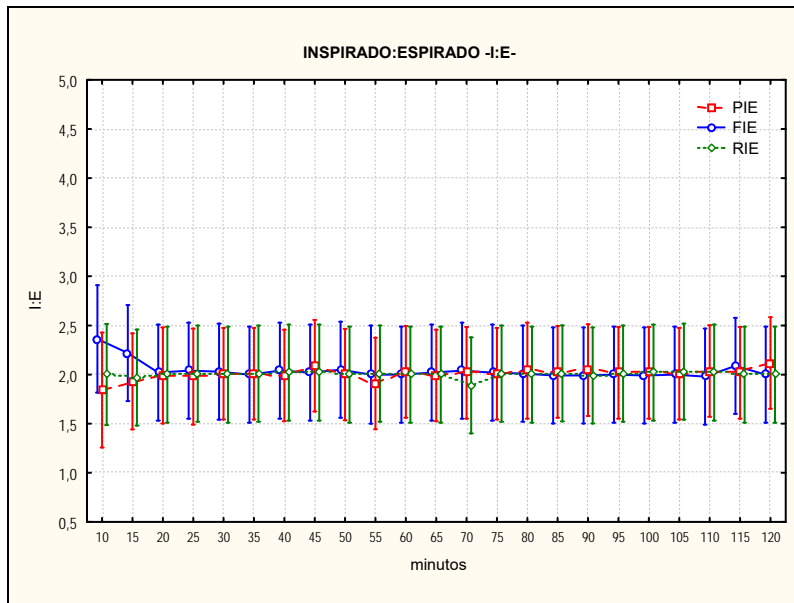
Gráfica 48: Volumen 0,5



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

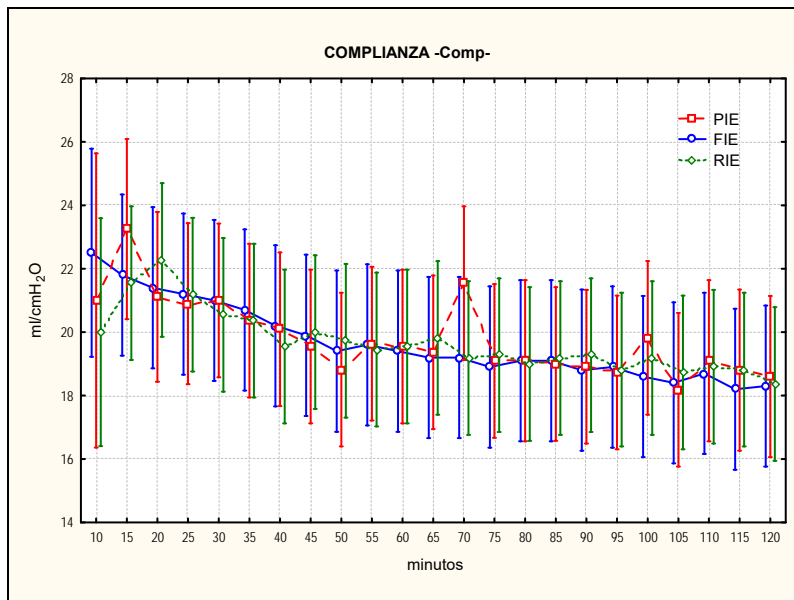
Gráfica 49: Inspirado: Espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FIE | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | ab | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 50: Complianza

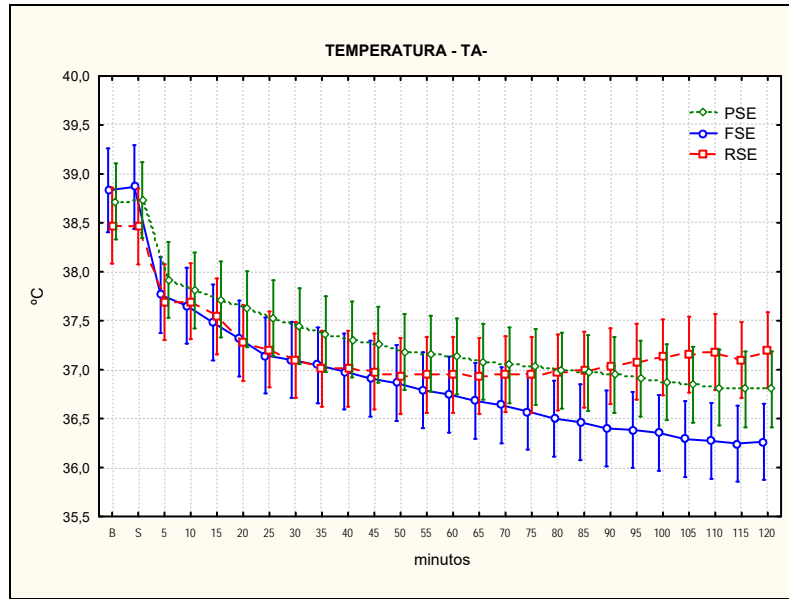


| | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Otras variables

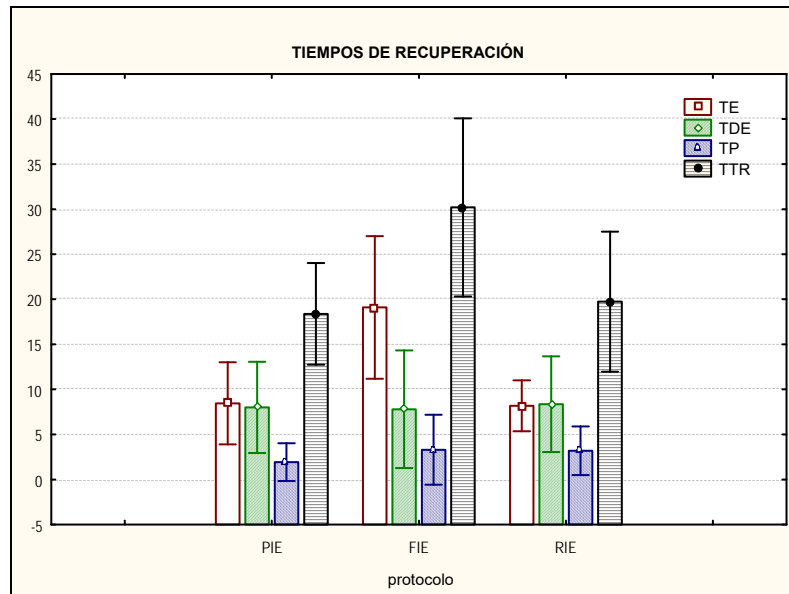
Gráfica 51: Temperatura



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| PIE | a | a | a | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a | |
| FIE | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| RIE | a | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a | |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 52: Tiempos de recuperación



| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| PSE | b | a | a | b |
| FSE | a | a | a | a |
| RSE | b | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Estudio experimental por fármacos

Placebo

Tabla 70: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | |
| PSE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a | a | a | a | a | a* | a | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | A# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| PSE | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | A# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 71: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b | |
| PSE | b | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 72: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Tabla 73: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| PIE | a | a | a | a |
| PSE | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Fentanilo

Tabla 74: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------------------------------|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Frecuencia cardiaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a* | a# | a# | A# | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | a | a |
| FSE | a | a* | a# | a# | A# | a# | a# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a | a | a | a*# | a*# | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a | a# | a# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| FSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| FSE | a | a | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 75: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a* | a* | a | a | a | a | a | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| FSE | b | a | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Fracción Final Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 76: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | a | a | a | a | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| FSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Tabla 77: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| FIE | a | a | a | a |
| FSE | b | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Remifentanilo

Tabla 78: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardiaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a* | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a* | a | a | a | a | a | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | a | a* | a | a | a# | a# | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b | |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | b | |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a# | a# | b | |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 79: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| RSE | a | a* | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Fracción Final Espirada de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | b | b | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | b | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 80: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | b | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Tabla 81: Tiempos de recuperación

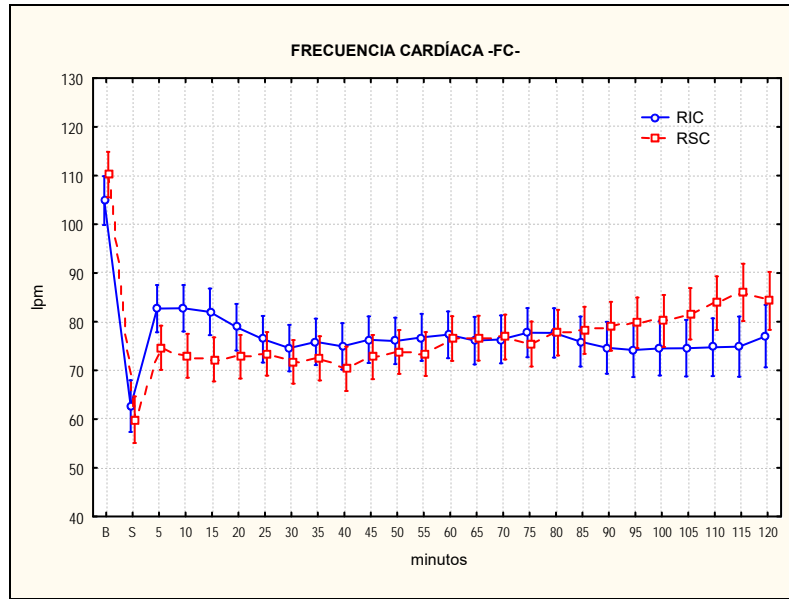
| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| RIE | a | a | a | a |
| RSE | a | b | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO

VARIABLES HEMODINÁMICAS

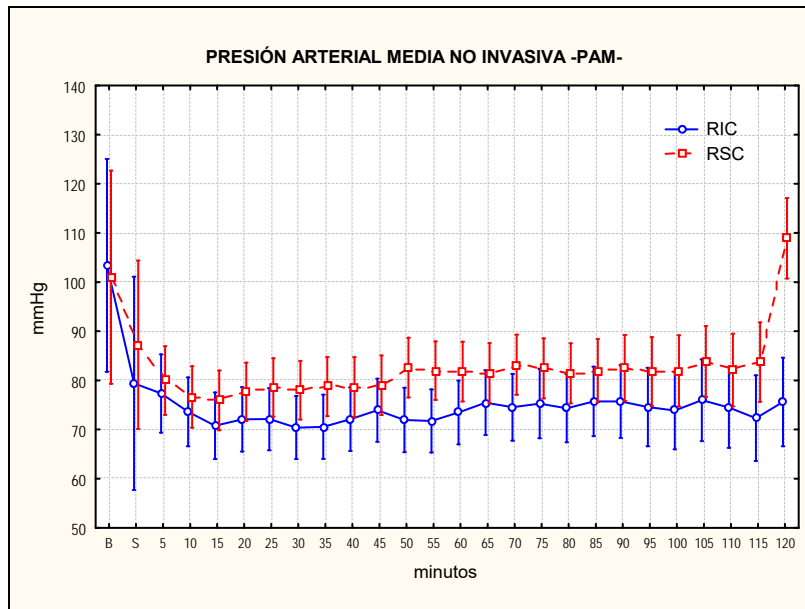
Gráfica 53: Frecuencia cardíaca



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| RIC | a | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| SRC | a | a* | a*# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

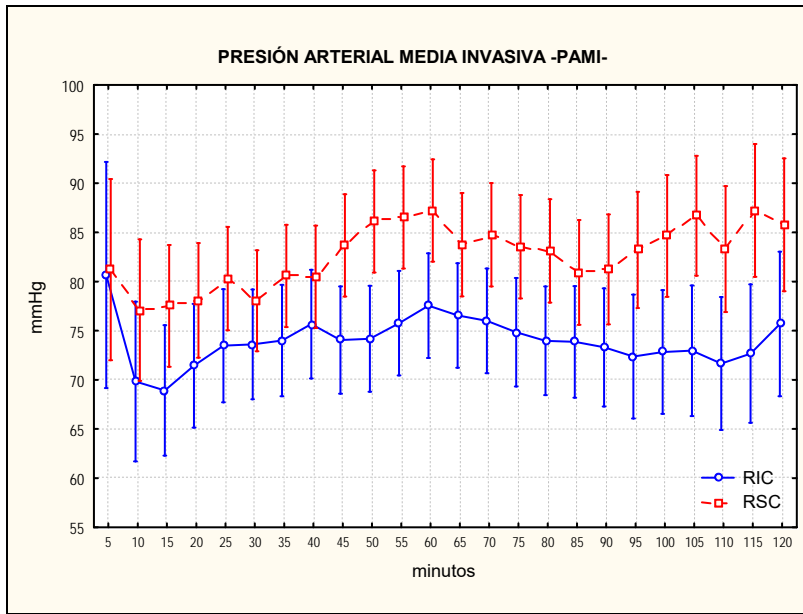
Gráfica 54: Presión arterial media no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

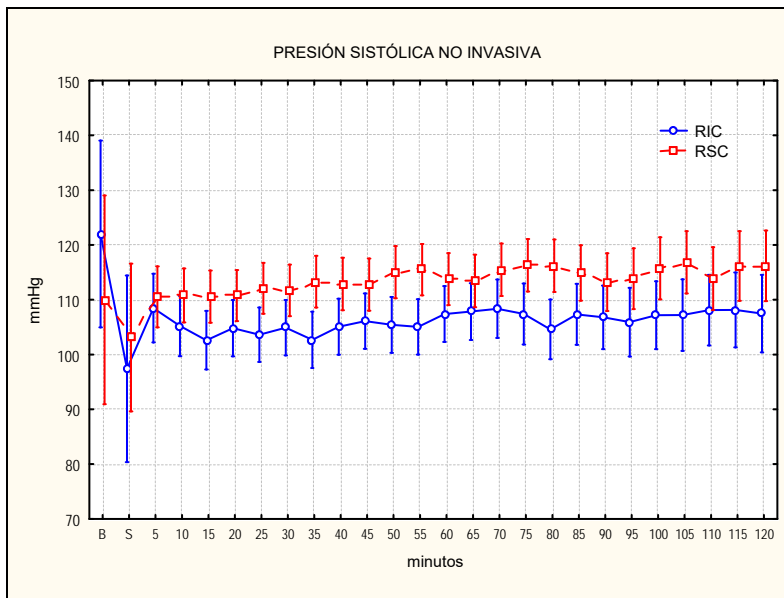
Gráfica 55: Presión arterial media invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

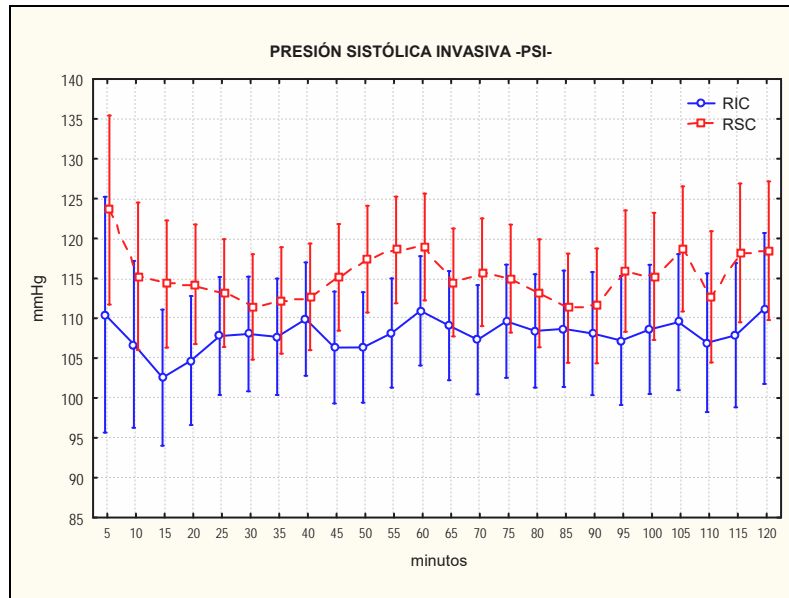
Gráfica 56: Presión sistólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

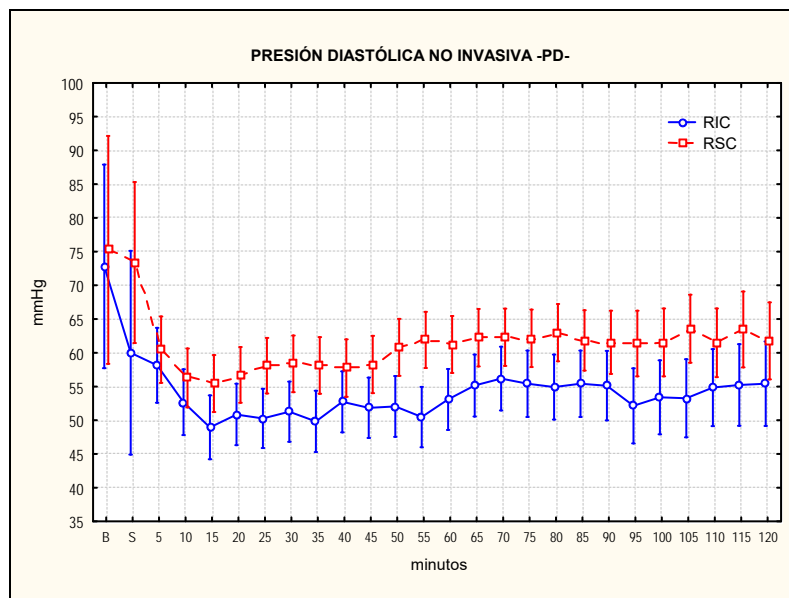
Gráfica 57: Presión sistólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

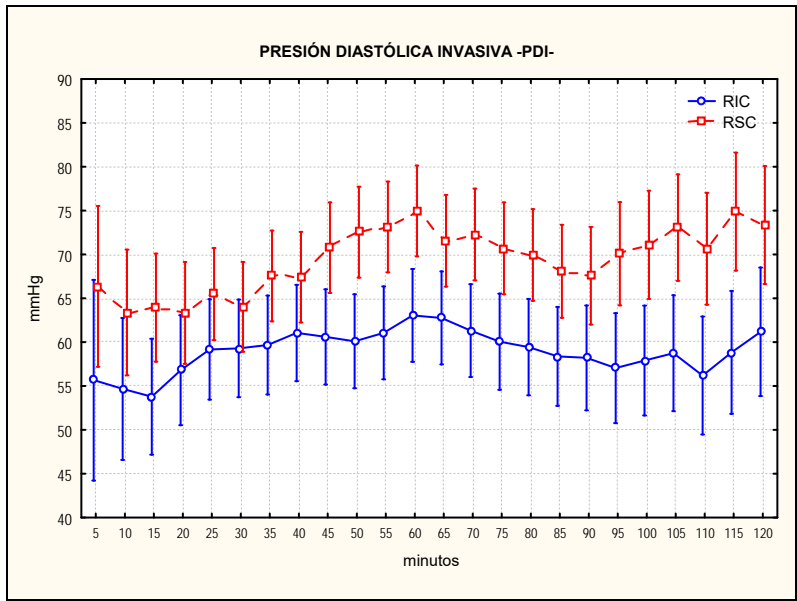
Gráfica 58: Presión diastólica no invasiva



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A |
|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

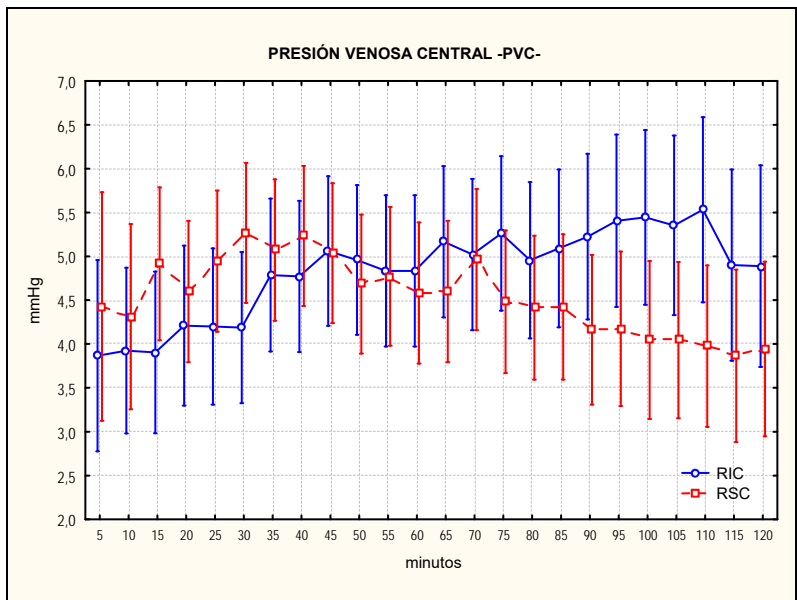
Gráfica 59: Presión diastólica invasiva



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 60: Presión venosa central

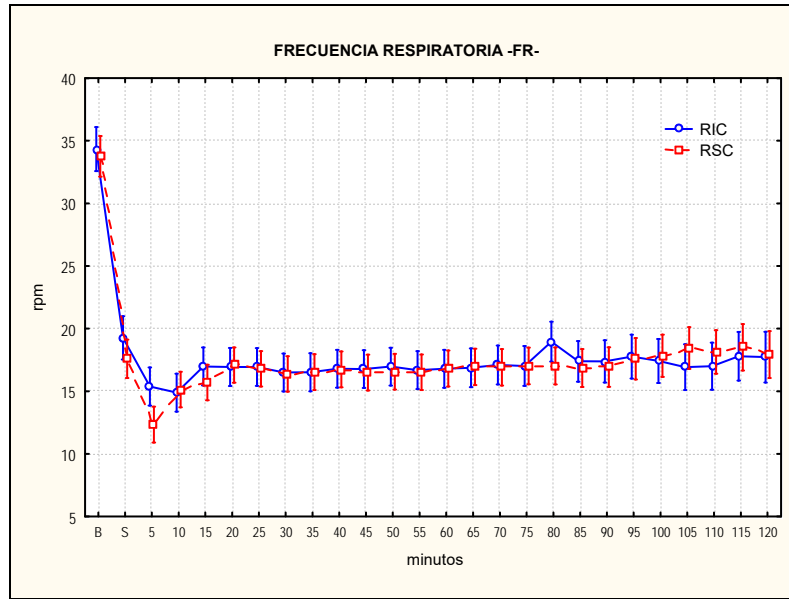


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

VARIABLES RESPIRATORIAS

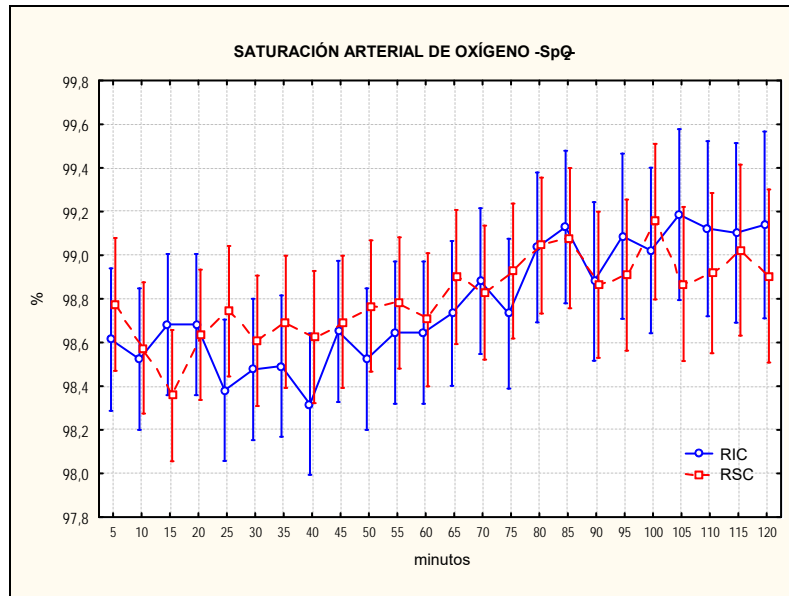
Gráfica 61: Frecuencia respiratoria



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| RIC | a | a* | a*# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

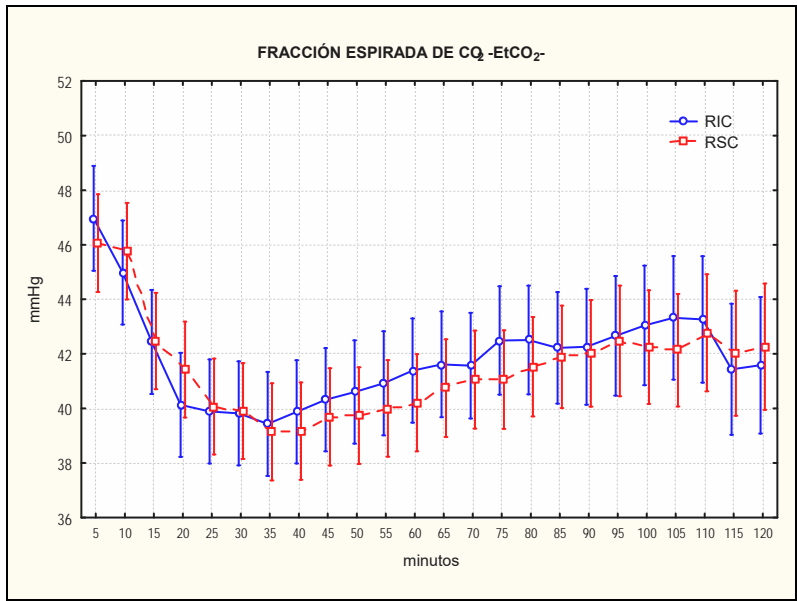
Gráfica 62: Saturación arterial de oxígeno



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

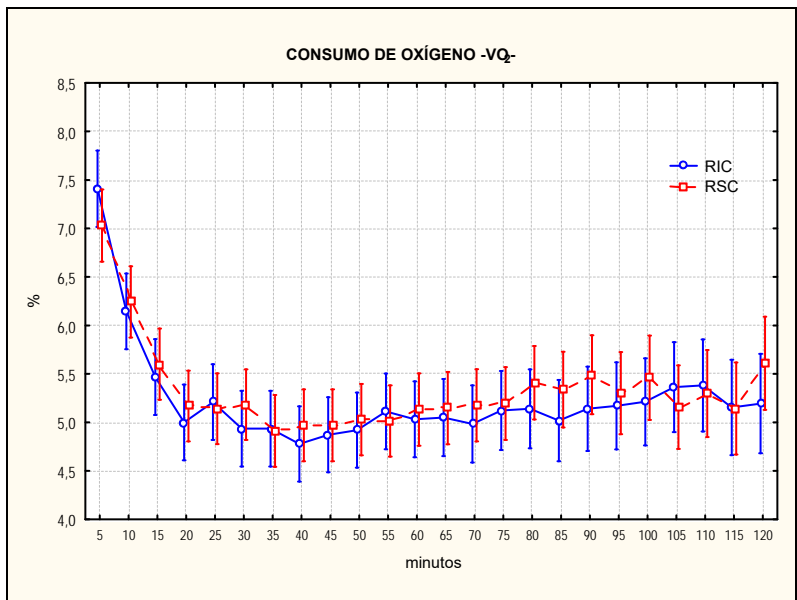
Gráfica 63: Fracción Espirado de CO₂



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

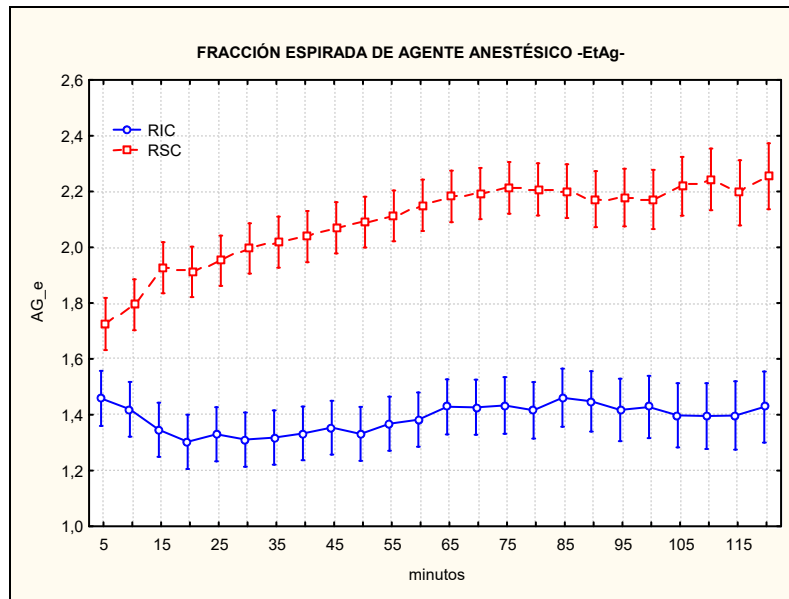
Gráfica 64: Consumo de oxígeno



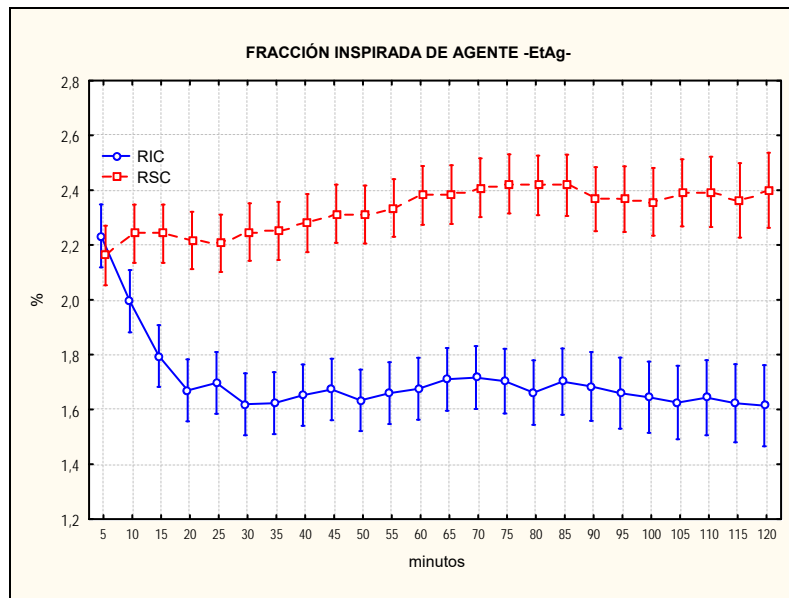
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

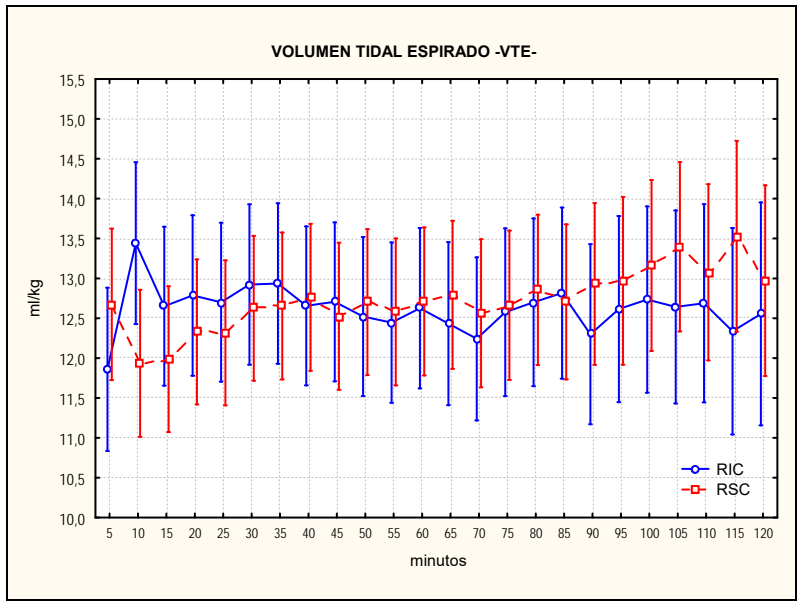
Gráfica 65: Fracción final espirada de agente anestésico



Gráfica 66: Fracción inspirada de agente anestésica



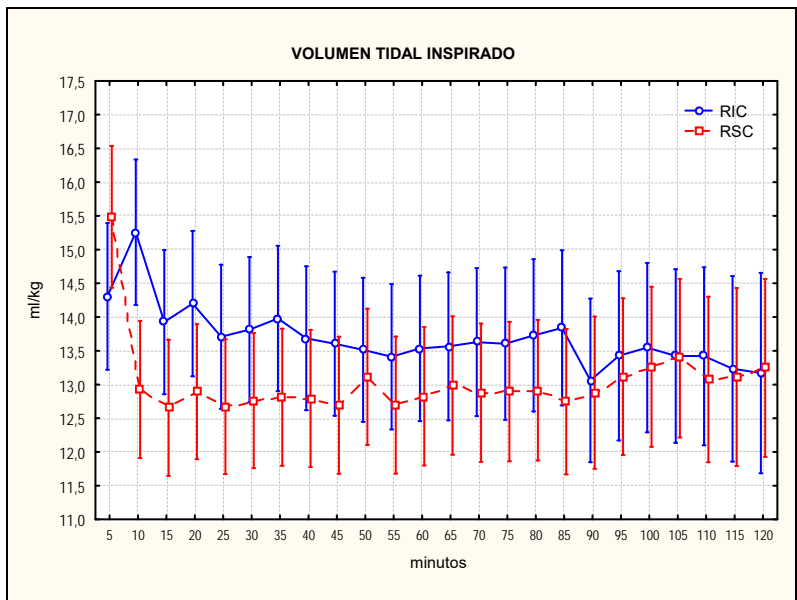
Gráfica 67: Volumen tidal espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

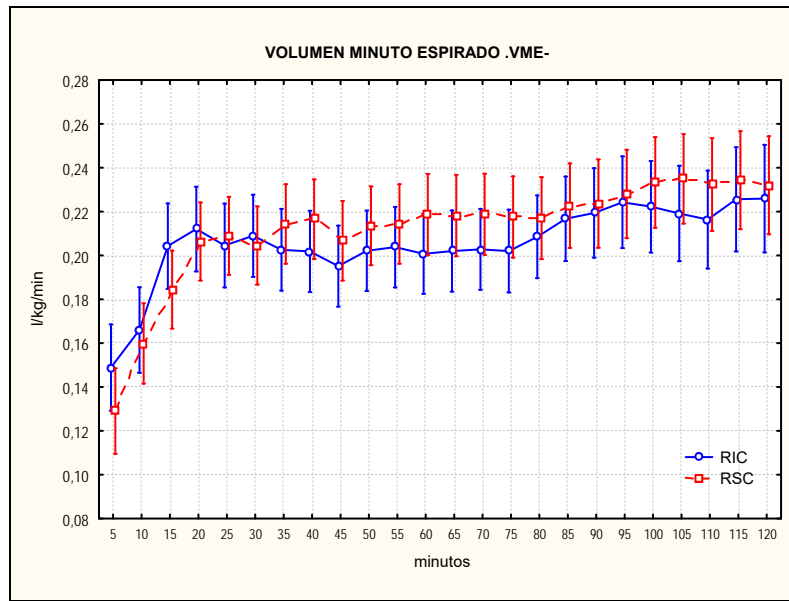
Gráfica 68: Volumen tidal inspirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

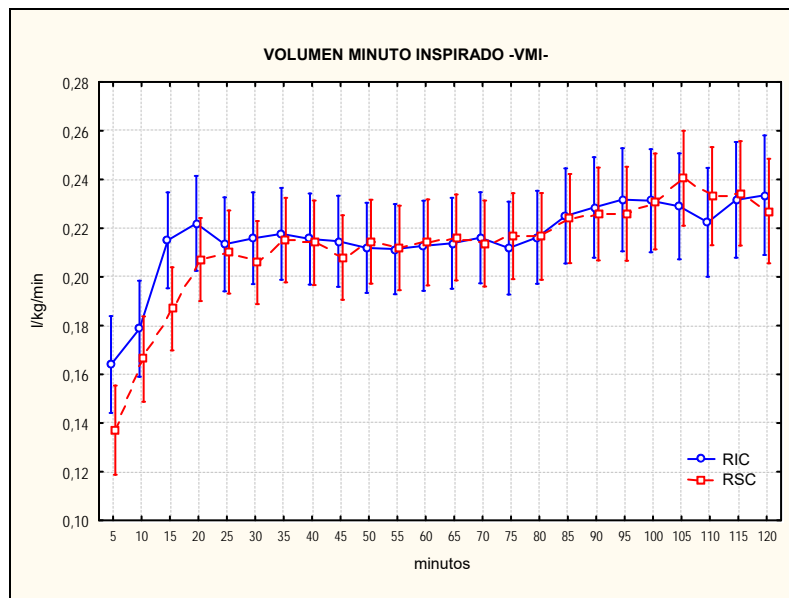
Gráfica 69: Volumen minuto espirado



| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 70: Volumen minuto inspirado

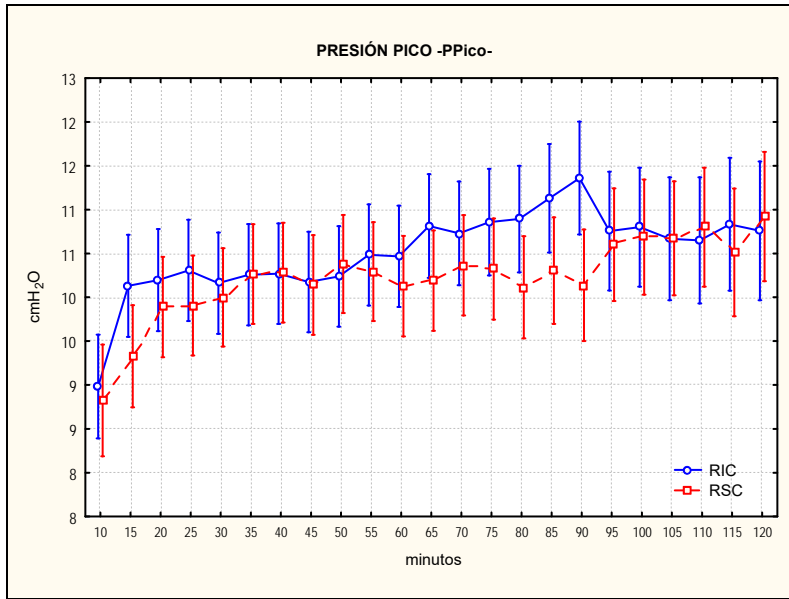


| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

VARIABLES DE ESPIROMETRÍA

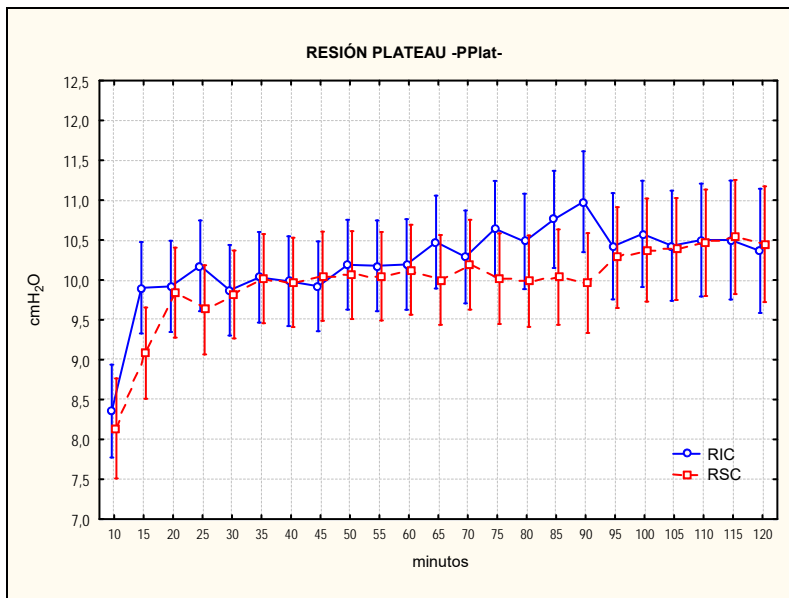
Gráfica 71: Presión pico



| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

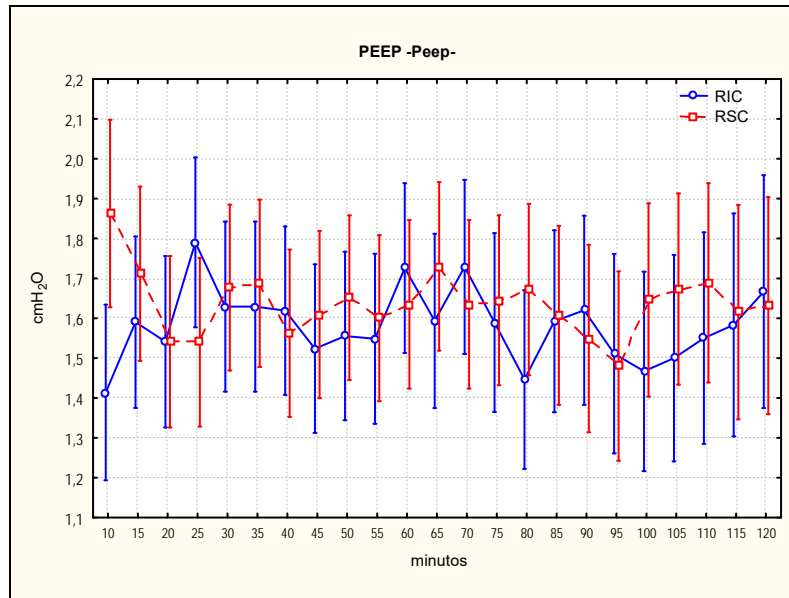
Gráfica 72: Presión plateau



| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

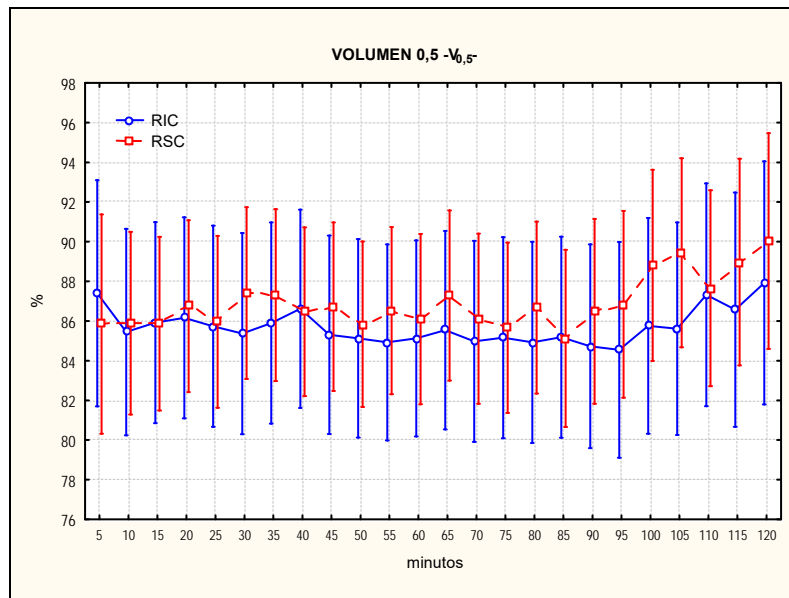
Gráfica 73: PEEP



| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

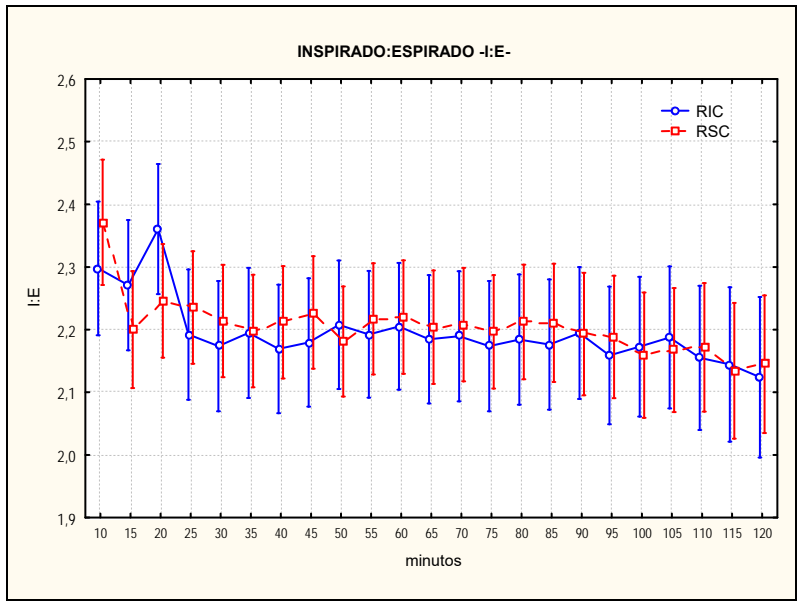
Gráfica 74: Volumen 0,5



| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

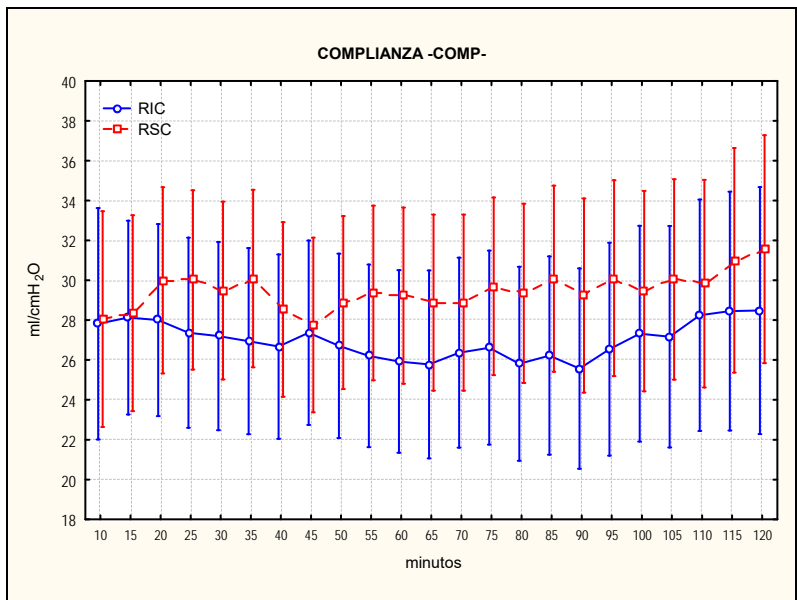
Gráfica 75: Inspirado: Espirado



| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Gráfica 76: Complianza

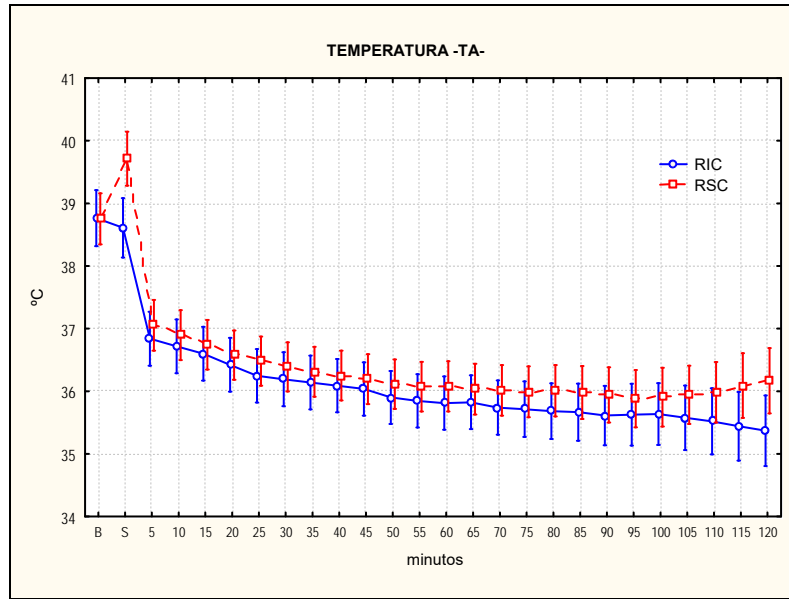


| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares

Otras variables

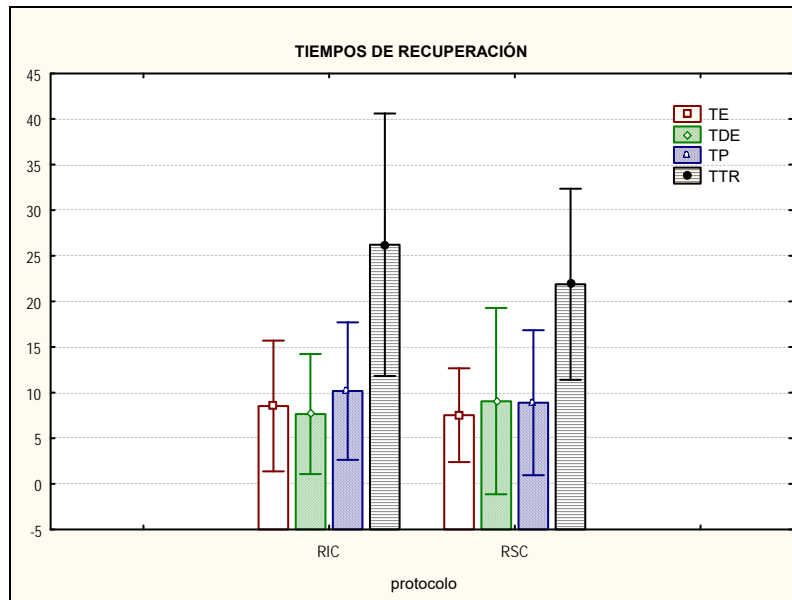
Gráfica 77: Temperatura



| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| RIC | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| RSC | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Gráfica 78: Tiempos de recuperación



| | TE | TDE | TP | TTR |
|-----|----|-----|----|-----|
| RIC | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

ESTUDIO CLÍNICO- TIPO DE CIRUGÍA

Grupo RSC

Tabla 82: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| TB | a | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a | |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 83: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| TB | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Fracción Final Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 84: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|----|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Compliance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 85: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|----|----|-----|----|-----|
| TN | a | a | a | a |
| TB | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Grupo RIC

Tabla 86: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardiaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| TB | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| TB | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 87: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| TB | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| TB | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 88: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|----|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TN | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| TB | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 89: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|----|----|-----|----|-----|
| TN | a | a | a | a |
| TB | a | b | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Grupo Traumatología

Tabla 90: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a* | a* | a# | a# | a# | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| RSC | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 91: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a# | a* | a# | a# | a# | a# | a |
| RSC | a | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 92: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 93: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|------------|----|-----|----|-----|
| <i>RIC</i> | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Grupo Tejidos Blandos

Tabla 94: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | a | a | a* | a* | a* | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a# | a* | a* | a# | a# | a# | a | a | a# | a# | a# | a# | a | a | |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| RSC | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 95: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 96: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 97: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|------------|----|-----|----|-----|
| <i>RIC</i> | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

ESTUDIO CLÍNICO-RIESGO ANESTÉSICO

Grupo RSC

Tabla 98: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| AR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | a | a | a | a | a | a | |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 99: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a* | a# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| AR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Fracción Final Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 100: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PIE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| PSE | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 101: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|----|----|-----|----|-----|
| BR | a | a | a | a |
| AR | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Grupo RIC

Tabla 102: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| AR | a | a* | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a | a | a | a | a | a | a# | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | b |
| AR | a | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a# | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 103: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| AR | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a | a | b |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 104: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Compliance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| AR | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 105: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|----|----|-----|----|-----|
| BR | a | a | a | a |
| AR | a | b | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Bajo Riesgo

Tabla 106: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| | Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a* | a*# | a* | a* | a* | a* | a* | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | b |
| | Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a* | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a*# | a |
| RSC | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 107: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|-----|--------------------------------------|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| | Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a* | a*# | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| | Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| | Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| | Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| | Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| | Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| | Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b | |
| | Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | |

*. Dif. con B. #. Dif.con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 108: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 109: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|------------|----|-----|----|-----|
| <i>RIC</i> | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Alto Riesgo

Tabla 110: Variables hemodinámicas

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia cardíaca | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| Presión arterial media no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión arterial media invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión sistólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión sistólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión diastólica no invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Presión diastólica invasiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Presión venosa central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Temperatura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a | a | a | a | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 111: Variables respiratorias

| | B | S | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Frecuencia respiratoria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a |
| RSC | a | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | a* | b |
| Saturación arterial de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Fracción Espirado de CO ₂ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Consumo de oxígeno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen tidal espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen tidal inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| Volumen minuto espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| Volumen minuto inspirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RIC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| RSC | - | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

*. Dif. con B. #. Dif. con S. Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 112: Variables de espirometría

| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 | 100 | 105 | 110 | 115 | 120 | A | |
|------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| | Presión pico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Presión plateau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | PEEP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |
| | Inspirado: Espirado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Volumen 0,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| | Complianza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>RIC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | - | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | a | b |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

Tabla 113: Tiempos de recuperación

| | TE | TDE | TP | TTR |
|------------|----|-----|----|-----|
| <i>RIC</i> | a | a | a | a |
| <i>RSC</i> | a | a | a | a |

Los tiempos que tengan alguna letra común son estadísticamente similares.

DISCUSIÓN

Estudio experimental

La finalidad de este trabajo ha sido evaluar la utilidad del remifentanilo empleado como analgésico intraoperatorio en el perro. Para ello lo hemos comparado con un placebo y con el fentanilo, el opioide que podemos considerar de referencia en la analgesia intraoperatoria, en perros anestesiados con isoflurano o sevoflurano. Para conseguir este objetivo hemos estudiado diversas variables que evalúan la calidad del procedimiento, así como otras que nos informan sobre la función cardiorrespiratoria, la más importante y crítica durante una anestesia.

Estado basal

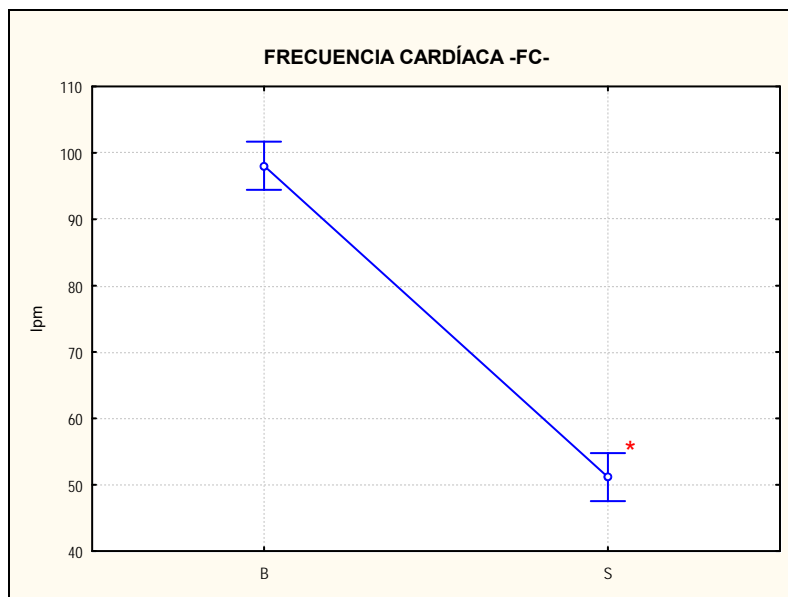
Todos los perros incluidos en este estudio presentaron un estado fisiológico normal antes de comenzar el procedimiento, por lo que fueron clasificados como ASA I según la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos. Como cabría esperar, el estudio estadístico comparativo de las variables FC, PAM, PS, PD, FR y TA de los tres grupos estudiados no mostró diferencias entre ellos. Los valores tomados quedaron encuadrados en el rango fisiológico para esta especie (Kirk et al., 1990).

Premedicación anestésica

La administración de medetomidina a la dosis descrita (10 µg/kg IV) permitió un manejo preanestésico óptimo y redujo el estrés de la manipulación previa a la anestesia. La calidad de la sedación fue clasificada como satisfactoria en el 100% de los animales, hecho ya citado en trabajos anteriores (Clarke y England, 1989; Redondo, 1998; Redondo et al., 1998). Diversos autores han utilizado dosis de medetomidina similares a la que hemos empleado nosotros con buenos resultados (Cullen y Reynoldson, 1993; Cullen, 1996; Redondo, 1998; Palacios, 2001; Granados, 2002; Villalobos, 2002). Otros autores han empleado dosis superiores de este sedante, apreciándose un grado de sedación más profundo; sin embargo, la depresión cardiorrespiratoria que provoca también es dosis-dependiente, lo que podría desaconsejar su uso en dosis altas en premedicación anestésica (Simon et al., 1989; Sarkiala, 1989; Vainio et al., 1989; Itamoto et al., 2001; Robinson et al., 2001). En estudios más recientes se han empleado dosis de 2 y 4 µg/kg IV, considerando que proporcionan una sedación calificada de moderada a profunda y que también permiten el manejo preanestésico correcto del animal (Grimm et al., 2000; Palacios, 2003).

Frecuencia cardíaca

Diez minutos después de la inyección del sedante se pudo observar una fuerte caída de la FC. Este efecto ya ha sido señalado por otros autores en perros premedicados con medetomidina (Clarke y England, 1989; Redondo, 1998; Muir et al., 1999; Ko et al., 2001; Granados, 2002; Villalobos 2002, Palacios, 2003). Redondo (1998) describe un descenso de un 56% tras la sedación. La bradicardia provocada por este fármaco se debe probablemente al descenso de la actividad simpática y al aumento simultáneo de la parasimpática en el SNC, y al reflejo vagal que se origina en los barorreceptores como respuesta a la hipertensión inicial que provocan (Short, 1992; England et al., 1992); no hay evidencia de que los α_2 agonistas tengan una acción directa sobre el miocardio (Day y Muir, 1993). Los valores medios obtenidos fueron de 98 ± 2 lpm en basal y de 51 ± 2 lpm en sedación, con lo que obtuvimos un descenso significativo del 48% en la frecuencia cardíaca; no apreciamos diferencias comparando los distintos grupos, como esperábamos, ya que la dosis empleada en todos ellos fue la misma.

Gráfica 79: Evolución de la frecuencia cardíaca tras la sedación

*. Indica diferencias significativas con el estado basal.

Presión arterial

Los valores de presión arterial registrados en estado basal y postsedación se obtuvieron mediante monitorización no invasiva usando el método oscilométrico (Gorback, 1988). Este método es fiable y sencillo de realizar, ya que según muchos autores presenta una buena correlación con los valores obtenidos de forma directa (Yelderman y Ream, 1979; Davis, 1985). Los valores registrados de presión arterial media fueron de 101 ± 4 mmHg en basal y de 94 ± 4 mmHg en sedación.

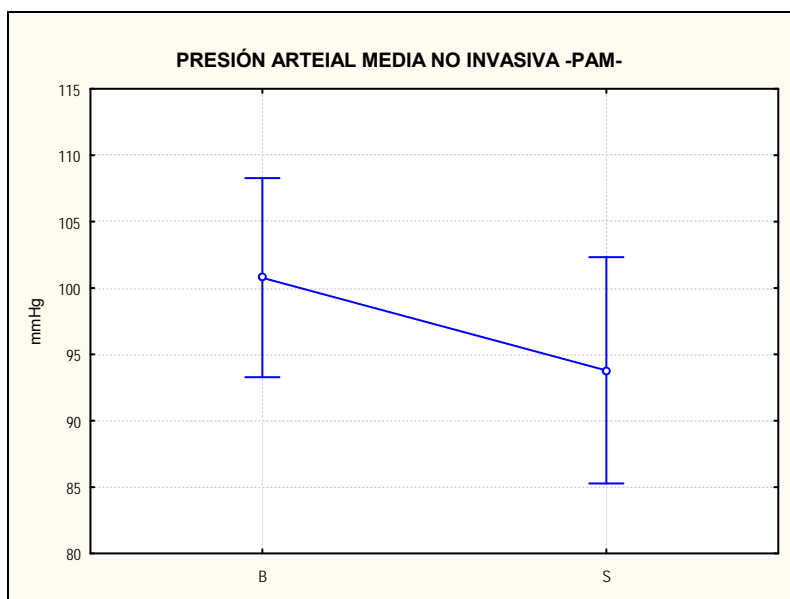
Se considera que la PAM no debe bajar de 50-60 mmHg para asegurar una adecuada perfusión cerebral, renal y coronaria (Hall et al., 2001), circunstancia que no se observó en ningún momento.

Los α_2 agonistas tienen un efecto bifásico sobre la presión arterial. Inicialmente provocan hipertensión (lo que provoca una reducción refleja de la frecuencia cardíaca) y, después, una hipotensión más duradera, estabilizándose la presión arterial un 10% por debajo de los valores basales (Short, 1992). El aumento inicial de la presión está mediado por la vasoconstricción de los vasos periféricos que provoca la activación directa de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 localizados en su pared, lo que produce un aumento de la resistencia vascular periférica (Short, 1992; England et al., 1992; Vainio, 1997). Después, el puenteo de los barorreceptores reduce la presión, que se mantiene baja. La bradicardia permanece durante más tiempo y se debe a un efecto simpaticolítico central (Bloor et al., 1992). Estos cambios son dosis dependientes. Así, con dosis bajas, la hipertensión puede no aparecer, mientras que si se emplean dosis altas el aumento de la presión puede persistir durante

varias horas (Vainio, 1985). De esta forma, la dosis empleada y el momento en el que hacemos la toma de valores son críticos a la hora de interpretar los resultados.

La presión arterial con este protocolo preanestésico se mantuvo en todo momento dentro de los límites normales (Vives y Usón, 1992; Hall et al., 2001; Gómez-Villamandos et al., 2001b). En nuestro estudio no hallamos diferencias significativas entre los valores basales y los tomados 10 minutos después de la sedación en ninguno de los grupos, aunque el valor numérico fue un 7% menor a los del estado basal.

Gráfica 80: Evolución de la presión arterial media tras la sedación



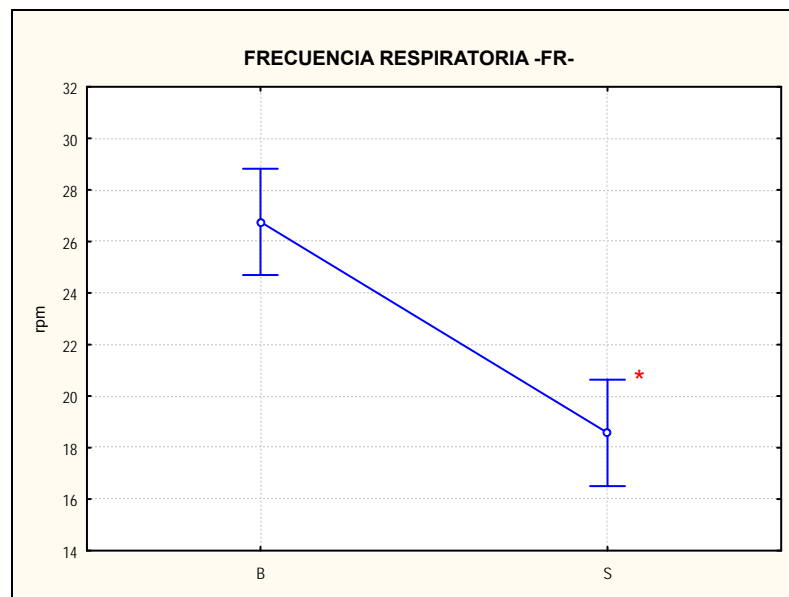
Frecuencia respiratoria

La disminución de la frecuencia respiratoria que provocan los sedantes α_2 agonistas es dosis dependiente (Soma, 1971). Diversos estudios muestran que existe bradipnea tras emplear xilacina (Klide et al., 1975; Greene y Thurmon, 1988; Cullen y Reynoldson, 1993; Benítez Rodríguez, 1996), medetomidina (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan et al., 1994) o romifidina (England et al., 1996; Benítez Rodríguez, 1996; Rodríguez Pereira, 1997; Short y Bufalari, 1999). En nuestro estudio también registramos una caída significativa de la FR del 30%.

Tras la administración de la medetomidina, la respiración se hace más lenta y profunda durante un tiempo variable (Bergström, 1988; Clarke y England, 1989; England y Clarke, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan et al., 1994; Cullen, 1996). Ésta se traduce en una disminución del volumen minuto, causado por una reducción del volumen inspiratorio y de la frecuencia respiratoria (Ko et al., 1998). Pueden llegar a aparecer periodos de apnea seguidos de respiraciones más rápidas, sobre todo cuando se usan las dosis más altas (patrón respiratorio de Cheyne-Stokes) (Bergström, 1988; Clarke y

England, 1989; England y Clarke, 1989; Vainio y Palmu, 1989; Vainio, 1990; Pettifer y Dyson, 1993; Hammond y England, 1994; Venugopalan et al., 1994; Cullen, 1996). Sin embargo, las variaciones en las presiones parciales de oxígeno arterial son mínimas o nulas, registrándose sólo un ligero aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (England y Clarke, 1989; Vainio, 1989; Vainio, 1990; Cullen y Reynoldson, 1993; Pettifer y Dyson, 1993; Venugopalan et al., 1994). Por otra parte, una frecuencia cardíaca baja, ocasiona un enlentecimiento del flujo sanguíneo, lo que permite a los tejidos aumentar la extracción de O₂ (England y Clarke, 1989; Sap y Hellebrekers, 1993; Pypendop y Versteegen, 1999).

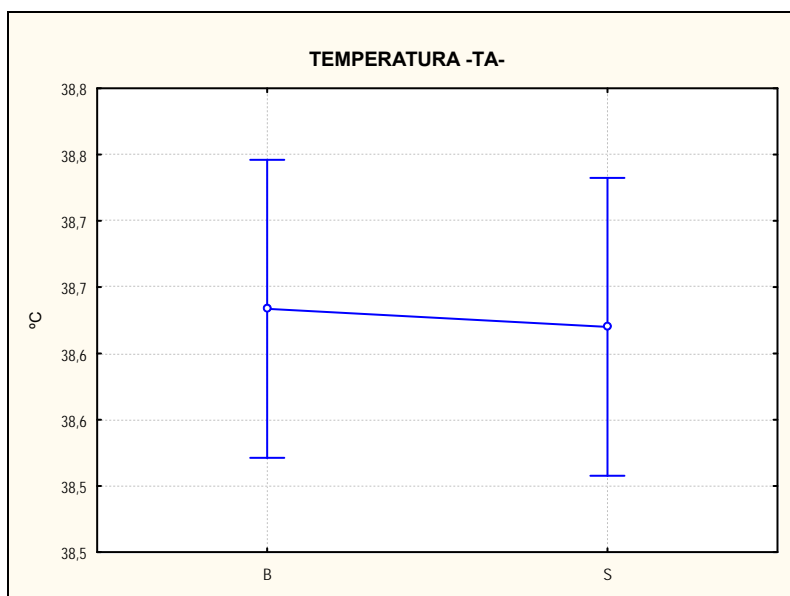
Gráfica 81: Evolución de la frecuencia respiratoria tras la sedación



*. Indica diferencias significativas con el estado basal.

Temperatura rectal

MacDonald et al. (1988) indicaron que los agonistas α_2 deprimen los receptores noradrenérgicos del hipotálamo, lo que provoca una hipotermia dosis-dependiente. De acuerdo con esto, Cullen y Reynoldson (1993) y Pettifer y Dyson (1993) registraron un ligero descenso de la temperatura rectal durante la sedación. Sin embargo, Redondo (1998) detectó valores numéricamente mayores aunque no estadísticamente diferentes de los valores basales, al igual que observaron England et al. (1996) y Benítez Rodríguez (1996), en perros premedicados con romifidina, xilacina (Benítez Rodríguez, 1996) o medetomidina (Tomizawa-Yawazaki et al., 1992; Benítez Rodríguez, 1996). Esa hipertermia relativa inicial podría deberse a un aumento del metabolismo basal por un efecto simpaticomimético del sedante o a la vasoconstricción periférica que se produce inicialmente, lo que disminuiría la disipación del calor corporal y causaría el pequeño aumento descrito (Redondo, 1998). En nuestro estudio los valores numéricos fueron similares en todos los grupos y no hubo diferencias significativas, al igual que observó Palacios (2003).

Gráfica 82: Evolución de la temperatura rectal tras la sedación

Inducción

El empleo de propofol a la dosis descrita (3 mg/kg IV) indujo un plano anestésico que permitió la intubación endotraqueal sin problemas en todos los casos. En consecuencia, la calidad de la inducción fue clasificada como satisfactoria en el 100% de los pacientes. Este hecho ya ha sido constatado en perros premedicados con medetomidina (y otros sedantes α_2 agonistas) e inducidos con propofol, ya que existe una sinergia evidente entre ambos fármacos (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993; Redondo, 1998). Esta circunstancia se comprueba si comparamos la dosis utilizada con la empleada en trabajos en los que no premedican a sus pacientes (Robertson et al., 1992; Keegan y Greene, 1993), que son mucho mayores. Se ha empleado para realizar la inducción antes del mantenimiento con todos los anestésicos conocidos con excelentes resultados (Redondo, 1998; Villalobos 2002, Granados, 2002; Palacios 2003).

Mantenimiento

Elección del protocolo analgésico intraoperatorio

Los procedimientos o técnicas anestésicas que se utilizan a base de un solo agente anestésico, habitualmente un halogenado, precedido de la administración de un tranquilizante y un hipnótico, no producen en la mayoría de los casos una analgesia adecuada. Si se monitoriza la frecuencia cardíaca del paciente anestesiado con halotano a la concentración habitual para la cirugía y se genera un estímulo doloroso supramáximo (pinzamiento con los dedos del pliegue interdigital de una de las extremidades durante un minuto), se puede observar cómo la frecuencia aumenta hasta valores incluso del doble; sin embargo el paciente no se mueve ni denota externamente que está padeciendo dolor (Tendillo y Capacés, 2001).

Si en la técnica anestésica se incluye el componente analgésico, se podrá observar que la aplicación del estímulo doloroso supramáximo no induce ninguna modificación en la frecuencia cardíaca. Se puede incluso disminuir la concentración de anestésico halogenado, con la consiguiente reducción de los efectos que este fármaco tiene sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, consiguiendo de esta manera una anestesia de mayor calidad, sin dolor, que va a evitar que se produzca la reacción al estrés que tanto puede complicar los resultados de la cirugía (Tendillo y Capacés, 2001).

La asociación del componente analgésico al componente hipnótico dentro de una misma técnica anestésica consigue reducir la cantidad de reservas funcionales que utiliza el animal para superar el estrés anestésico y con ello aumentar el margen de seguridad. Al administrar un analgésico potente, las dosis del anestésico de base disminuyen y son necesarias sólo para mantener la hipnosis, con lo que prácticamente no producen alteraciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio (Murphy y Hug, 1982).

El mantenimiento anestésico se puede hacer con hipnóticos inyectables o inhalatorios. Ninguna de estas opciones produce una buena analgesia, de forma que debemos emplear además otros fármacos analgésicos asociados si la técnica quirúrgica va a ser dolorosa (Pascoe, 1997). Los opioides son el grupo farmacológico más importante en el tratamiento del mismo (Nolan, 2000). Se emplean en combinación con agentes inhalatorios y relajantes musculares como parte de una anestesia balanceada (Egan, 1995).

En general, en la mayoría de las intervenciones, los opioides de acción corta se prefieren a los de larga duración porque pueden “ayudar” más rápido en una posible emergencia anestésica; esto es importante cuando la duración de la anestesia es impredecible (Egan, 1995).

La familia del fentanilo (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo) ha desplazado a sus predecesores en la anestesia general, ya que tienen unos efectos hemodinámicos mínimos. Por el contrario, la morfina produce hipotensión y la petidina induce taquicardia (Egan, 1995).

La relativa ausencia de efectos adversos hemodinámicos de la familia de las 4-anilidopiperidinas se debe a que no se produce liberación de histamina tras la inyección intravenosa, además de la relativa corta duración de su acción. La familia del fentanilo es farmacocinéticamente superior a sus predecesores convirtiéndose en una mejor elección para el uso intraoperatorio (Egan, 1995).

Sin embargo, fentanilo, sufentanilo y alfentanilo están todavía lejos de ser ideales. Farmacodinámicamente están asociados con diversos problemas y efectos adversos, incluyendo la depresión respiratoria, náuseas, vómitos, rigidez muscular y bradicardia (James et al., 1991; Egan et al., 1993; Torres et al., 1999). Farmacocinéticamente su uso es menos óptimo ya que tienen una larga duración, pudiendo alargar una emergencia anestésica (Egan et al., 1995).

Al contrario que en otras especialidades médicas, en anestesia se necesitan drogas con un rápido inicio de la acción y una terminación predecible de sus efectos, de forma que podamos mantener un estado anestésico y un retorno rápido de la consciencia del paciente. Éste es el perfil farmacocinético en el que se basa actualmente la elección de opioides en anestesia (Shafer y Varvel, 1991).

De esta forma los fármacos de la familia del fentanilo pueden ser considerados farmacodinámicamente iguales pero con evidentes diferencias farmacocinéticas (Mather, 1990). Estas diferencias empiezan a ser marcadas cuando los fármacos son administrados en infusión durante largos períodos (Egan, 1995).

Basándonos en el perfil farmacocinético y en la aparente ausencia de efectos adversos, el remifentanilo representará un importante papel en la farmacopea del futuro. Puede ser de gran utilidad en multitud de procedimientos donde se necesita un profundo efecto analgésico y una rápida recuperación de la consciencia como en pacientes de cirugía mayor ambulatoria, cirugía plástica, neurocirugía, otorrinolaringología, procedimientos diagnósticos dolorosos y manipulaciones dolorosas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Egan, 1995).

El perfil farmacocinético de remifentanilo también nos permite mantener un control preciso del nivel de efecto intraoperatorio (Egan, 1995).

Estudios preliminares del área clínica indican que el remifentanilo puede ser usado como una parte de la anestesia balanceada con fármacos como el propofol, con un resultado favorable (Kallar et al., 1994; Fragen et al., 1994).

Otra ventaja del uso del remifentanilo es el cálculo de su dosis independiente del grado de obesidad del paciente, ya que se calcula sobre la base de su peso ideal (Egan et al., 1998). Del mismo modo, puede emplearse en pacientes con graves alteraciones renales o hepáticas, ya que no existen alteraciones farmacocinéticas importantes (Shlugman et al., 1994; Navapurkar et al., 1995; Dershwitz et al., 1996; Aguilera, 2000).

Como otros derivados de las 4-anilidopiperidinas, el remifentanilo puede provocar efectos adversos tales como depresión respiratoria, rigidez muscular, bradicardia, hipertensión, vómitos y náuseas; estos efectos pueden ser controlados disminuyendo la velocidad de infusión del analgésico durante la inducción (Egan, 1995).

Fracción final espirada de agente anestésico

Estudiaremos en primer lugar la fracción final espirada de agente anestésico, ya que consideramos que es un parámetro que tiene una gran importancia a la hora de discutir los resultados obtenidos en las diferentes variables cardiorrespiratorias y tiempos de recuperación de nuestro estudio. Los dos anestésicos inhalatorios estudiados (sevoflurano e isoflurano) producen depresión cardiorrespiratoria dosis-dependiente (Torri, 1998). Por lo

tanto, nuestra hipótesis es que si hay una reducción de las necesidades anestésicas con el uso de remifentanilo o fentanilo, la depresión cardiovascular del paciente debería ser menor.

La medetomidina reduce la dosis de anestésico necesaria para inducir o mantener un plano quirúrgico (Aantaa y col., 1997; Abbott Laboratories, 2001). Los sedantes α_2 agonistas producen analgesia estimulando varios lugares de las vías nerviosas que transmiten la sensación dolorosa, tanto a nivel espinal como supraespinal (Ossipov et al., 1989; Virtanen, 1989; Ossipov et al., 1990; Omote et al., 1991; Pertovaara et al., 1991; Pertovaara, 1993).

El propofol administrado en un bolo único no tiene efectos sobre la concentración alveolar mínima (CAM) del anestésico inhalatorio puesto que su efecto pasa en 5-10 minutos (Zoran et al., 1993; Reid y Nolan, 1993).

Antes de discutir este apartado, hemos de recordar que la CAM es la concentración alveolar mínima de un agente anestésico, a una atmósfera de presión, que produce inmovilidad en el 50% de los sujetos sometidos a un estímulo nocivo (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980). En nuestro estudio hemos buscado la concentración alveolar que aboliera la respuesta en el 100% de los animales, es decir, que todos ellos presentaran un plano quirúrgico. Es evidente que no son conceptos equiparables. Se ha citado que a 1,4-1,8 CAM conseguimos anestesia quirúrgica en el 100% de los pacientes (Steffey, 1994).

Para evaluar la disminución de las necesidades de anestésico que obtenemos con cada analgésico hemos comparado la EtAge obtenida durante la perfusión con remifentanilo o fentanilo con la observada en el grupo placebo.

En el caso del sevoflurano, la CAM varía en un rango que va desde el 1,71% al 2,05% en humanos adultos y del 1,97% al 3,3% en otros animales (Smith et al., 1996), oscilando en el perro entre 2,09% y 2,36% (Kazama e Ikeda, 1988a; Mutoh et al., 1997). En dos estudios realizados por Granados (2002) y Villalobos (2002) se halló una fracción final espirada de $2,1 \pm 0,4\%$ y $2,2 \pm 0,4\%$, respectivamente, en perros premedicados con medetomidina e inducidos con propofol, en los que no se emplearon analgésicos. En nuestro estudio, el grupo PSE registró una EtSev de $2,5 \pm 0,4\%$, ligeramente superior a las que acabamos de citar.

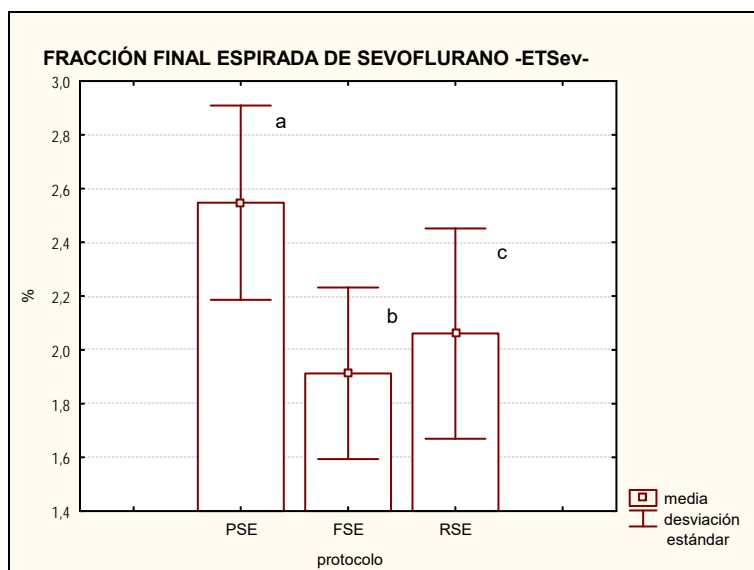
El remifentanilo permite disminuir las dosis necesarias de anestésico como parte de una anestesia balanceada (Bonome, 2001). Se ha comprobado que este opioide reduce la concentración alveolar mínima del isoflurano en personas (Lang et al., 1996) y en ratas (Criado y Gómez de Segura, 2003) y en perros del enflurano (Michenlsen et al., 1996) y el halotano (Tendillo et al., 2000).

En humana existen varios estudios donde se ha asociado este analgésico con el sevoflurano. Hernán et al. (2002) estudiaron el remifentanilo a diferentes concentraciones con sevoflurano a 1 CAM para evaluar la respuesta a estas dosis, hallando una ausencia de respuesta autónoma exclusivamente cuando empleaban dosis superiores a $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Ma et al. (1998) publicaron un estudio en perros donde asociaban fentanilo intratecal a dos concentraciones diferentes con sevoflurano al 1,5% y sin fentanilo, de forma que observaron una gran sinergia entre ambos fármacos, ya que su combinación disminuía de forma importante los reflejos durante una electroestimulación nerviosa. Casati et al (2001) publicaron en humana una mediana de la CAM del sevoflurano asociado a remifentanilo de 2,7% (1,4-4,9%), mientras que la de la asociación con fentanilo fue de 4,1% (2,2-5,7%).

En el estudio del sevoflurano encontramos diferencias significativas entre todos los grupos, obteniendo valores de $2,5 \pm 0,4\%$ para el grupo PSE, de $1,9 \pm 0,3\%$ para el grupo FSE y de $2,1 \pm 0,4\%$ para el grupo RSE. El grupo FSE fue el que obtuvo los valores menores, con una reducción de la EtSev del 24,0% con respecto al grupo PSE, mientras que la del grupo RSE fue del 16,0%. Montes et al. (2002) publicaron en humana la necesidad de utilizar 1 ó 1,5 la CAM del sevoflurano cuando lo asociaban a fentanilo en bolos para poder mantener un control sobre la respuesta a los estímulos. En nuestro caso no llegamos a la CAM citada para el sevoflurano en perros -2,09-2,36%- (Kazama e Ikeda, 1988a; Mutoh et al., 1997). Paventi et al. (2002) describieron una disminución de las necesidades de sevoflurano comparando un grupo de 25 personas anestesiadas con o sin remifentanilo, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. En un estudio preliminar de esta tesis doctoral, obtuvimos unos resultados opuestos, ya que la asociación sevoflurano-remifentanilo redujo más la EtSev que la asociación sevoflurano- fentanilo, con porcentajes de 28,6% y 29,7% respectivamente (Rubio et al., 2002). Al aumentar el tamaño de la muestra observamos un cambio de tendencia. En esta Tesis Doctoral, al aumentar el número de animales estudiados incrementamos la potencia estadística de los análisis, por lo que debemos cuestionar los resultados preliminares y afirmar que la asociación remifentanilo-sevoflurano es menos sinérgica que fentanilo-sevoflurano.

Gráfica 83: Fracción final espirada de sevoflurano

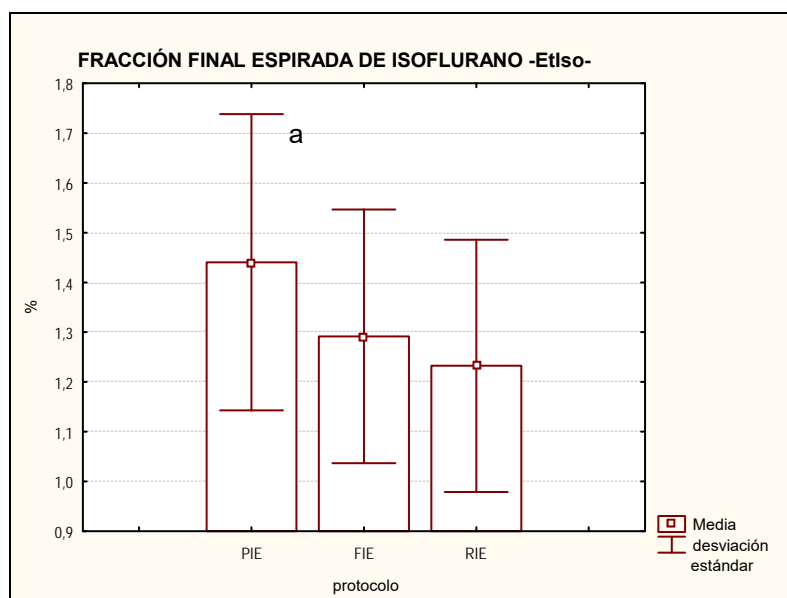


Letras similares son estadísticamente similares.

Por otro lado, la CAM del isoflurano en el perro es de 1,28% (Koblin, 2000; Hall et al., 2001), y en humana de 1,04% a 1,17% (Koblin, 2000; Matute et al., 2001). En humana se han realizado diversos trabajos donde se estudian el remifentanilo y el fentanilo en pacientes anestesiados con isoflurano. Por ejemplo, Lang et al. (1996) observaron un descenso de la CAM del isoflurano empleando remifentanilo como analgésico intraoperatorio, por lo que concluyeron que existía una sinergia evidente entre ambos. También se han realizado estudios similares con fentanilo observando esa misma sinergia (McEwan et al., 1993). En un estudio realizado por Sneyd et al. (2001) compararon la concentración de isoflurano requerido por pacientes sometidos a cirugía abdominal cuando se asociaba un analgésico como el remifentanilo o el fentanilo, observando una mayor reducción en el caso del remifentanilo. Guy et al. (1997) obtuvieron resultados similares. En veterinaria existen menos trabajos con estas asociaciones. Recientemente, Criado y Gómez de Segura (2003) han publicado un trabajo en ratas donde evaluaron la disminución de la CAM del isoflurano provocada por el fentanilo y el remifentanilo, obteniendo una misma reducción con ambos fármacos. En un estudio clínico, Villalobos (2002) indicó una fracción final espirada de isoflurano de 1,5-1,6% para el mantenimiento de la anestesia en perros premedicados con medetomidina o romifidina e inducidos con propofol sin ningún otro fármaco analgésico.

En nuestro grupo PIE la ausencia de respuestas al pinzamiento de los pulpejos se consiguió con un porcentaje de agente inhalado del $1,4 \pm 0,3\%$. En los lotes FIE y RIE fueron $1,3 \pm 0,3\%$ y $1,2 \pm 0,3\%$, respectivamente. Es decir, observamos unos descensos del 7,1% y 14,3% con respecto al grupo placebo, aunque son similares estadísticamente. Como ya hemos comentado estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores en humanos (Guy et al., 1997; Sneyd et al., 2001).

Gráfica 84: Fracción final espirada de isoflurano



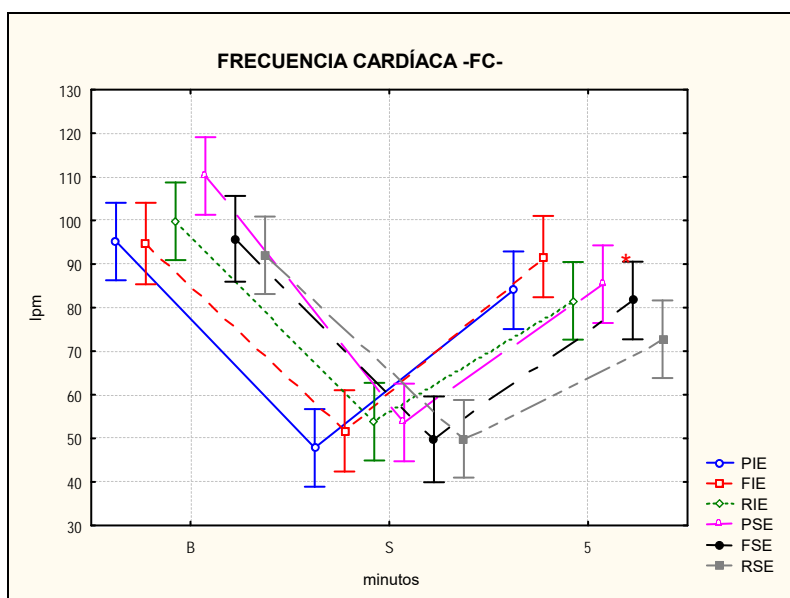
Letras similares son estadísticamente similares.

Frecuencia cardíaca

Diversos cambios en la frecuencia pueden reflejar algunas alteraciones en la función, aunque no la describen directamente. Es importante para determinar el gasto cardíaco pero no está correlacionada directamente con él. La frecuencia cardíaca normal del perro oscila de 70 a 140 latidos por minuto, según el tamaño del animal (Kirk et al., 1990).

Tras la inducción anestésica, esta variable aumentó significativamente en todos los grupos con respecto a los valores postsedación. Diversos autores han observado esta subida tras la anestesia con propofol en perros premedicados con medetomidina (Redondo, 1998; Granados, 2002), xilacina (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993) o romifidina (Redondo et al., 1998), pero otros no (Hammond y England, 1994; England et al., 1996).

Gráfica 85: Evolución de la frecuencia cardíaca tras la inducción



*. Indica diferencias significativas con el estado basal

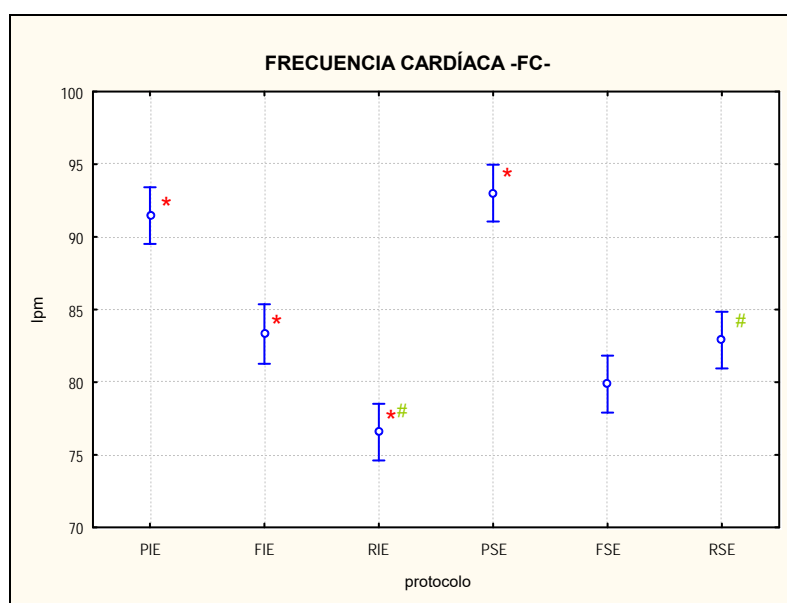
Según Bufalari et al. (1996) y Redondo (1998), cuando se combina el propofol con un sedante α_2 agonista, por efecto rebote, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca debido a que la vasodilatación producida por el propofol contrarresta la vasoconstricción y la hipertensión inicial que producen estos sedantes, aboliendo de este modo el reflejo vagal que produce la bradicardia.

La administración de propofol, ya sea en dosis única, en bolos, o bien empleado en infusión, no deprime de manera significativa la frecuencia cardíaca, permaneciendo dentro de los límites fisiológicos (Bufalari et al., 1996; England et al., 1996). Hammond y England (1994) observaron que la frecuencia cardíaca en perros anestesiados con propofol tuvo tendencia a elevarse, pero las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, en otros estudios realizados en perros mestizos a los que se administró una única dosis de este fármaco, sí se observó un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca durante los

primeros 10 minutos de anestesia, aunque después descendió progresivamente y se mantuvo en un valor similar al basal (Cullen y Reynoldson, 1993). Después del aumento inicial, la frecuencia cardíaca se mantuvo dentro de estos valores durante el procedimiento anestésico, al contrario de lo que observaron otros autores que indicaron que iba disminuyendo progresivamente (Cullen y Reynoldson, 1993; Redondo, 1998). En nuestro caso, tras la inducción todos los grupos alcanzaron una frecuencia cardíaca similar a la basal excepto el grupo PSE donde sí hubo diferencias significativas, y se obtuvieron valores menores a los basales. Hemos de notar que en este lote la FC basal fue numéricamente mayor que la de los demás, lo que puede explicar esta diferencia.

Según Kazama e Ikeda (1998b), la FC en una anestesia con sevoflurano se mantiene constante o disminuye ligeramente. La influencia del sevoflurano sobre la FC es controvertida, ya que otros autores han determinado que aumenta (Bernard et al., 1990; Frink et al., 1992a; Harkin et al., 1994). Gómez-Villamandos et al. (1999) indican que la FC con sevoflurano se mantiene más estable que con halotano y es similar a la registrada con isoflurano y desflurano.

Gráfica 86: Valores medios de frecuencia cardíaca durante el procedimiento



*. Dif. entre analgésicos. #. Dif. entre anestésicos

En general, la FC fue un parámetro muy estable y se mantuvo dentro de los valores normales durante el mantenimiento anestésico tanto con sevoflurano como con isoflurano. Es lógico, ya que esta variable era considerada como signo de dolor; como hemos comentado en la sección de Materiales y métodos, en el momento que aumentaba un 10% sobre la medida previa se subía la FiAge para volver a un valor similar al anterior. Dentro del estudio del sevoflurano los grupos FSE y RSE obtuvieron valores menores que el grupo PSE, mientras que en el del isoflurano hubo diferencias significativas entre los tres grupos, siendo el grupo PIE el que presentó los valores mayores seguido del FIE y, en último lugar,

del RIE. Sólo hemos registrado diferencias entre los tiempos durante la anestesia y los registrados en el basal en este último lote y a partir del minuto 30. Probablemente estos resultados se deben a la bradicardia que produce el remifentanilo (James et al., 1992; Dershwitz et al., 1995; Michelsen et al., 1996). Guy et al. (1997) y Friesen et al. (2003), en estudios realizados en humana, obtuvieron resultados similares a los nuestros, con una mayor frecuencia cardíaca para el grupo del fentanilo. Sin embargo Abdallah et al. (2002) no observaron diferencias en esta variable comparando ambos analgésicos; Criado y Gómez de Segura (2003) tampoco han observado diferencias entre ambos fármacos en ratas anestesiadas con isoflurano.

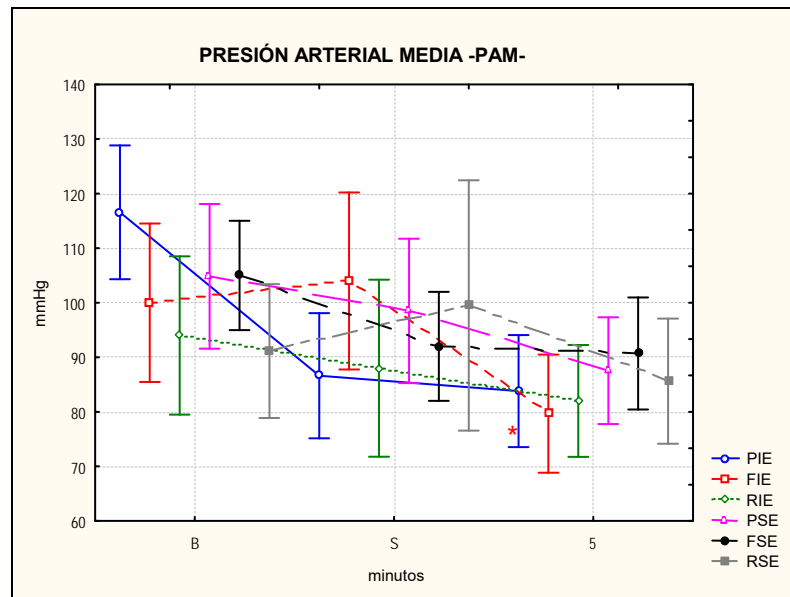
Si comparamos este parámetro entre los diferentes protocolos analgésicos, sólo hay diferencias significativas con el remifentanilo, donde fue el grupo de sevoflurano el que obtuvo los valores mayores, mientras que en el caso del fentanilo y el placebo no hubo diferencias entre los dos anestésicos.

Presión arterial

El conocimiento de la presión arterial sirve para establecer la profundidad anestésica a través de los cambios durante las diferentes etapas de la anestesia, por lo que una presión media estable alrededor de los 90-95 mmHg nos indica una adecuada perfusión tisular con un buen plano anestésico (Vives y Usón, 1992).

Durante el mantenimiento anestésico la presión arterial se monitorizó de forma invasiva en la arteria femoral. Para ello se realizó la cateterización percutánea de la arteria mediante la técnica de Seldinger. No se registró ninguna de las complicaciones citadas del cateterismo arterial (embolismo gaseoso, infección, etc.) (Kolata, 1993). También se tomó simultáneamente de forma no invasiva con un método oscilométrico, colocando el manguito sobre la arteria cubital, igual que hicimos en el estado basal y postsedación, comparando los resultados obtenidos en cada medición con estos valores.

No hemos observado una disminución de la presión arterial tras la inducción con propofol respecto a los valores basales, excepto en el grupo PIE, hecho citado por otros autores (Goodchild y Serrano, 1989; Nakamura et al., 1992; Redondo, 1998).

Gráfica 87: Evolución de la presión arterial media tras la inducción

*. Indica diferencias significativas con el estado basal

La disminución de la presión arterial debido al efecto del propofol se justifica porque éste tiene una acción vasodilatadora directa (efecto dosis-dependiente), lo que reduce la precarga y el gasto cardíaco, y produce hipotensión (Goodchild y Serrano, 1989; Nakamura et al., 1992). Redondo (1998) observó que tras la inducción anestésica con propofol en perros sedados con xilacina, romifidina y medetomidina se produjo una caída brusca de la presión arterial media, con descensos cifrados entre el 10,4% y el 21,2% con respecto a los valores basales. Por otra parte, Cullen y Reynoldson (1993) determinaron que en perros premedicados con xilacina o medetomidina y anestesiados con propofol, la presión arterial media aumenta, hecho que los autores explicaron por la constricción arteriolar que provoca directamente el propofol (Nakamura et al., 1992) o por acción de los α_2 agonistas, que estimulan los receptores postsinápticos de la musculatura vascular lisa (Maze y Tranquilli, 1991). Otros estudios, sin embargo, indican que la presión arterial no varía significativamente en relación con los valores basales en perros premedicados con atropina y medetomidina y anestesiados con propofol (Vainio, 1991; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995; Gómez-Villamandos et al., 1997).

Bajo la acción del sevoflurano, la presión arterial permaneció estable, pero por debajo de los valores basales. Es lógico, ya que, al igual que hemos descrito en el estudio de la FC, su control fue el que obligó a un aumento o disminución de la FiAge. Hay un consenso generalizado en que todos los agentes halogenados inducen un descenso dosis-dependiente de presión arterial, debido a su acción sobre la musculatura lisa vascular (provocando vasodilatación), la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo (Bernard et al., 1990; Bernard et al., 1992; Warltier y Pagel, 1992; Whitten et al., 1993; Jones y Nay, 1994; Coriat, 1995; Ebert et al., 1995; Ebert, 1996; Hettrich et al., 1996; Ide et al., 1996; Lowe et al., 1996; Mutoh et al., 1997; Torri, 1998). Gómez-Villamandos et al. (1999) registraron valores estadísticamente superiores

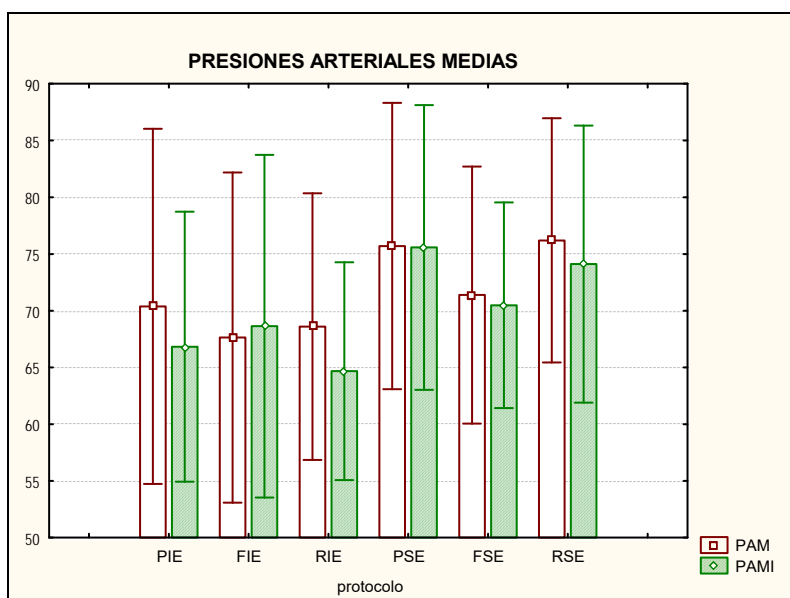
de presión arterial en anestésicos con sevoflurano a los obtenidos en los protocolos en los que se emplearon desflurano o isoflurano.

Tanto en la medición invasiva como en la no invasiva, en ambos estudios encontramos valores superiores a 60 mmHg en todos los grupos, de forma que podemos afirmar que aseguramos una adecuada perfusión cerebral, renal y coronaria en todos los pacientes (Hall et al., 2001).

En relación a la presión arterial invasiva, en el estudio del isoflurano no hubo diferencias entre PIE y FIE, que fueron superiores a RIE. En el de sevoflurano los grupos PSE y RSE fueron superiores al FSE. Si comparamos los anestésicos, con el remifentanilo y el placebo se obtuvieron valores superiores con sevoflurano, mientras que fueron similares con el fentanilo.

En cuanto a la presión no invasiva, hemos observado un comportamiento parecido en el estudio del sevoflurano, mientras que en el del isoflurano no hubo diferencias significativas entre ningún grupo, a diferencia del estudio invasivo donde el grupo RIE obtuvo valores menores. Si comparamos los distintos analgésicos observamos diferencias significativas entre todos los grupos, presentando valores mayores los grupos de sevoflurano que los de isoflurano debido a la mayor depresión que tiene este último fármaco sobre la presión arterial (Gómez-Villamandos et al., 1999).

Gráfica 88: Valores medios de las presiones arteriales media invasiva y no invasiva.



Al igual que nosotros, Gómez-Villamandos et al. (1999) registraron en el perro valores estadísticamente superiores en las anestésicos realizadas con sevoflurano y halotano a los

obtenidos en los protocolos de desflurano e isoflurano. El sevoflurano fue el agente que produjo una menor depresión de la presión arterial.

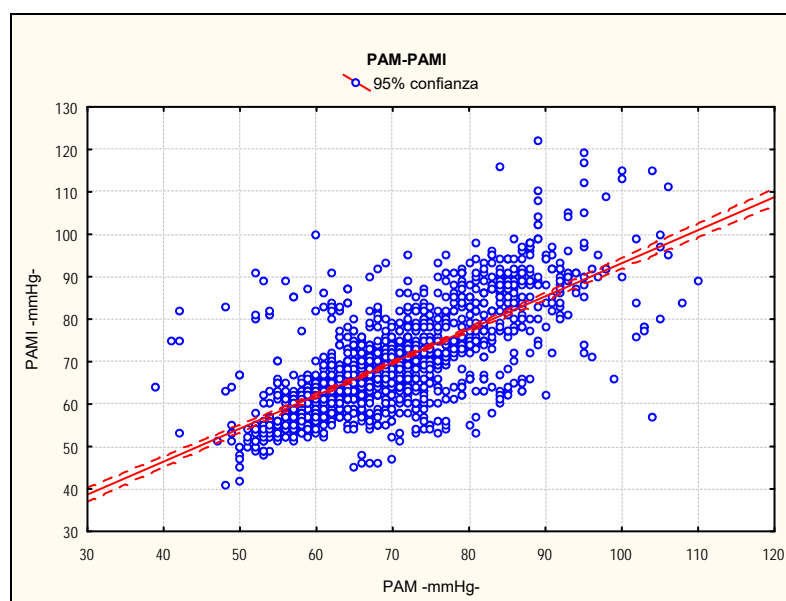
Muchos estudios han sugerido que la técnica oscilométrica se correlaciona bien con el abordaje arterial directo y proporciona una determinación aceptable de la presión arterial (Yelderman y Ream, 1979; Davis, 1985). Se ha prestado especial atención a estos dispositivos no invasivos en pacientes pediátricos y la mayoría de los investigadores han apreciado la existencia de una comparación favorable con la determinación directa de la presión arterial (Cullen et al., 1987; Friesen y Lichtor, 1981; Kimble et al., 1981). En nuestro estudio hemos visto una correlación significativa entre ambas variables y queda expresada en la figura 20.

Figura 20: Correlación PAMI-PAM

$$\text{PAMI} = 15,202 + 0,78 \times \text{PAM}$$

$$\text{Correlación: } r = 0,71892$$

Gráfica 89: Correlación PAM-PAMI



Presión venosa central

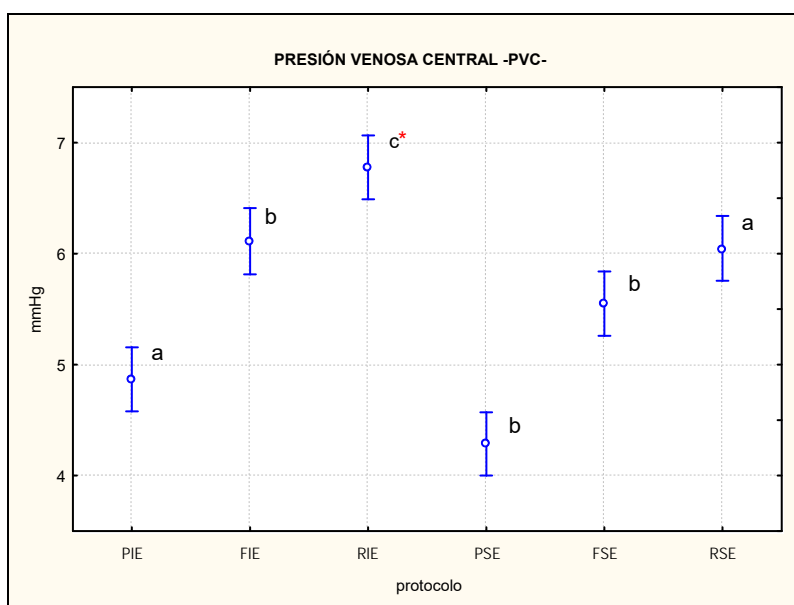
La PVC depende fundamentalmente del estado del volumen intravascular, así como del tono intrínseco de las venas y de la capacidad funcional de las cámaras cardíacas derechas. Por ello, la monitorización de la PVC se utiliza para valorar el volumen sanguíneo tanto como la función del corazón derecho (Mangano, 1980). Si disminuye la entrada de sangre al corazón o aumenta el bombeo del corazón, disminuye la PVC (Guyton y Hall, 1996). Por el contrario, su aumento puede significar un aumento de sangre circulante o una disminución del gasto cardíaco (Guyton y Hall, 1996). La tendencia de los cambios de la PVC durante la anestesia y la intervención quirúrgica resultan muy útiles a la hora de determinar el efecto de

las pérdidas hemáticas o líquidas y monitorizar el tratamiento de reposición de fluidos (O'Rourke, 1982). Nosotros hemos administrado la misma cantidad de fluido a todos los pacientes.

La respuesta de la PVC a los bolos de líquido puede aportar información sobre el estado global del volumen de líquidos, la distensibilidad venosa y la función y eficacia de las cámaras derechas del corazón (O, Rourke, 1982). En casos de buena función ventricular y ausencia de patología pulmonar, puede ser un reflejo de las presiones de las cavidades izquierdas (Mangano, 1980), circunstancias que se cumplen en nuestro trabajo.

En el perro, el valor normal de PVC es de 0 a 5 cm de H₂O, es decir, de 0,4 a 3,7 mmHg (Hall et al., 2001). Kirk et al., (1990) dan valores mayores, entre 0 y 10 cm de H₂O, lo que equivale a 0,4-7,4 mmHg.

Gráfica 90: Valores medios de la presión venosa central



*. Dif. entre analgésicos. #. Dif. entre anestésicos

Este parámetro se mantuvo muy estable durante todo el procedimiento en todos los grupos y siempre dentro de los valores normales citados por Kirk et al. (1990), pero estuvo por encima de los límites establecidos por Hall et al. (2001). La ventilación mecánica que instauramos en todos los animales puede explicar este hecho. Sabemos que el modo ventilatorio tiene un efecto muy importante sobre la PVC, ya que ésta aumenta con la ventilación a presión positiva intermitente (O, Rourke, 1982).

Hubo diferencias significativas en el estudio del isoflurano, donde el RIE fue el mayor seguido de FIE y de PIE. En el de sevoflurano RSE fue el superior seguido de FSE y PSE que no presentaron diferencias entre ellos. En cuanto a los fármacos, tanto con fentanilo como con el placebo no hubo diferencias con los distintos anestésicos, pero con remifentanilo el grupo de isoflurano fue superior al de sevoflurano.

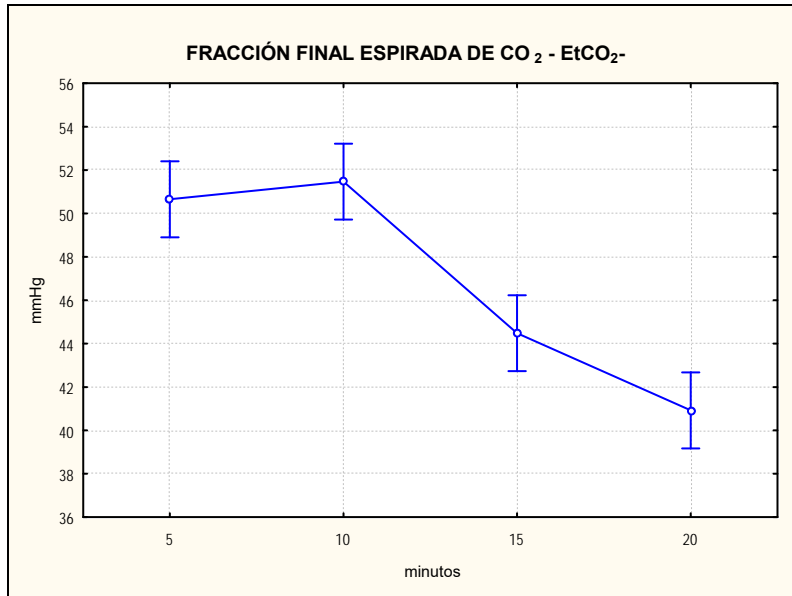
Variables respiratorias

A nivel respiratorio, tanto el remifentanilo como el fentanilo producen una depresión respiratoria dosis dependiente en personas, en perros (Glass et al., 1993; Egan et al., 1993; Dershwitz et al., 1994; Shlugman et al., 1994) y en ratas (Criado y Gómez de Segura, 2003).

Con ventilación espontánea el efecto máximo del remifentanilo aparece después de la dosis inicial, siendo su aparición más lenta en el caso del fentanilo (Munday et al., 1995). Esta depresión aconseja la realización de una ventilación a presión positiva, ya que de lo contrario se producirá hipoxia e hipercapnia. Sin embargo, algunos autores indican que es posible mantener la anestesia con ventilación espontánea en personas anestesiadas con isoflurano o propofol a las que se administró simultáneamente una perfusión de remifentanilo, ya que la depresión respiratoria no es alarmante (Glass et al., 1993; Munday et al., 1995). En nuestro estudio se observa claramente esa depresión en los primeros minutos en todos los lotes antes de empezar a ventilar a presión positiva intermitente, donde modificamos los valores de volumen tidal y frecuencia respiratoria hasta conseguir la normocapnia, como describimos en Materiales y métodos. Por ello creemos muy recomendable emplear la ventilación mecánica controlada en perros a los que se administren perfusiones continuas de remifentanilo o de fentanilo. En nuestro estudio hemos comenzado a ventilar a partir del minuto 10 porque queríamos comprobar el grado de depresión respiratoria. Creemos que sería conveniente comenzar a ventilar al paciente antes.

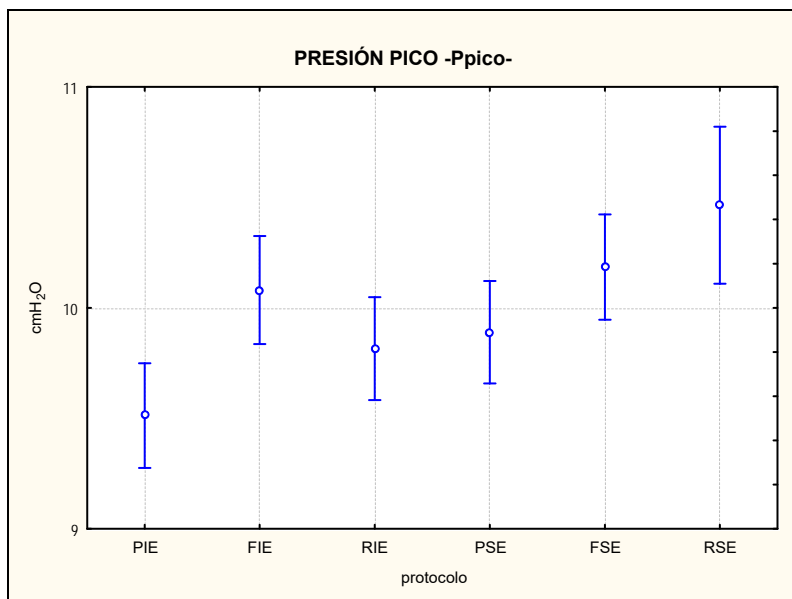
En cuanto al bloqueo neuromuscular, en nuestro estudio hemos empleado el atracurio a dosis de 150 µg/kg cada 30 minutos. Esta dosis es inferior a la recomendada para perros por algunos autores (Jones, 1999; Cullen, 2003). En un estudio realizado por Granados (2002) emplearon dosis de 0,4 mg/kg cada 40 minutos para mantener un bloqueo neuromuscular en perros anestesiados con sevoflurano, dosis superior a la empleada por nosotros. Nuestro objetivo ha sido instaurar la ventilación mecánica controlada en los pacientes sin que presentaran resistencia y con esta dosis lo hemos conseguido. Debemos comentar que no hemos hecho un estudio del grado de bloqueo de los animales, ya que no disponíamos de estimulador de nervios periféricos.

Gráfica 91: Evolución de la fracción final espirada de CO₂.



Como hemos comentado anteriormente, hemos modificado los valores de frecuencia respiratoria y volumen tidal para mantener al paciente en normocapnia, teniendo en cuenta que la presión de las vías aéreas no debía superar los 15 cmH₂O, como podemos apreciar en la gráfica 92.

Gráfica 92: Valores medios de la presión pico



En la tabla 114 podemos observar los valores medios de los diferentes parámetros respiratorios utilizados para mantener al animal en normocapnia.

Tabla 114: Valores medios de los parámetros respiratorios

| <i>Protocolo</i> | <i>FR</i> <i>rpm</i> | <i>VTE</i> <i>ml/kg</i> | <i>VTI</i> <i>ml/kg</i> | <i>VME</i> <i>l/kg/min</i> | <i>VMI</i> <i>l/kg/min</i> |
|------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>PIE</i> | 17±3 | 12±2 | 13±4 | 0,2±0,1 | 0,2±0,0 |
| <i>FIE</i> | 18±4 | 12±2 | 12±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| <i>RIE</i> | 17±3 | 13±2 | 13±2 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| <i>PSE</i> | 15±2 | 15±3 | 15±4 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |
| <i>FSE</i> | 16±3 | 15±3 | 15±3 | 0,2±0,1 | 0,2±0,1 |
| <i>RSE</i> | 15±2 | 13±5 | 13±2 | 0,2±0,0 | 0,2±0,1 |

En primer lugar comentaremos qué ocurre con la saturación arterial de la hemoglobina (SpO_2). Esta variable no está relacionada linealmente con la presión parcial de O_2 arterial, pero proporciona información acerca del transporte de O_2 , que es importante clínicamente y completa la información sobre la presión parcial de O_2 (Rossing y Cain, 1966; Alexander et al., 1989). No indica directamente la función pulmonar a menos que la saturación sea críticamente baja (lo que explica la curva de disociación hemoglobina-oxígeno), pero señala cambios en el intercambio pulmonar de gases antes de que la oxigenación de los tejidos esté comprometida (Alexander et al., 1989). El grupo RSE obtuvo valores de SpO_2 significativamente mayores que los otros dos grupos de sevoflurano, mientras que no hubo diferencias entre los grupos de isoflurano. El estudio por fármacos mostró valores significativamente mayores con todos los fármacos en los perros anestesiados con isoflurano, aunque todos los valores se encontraban dentro de los límites normales, que se sitúan entre 95 y 99% (Redondo et al., 1996; González-Miranda y Solera, 2001).

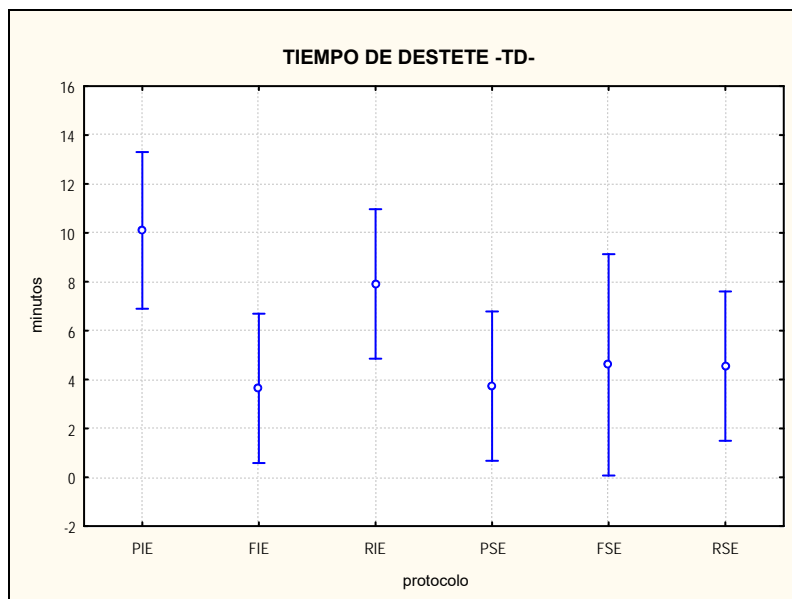
En cuanto a la complianza, variable que explica las propiedades elásticas del sistema respiratorio, se define como la relación existente entre la variación del volumen intrapulmonar y el cambio de la presión que se produce como consecuencia de la misma; se expresa en ml/cmH_2O (Aguilar et al., 2001). En el sistema respiratorio humano, dentro del rango de volúmenes pulmonares próximos al VT, la complianza permanece constante con respecto a los cambios en el volumen del sistema respiratorio. Dicha linealidad se pierde al ampliar el rango de volúmenes considerado. Así, el sistema respiratorio se muestra más rígido en los extremos superior e inferior (Aguilar et al., 2001). Estos fenómenos pueden presentarse en los pacientes sometidos a ventilación mecánica cuando tenemos una PEEP muy elevada (Calverley, 1999), cosa que no ocurre en nuestro estudio. Por tanto, es importante discernir si un valor bajo de complianza se debe a que el volumen pulmonar se halla próximo a uno u otro de los valores de la curva volumen/presión, ya que implica la identificación de las condiciones fisiopatológicas del paciente, pudiendo ser necesaria la modificación de la pauta ventilatoria. En nuestro estudio no hubo diferencias entre los distintos grupos anestesiados con isoflurano, mientras que en los animales anestesiados con sevoflurano presentaron valores superiores los grupos PSE y FSE, aunque sólo hubo

diferencias significativas entre los grupos FSE y RSE. En el estudio por fármacos, hubo diferencias entre el isoflurano y el sevoflurano con los tres analgésicos, presentando valores superiores al sevoflurano.

Estas diferencias entre los valores del cociente volumen/presión pueden explicarse por las modificaciones en los ratios ventilatorios, ajustados en cada caso para mantener la normocapnia. El diferente efecto sobre el centro respiratorio de los anestésicos utilizados, requiere ajustes ventilatorios individualizados, donde puede verse desplazada la curva ventilatoria hacia uno de sus extremos, modificando en consecuencia el valor de complianza. No obstante resulta difícil adjudicar un efecto claro sobre este cociente a los diferentes fármacos empleados, ya que los ajustes establecidos en la ventilación no se basaron en ventilación a *presión fija* o a *volumen fijo* (Aguilar, 2001).

Tiempos de recuperación

Hablaremos en primer lugar sobre la reversión del bloqueo neuromuscular. Tras la administración de atracurio durante todo el mantenimiento anestésico a las dosis descritas en Materiales y métodos, procedimos a la reversión del bloqueo con una asociación de neostigmina y atropina a dosis similares a las empleadas por Granados, (2002). Según Jones et al., (1983) la neostigmina revierte completamente el bloqueo producido por el atracurio. Una vez administrada la neostigmina, se procedió a la recuperación de la ventilación espontánea ("destete"). Si comparamos los tiempos de destete hemos observado valores significativamente menores en los grupos RIE, PSE, FSE y RSE que en PIE y FIE, lo que nos indica que el isoflurano por sí solo y asociado al fentanilo presenta una recuperación más lenta de la ventilación espontánea. Los dos analgésicos producen una depresión respiratoria importante, que se mantiene en el periodo de recuperación en el caso del fentanilo, pero no en el del remifentanilo (Casati et al., 2001). Al asociarse con el remifentanilo la recuperación es más rápida ya que este fármaco se elimina más rápidamente (Egan et al., 1993; Cartwright et al., 1997). En el caso del sevoflurano la recuperación de la ventilación espontánea es más rápida por las características que tiene este anestésico y que comentaremos más adelante.

Gráfica 93: Tiempo de destete

Las esterases inespecíficas plasmáticas y tisulares metabolizan el remifentanilo, lo que hace que tenga una vida media sensible al contexto de alrededor de 3 minutos, tiempo que es independiente de la duración de la infusión (Torres et al., 1999). El resto de los opiáceos conocidos no tienen esta característica. Así, la vida media sensible al contexto es exponencial para el fentanilo y se alarga en el tiempo a medida que se prolongan las infusiones de alfentanilo y sufentanilo (Shafer y Varvel, 1991). El efecto del remifentanilo cesa predecible y rápidamente sin comprometer la recuperación (Egan et al., 1993; Cartwright et al., 1997), por lo que debemos planificar la analgesia postoperatoria antes de que éste termine (Albrecht et al., 1998). Se ha postulado que esa analgesia postoperatoria se puede conseguir administrando analgésicos de larga duración antes del final de la cirugía (Fletcher et al., 2000) o continuar la perfusión de remifentanilo a una dosis reducida en la sala de reanimación (Torres et al., 1999). No obstante, según Kovak et al. (1995) esta última técnica se asocia a numerosas complicaciones, por lo que no se aconseja este método, aunque si se realiza, es obligatoria una monitorización y una vigilancia cuidadosas para evitar los efectos de la depresión respiratoria, así como estar preparados para reanestesiarse y ventilar al paciente si es necesario. En relación al empleo de analgésicos antes de que termine la perfusión, se ha demostrado en personas que la morfina administrada 30 minutos antes del final es un fármaco útil para cubrir la analgesia en el postoperatorio inmediato (Minkowitz, 2000). En el perro se ha empleado en la preanestesia el meloxicam para cubrir la analgesia intra y postoperatoria (Tendillo et al., 2000). En nuestro estudio, el empleo conjunto de morfina y meloxicam 20 minutos antes del fin de la perfusión proporcionó una analgesia adecuada en el postoperatorio inmediato.

En todos nuestros pacientes hemos constatado una recuperación satisfactoria, rápida, suave y sin excitación. En la tabla 115 mostramos los tiempos medios de recuperación anotados en todos los lotes.

Tabla 115: Tiempos de recuperación

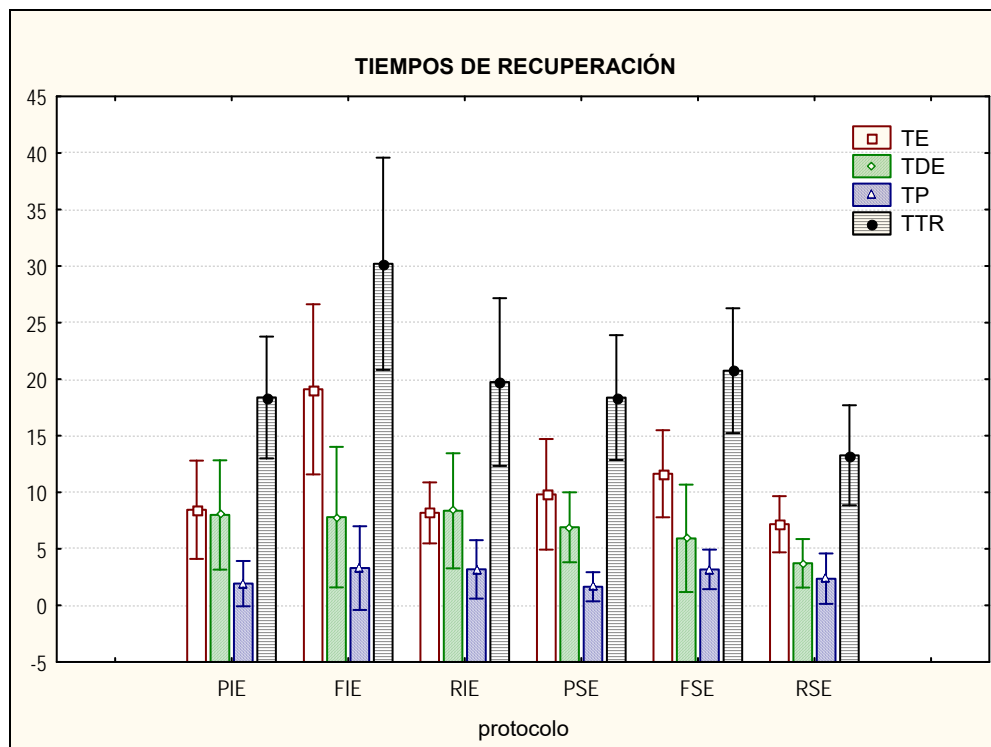
| <i>Protocolo</i> | <i>TE</i> | <i>TDE</i> | <i>TP</i> | <i>TTR</i> |
|------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| <i>PIE</i> | 8±1 | 8±1 | 2±1* | 18±2 |
| <i>FIE</i> | 19±2*# | 8±1 | 3±1 | 30±2*# |
| <i>RIE</i> | 8±1 | 8±1# | 3±1 | 20±2# |
| <i>PSE</i> | 10±1 | 7±1 | 2±1* | 18±2 |
| <i>FSE</i> | 12±1* | 6±1 | 3±1 | 21±2* |
| <i>RSE</i> | 7±1 | 4±1* | 4±1 | 13±2 |

*. Dif. entre analgésicos. #. Dif. entre anestésicos

En nuestro estudio tanto con isoflurano como con sevoflurano hemos observado unos tiempos totales de recuperación similares en los lotes PIE y RIE por un lado y PSE y RSE por otro. Los grupos FIE y FSE mostraron tiempos significativamente mayores. Creemos que los mayores tiempos de recuperación en los lotes FIE y FSE se deben al efecto acumulativo del fentanilo (Shafer y Varvel, 1991), mientras que el remifentanilo, al no tener ese efecto (Glass et al., 1993; Westmoreland et al., 1993) presenta tiempos similares a los grupos placebo. En el estudio realizado por fármacos vemos que no hay diferencias entre el isoflurano y el sevoflurano en los grupos placebo, mientras que los tiempos totales de recuperación fueron significativamente superiores con isoflurano asociado tanto a fentanilo como a remifentanilo respecto sus homólogos con sevoflurano.

La recuperación anestésica está relacionada con la tensión en gas alveolar y, por lo tanto, con la tensión de anestésico en cerebro. La recuperación depende de la caída en la concentración alveolar del anestésico, la duración de la anestesia y el metabolismo del agente (Steffey, 1994). La eliminación del sevoflurano ha resultado ser más rápida que el isoflurano en diversos estudios, por lo que la recuperación de los pacientes fue más rápida (Stern et al., 1990; Belme et al., 1999), al igual que en nuestro estudio. Esto se debe al menor coeficiente de partición sangre/gas del sevoflurano que del isoflurano, ya que este factor indica la solubilidad del gas en sangre y cuanto menor sea, menos tiempo se necesita para que se equilibren los niveles alveolares y cerebrales (Brown, 1995). El sevoflurano es más rápido que el halotano y el isoflurano (Kazama e Ikeda, 1988b; Gómez-Villamandos et al., 1998), por lo que el control de la profundidad anestésica es mejor (González-Miranda, 1997) y la recuperación anestésica es más rápida (Gomez-Villamandos et al., 1998; Belme et al., 1999). Por el contrario, hay autores que no obtuvieron diferencias entre ambos anestésicos (Johnson et al., 1998; Polis et al., 2001).

Gráfica 94: Tiempos de recuperación



Estudio clínico

En el apartado anterior hemos evidenciado que el remifentanilo es un fármaco que presenta *a priori* unas características que lo harían muy interesante a la clínica: proporciona una reducción significativa de las necesidades de anestésico, una buena estabilidad cardiovascular y una recuperación más corta que con el empleo de fentanilo. Sin embargo, creemos que esta Tesis Doctoral no estaría completa si no comprobáramos la validez de su uso clínico en el perro.

No hay ensayos clínicos publicados con este fármaco en perros, lo que dificulta la discusión de esta sección. Creemos que este trabajo es pionero en el estudio clínico del remifentanilo. Buscamos comprobar clínicamente las observaciones realizadas en el estudio experimental y la posible influencia de la patología que presentara el paciente. Para conseguir este último objetivo hemos realizado estudios parciales comparando el riesgo anestésico y el tipo de cirugía a la que se sometió al animal.

En general, el comportamiento de este analgésico en nuestros pacientes fue similar al que hemos descrito en el estudio experimental y, por ello, no vamos a repetir hipótesis o mecanismos que quedaron explicados en ese capítulo.

En este ensayo clínico hemos incluido 140 perros que fueron anestesiados por diferentes razones diagnósticas y/o terapéuticas. Se han dividido aleatoriamente en dos

lotes homogéneos, llamados RSC y RIC, en los que empleamos como agentes de mantenimiento sevoflurano e isoflurano, respectivamente. Hemos de destacar que todos los procedimientos fueron desarrollados sin problemas y que ninguno de los pacientes murió ni durante el procedimiento anestésico ni en las 72 horas posteriores.

Estado basal

El estudio estadístico global revela que no existen diferencias significativas entre los valores basales de FC, FR, PAM, PS, PD, y TA de los dos lotes clínicos estudiados. En general, antes de comenzar el procedimiento, los pacientes tienden a presentar taquicardia y taquipnea (Kirk et al., 1990), signos que son explicables por el estrés que supone la enfermedad, el enfrentarse a un entorno desconocido y la manipulación. El resto de los parámetros fue normal (Kirk et al., 1990).

Premedicación anestésica

La administración de medetomidina a la dosis indicada (10 µg/kg IV) permitió realizar un manejo preoperatorio adecuado en todos los pacientes y redujo el estrés de la manipulación previa a la anestesia. La calidad de la sedación fue clasificada como satisfactoria en el 100% de los animales, hecho ya citado en trabajos anteriores (Clarke y England, 1989; Redondo, 1998; Redondo et al., 1998) y observado en el estudio experimental. Tras la administración intravenosa, los signos de sedación fueron patentes en menos de 2 minutos. Los signos clínicos fueron iguales a los que hemos descrito y, como ya indicamos, similares a los señalados por diversos autores (England et al., 1996; Benítez Rodríguez, 1996). Se han empleado dosis superiores de este sedante, apreciándose un grado de sedación más profundo; sin embargo, la depresión cardiorrespiratoria que provoca también es dosis-dependiente, lo que podría desaconsejar su uso en dosis altas en premedicación anestésica (Simon et al., 1989; Sarkiala, 1989; Vainio et al., 1989; Itamoto et al., 2001; Robinson et al., 2001). En estudios experimentales más recientes se han empleado dosis de 2 y 4 µg/kg que proporcionan una sedación calificada de moderada a profunda y que también permiten el manejo preanestésico correcto del animal (Grimm et al., 2000; Palacios, 2003). La manipulación de un paciente enfermo y la preparación del campo quirúrgico deben realizarse bajo una sedación profunda ya que el estrés en la fase de preanestesia puede facilitar la aparición de muchos problemas, como arritmias cardíacas, hipertensión, etc. (Bednarski, 2003) por lo que creemos adecuada la dosis que hemos empleado.

Frecuencia cardíaca

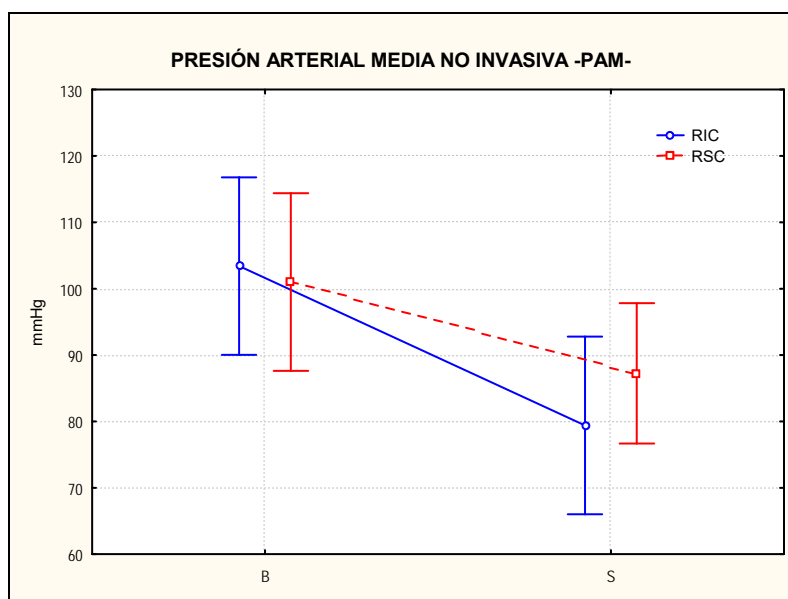
Al igual que ocurrió en el estudio experimental, los dos lotes mostraron una fuerte caída en esta variable si comparamos los valores recogidos 10 minutos después de la administración de la medetomidina con los basales. Los valores medios obtenidos fueron de

108±26 lpm en basal y de 61±21 lpm en sedación, con lo que obtuvimos un descenso del 43% en la frecuencia cardíaca. No apreciamos diferencias significativas entre los dos grupos. Este hecho fue descrito por diversos autores en perros sanos (Clarke y England, 1989; Redondo, 1998; Muir et al., 1999; Ko et al., 2001; Granados, 2002; Villalobos 2002, Palacios, 2003). El mecanismo que desencadena la bradicardia ha sido explicado ampliamente en el capítulo de la discusión del estudio experimental. Sólo comentaremos brevemente que aparece como consecuencia del reflejo vagal producido por la hipertensión que inicialmente ocasiona (Short, 1992; England et al., 1992).

Presión arterial

Diez minutos después de la administración de la medetomidina, no se registraron diferencias estadísticas (aunque sí numéricas) de la presión arterial, con valores medios de 103±6 y 101±6 mmHg en basal y de 79±6 y 87±5 mmHg en sedación para los grupos RIC y RSC, respectivamente. Esta variable se comportó igual que en el estudio precedente. Inicialmente, los α_2 agonistas producen un aumento en esta variable al actuar sobre los receptores adrenérgicos de la pared vascular y, más tarde, hipotensión (Short, 1992; Vainio, 1997). Este efecto es dosis-dependiente. Así, cuando se emplean dosis bajas, la hipertensión puede no aparecer, mientras que si se emplean dosis altas puede persistir durante horas (Vainio, 1985). Por otra parte, Cullen y Reynoldson (1993) registraron aumentos en la PAM en perros sedados con medetomidina a partir del minuto 15, pero no antes. Por tanto, el corto espacio de tiempo que hubo entre la administración de medetomidina y la toma de los valores (10 minutos) pudo impedir la detección de cambios significativos.

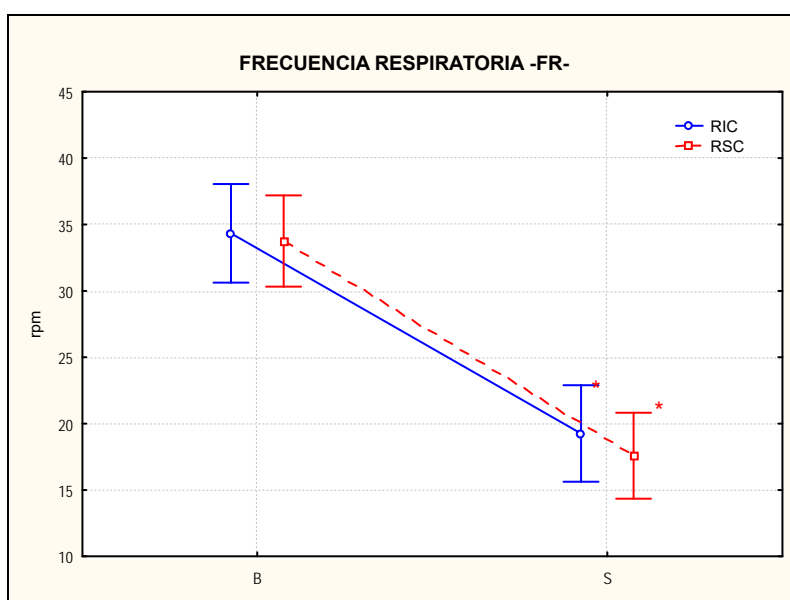
Gráfica 95: Evolución de la presión arterial media no invasiva tras la sedación



Frecuencia respiratoria

Ya hemos comentado que antes de comenzar el procedimiento anestésico los pacientes presentaban taquipnea, previsiblemente como consecuencia del estrés que padecían y/o la patología que sufrían. Tras la administración de medetomidina la frecuencia respiratoria disminuyó significativamente en ambos grupos. Los valores medios postsedación de la frecuencia respiratoria son similares a los registrados en perros sanos (Kirk et al., 1990). La medetomidina causa una suave depresión respiratoria central, menor que la producida por los agentes anestésicos inhalatorios (Bloor et al., 1989). Ésta se traduce en una disminución del volumen minuto, causado por una reducción del volumen inspiratorio y de la frecuencia respiratoria (Ko et al., 1998). Existen muchos estudios que corroboran ésto (Clarke y England, 1989; Redondo, 1998; Granados, 2002; Villalobos, 2002; Palacios, 2003). Además, el sedante reduce el estrés, lo que también contribuye a disminuir la frecuencia respiratoria. Como es lógico, los valores tomados en cada lote durante esta fase fueron similares entre sí.

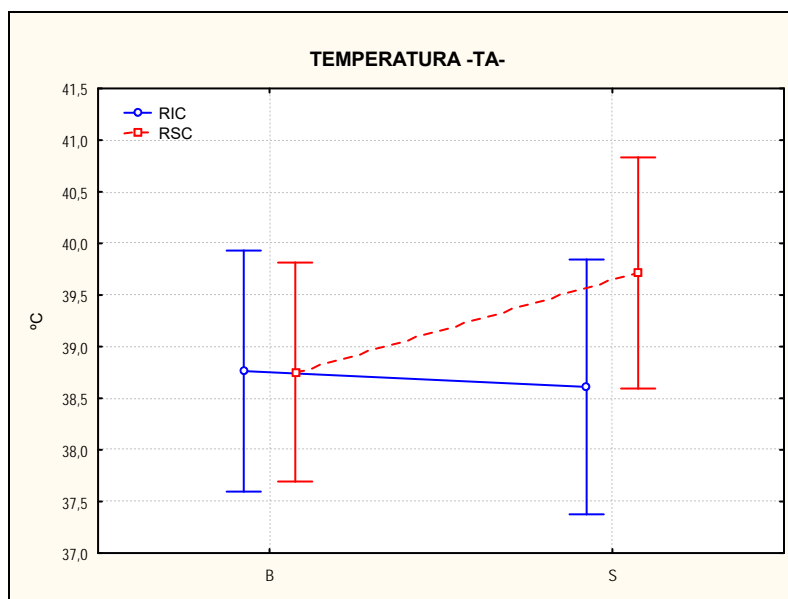
Gráfica 96: Evolución de la frecuencia respiratoria tras la sedación



*. Indica diferencias significativas con el estado basal.

Temperatura rectal

El estudio estadístico no muestra diferencias ni de los valores postsedación con respecto a los basales ni entre lotes. Algunos autores han observado un aumento en la temperatura en perros sanos tras emplear sedantes α_2 agonistas vía intravenosa (England et al., 1996; Benítez Rodríguez, 1996), aunque también hay trabajos que no aprecian diferencias (Palacios, 2003). Estos cambios no tienen repercusión clínica.

Gráfica 97: Evolución de la temperatura tras la sedación

En resumen, todas las variables estudiadas durante la sedación se mantuvieron dentro de los valores que esperábamos tras el estudio experimental. Creemos que el sedante y la dosis que hemos empleado es suficiente para permitir un buen manejo prequirúrgico de los pacientes, incluso en los animales que presentaban patologías dolorosas. Sabemos que la medetomidina tiene propiedades analgésicas ya que los sedantes α_2 agonistas producen analgesia estimulando varios lugares de las vías nerviosas que transmiten la sensación dolorosa, tanto a nivel espinal como supraespinal (Ossipov et al., 1989; Virtanen, 1989; Ossipov et al., 1990; Omote et al., 1991; Pertovaara et al., 1991; Pertovaara, 1993).

Inducción

El propofol se ha usado como inductor con excelentes resultados antes de la administración de todos los agentes anestésicos inhalatorios conocidos (Ezquerro et al., 1992; Robinson et al., 1995; Hall, 1992; Waterman y Lucke, 1992; McKelvey, 1997; Veterinary Learning Systems Co, 1997; Bufalari et al., 1998; Gómez-Villamandos et al., 2001b; Villalobos, 2002; Sánchez, 2002; Palacios, 2003).

Como ya hemos visto en el estudio experimental, el empleo de propofol a la dosis descrita (3 mg/kg IV) indujo un plano anestésico que permitió la intubación endotraqueal sin problemas en todos los casos. En consecuencia, la calidad de la inducción fue clasificada como satisfactoria en el 100% de los pacientes. Este hecho ya ha sido constatado en perros premedicados con medetomidina (y otros sedantes α_2 agonistas), ya que existe una sinergia evidente entre ambos fármacos (Vainio, 1991; Cullen y Reynoldson, 1993; Redondo, 1998).

En pacientes sanos sin premedicación, para conseguir una buena inducción con propofol es necesaria una dosis de 6-7 mg/kg IV (McKelvey, 1997; Bufalari et al., 1998). En pacientes premedicados con medetomidina (10-40 μ g/kg IM ó IV) se observa una disminución de la dosis (Hammond y England, 1994), lográndose la inducción con dosis tan

pequeñas como 0,77-2 mg/kg IV (Sap y Hellebrekers, 1993; Hammond y England, 1994; Thurmon et al., 1994; Thurmon et al., 1995). En nuestro estudio empleamos una dosis de 3 mg/kg IV con buenos resultados, por lo que la consideramos adecuada.

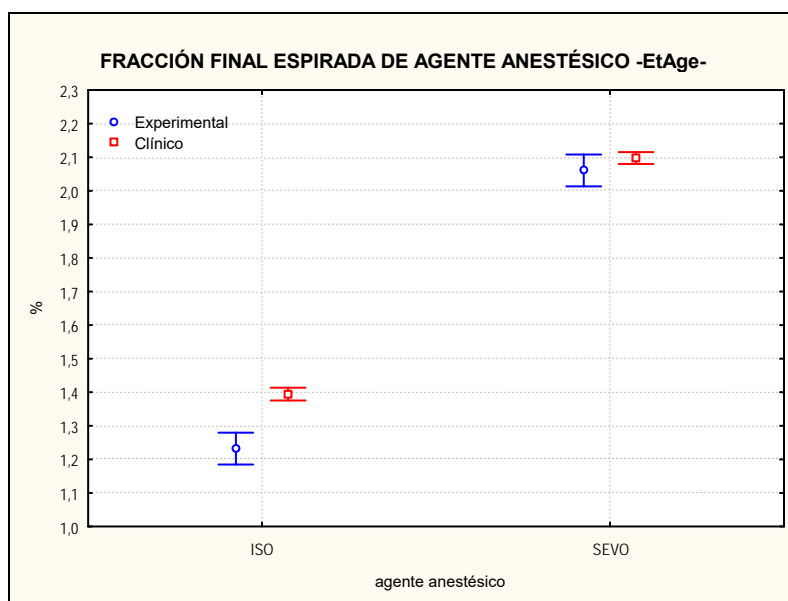
Mantenimiento

Fracción final espirada de agente anestésico

Al igual que en el estudio experimental, estudiaremos en primer lugar la fracción final espirada de agente anestésico, ya que consideramos que es un parámetro muy importante a la hora de discutir los resultados obtenidos en las diferentes variables cardiorrespiratorias y tiempos de recuperación de este estudio.

En el grupo RIC se describió un $1,4\pm 0,3\%$ de isoflurano, mientras que en el grupo RSC el porcentaje necesario de sevoflurano fue de $2,1\pm 0,5\%$. Estos resultados son estadísticamente similares a los obtenidos en el estudio experimental en el caso de sevoflurano, pero no en el de isoflurano donde experimentalmente obtuvimos porcentajes menores. Esto se podría explicar por el pobre efecto analgésico de este fármaco (McKelvey y Hollingshead, 1994). Como ya hemos comentado, los resultados del estudio clínico no son comparables con otros estudios de esta especie, aunque sí podemos observar que el porcentaje necesario de agente anestésico, donde no existe respuesta al dolor en ningún paciente, es muy similar al obtenido por otros autores en animales anestesiados con los mismos agentes sin emplear analgésico, como Gómez-Villamandos et al. (2002) que publicó una EtAge de $1,4\pm 0,5\%$ para el isoflurano y de $2,1\pm 0,5\%$ para el sevoflurano en 307 perros premedicados con α_2 agonistas e inducidos con propofol. En un estudio realizado en 276 perros anestesiados con el mismo protocolo Villalobos (2002) obtuvo unos valores de $1,6\pm 0,4\%$ y de $2,1\pm 0,4\%$ para el isoflurano y el sevoflurano respectivamente. Como podemos apreciar son resultados similares a los nuestros en el caso del sevoflurano aunque nuestro estudio presenta menos desviación estándar, mientras que sí hay una diferencia en el caso del isoflurano donde nosotros obtuvimos valores menores. En estos estudios no se siguió el mismo procedimiento a la hora de aumentar o disminuir el agente anestésico en relación a la frecuencia cardíaca y la presión arterial, por lo que la diferencia en el método puede explicar estos resultados.

Gráfica 98: Comparación de la fracción final espirada de agente anestésico clínico y experimental



Como ya hemos comentado en la parte de Materiales y métodos, hemos subdividido a los animales en grupos según su riesgo anestésico y el tipo de cirugía al que fueron sometidos. En estos estudios encontramos diferencias dentro del grupo de isoflurano tanto en el estudio por riesgo anestésico como por el tipo de cirugía. Los animales del grupo RICBR presentaron un porcentaje de $1,4\pm 0,3\%$ mientras que el grupo RICAR presentó un porcentaje estadísticamente menor $1,3\pm 0,2\%$. El grupo RICTN obtuvo un porcentaje de $1,4\pm 0,3$ mientras que en el RICTB fue de $1,4\pm 0,4$. En el estudio de sevoflurano no encontramos diferencias entre ninguno de los grupos ni en el riesgo anestésico ni en el tipo de cirugía. La repercusión clínica de estos resultados podría ser que la calidad anestésica y analgésica obtenida con la asociación sevoflurano-remifentanilo es excelente, ya que como hemos comentado con anterioridad la fracción final espirada del agente anestésico es similar a la obtenida experimentalmente e independiente de la patología y del estado fisiológico del animal. Por el contrario, la asociación isoflurano-remifentanilo no es tan efectiva, observando diferencias dependientes del estado del animal y del procedimiento al que se vaya a someter. Los pacientes de alto riesgo y los intervenidos de traumatología necesitan un porcentaje de isoflurano menor.

Tabla 116: Valores medios de la fracción final espirada de ambos estudios

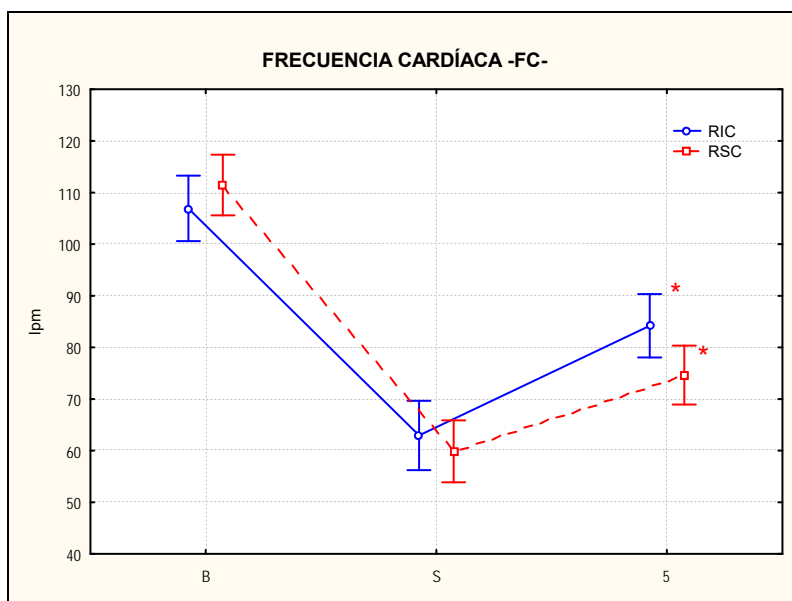
| Anestésico | Experimental global | Clínico global | RIESGO AR-BR | TIPO TN-TB |
|-------------|---------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Isoflurano | $1,4\pm 0,5$ | $1,4\pm 0,5^*$ | $(1,4\pm 0,3-1,3\pm 0,2)^{\#}$ | $(1,4\pm 0,3-1,4\pm 0,4)^{\#}$ |
| Sevoflurano | $2,1\pm 0,4$ | $2,1\pm 0,4$ | $(2,1\pm 0,4-2,0\pm 0,5)$ | $(2,1\pm 0,5-2,1\pm 0,5)$ |

*Diferencias significativas con el experimental. #Diferencias significativas entre grupos

Frecuencia cardíaca

Al igual que ocurrió en el estudio experimental, la frecuencia cardíaca aumentó significativamente tras la inducción anestésica con respecto a los valores postsedación, pero al contrario que en la parte experimental, no recuperó los valores basales en ningún grupo. Ya hemos comentado anteriormente que este aumento tras la inducción se debía al efecto del propofol (Bufalari et al., 1996; England et al., 1996). Como dijimos antes, el motivo por el cual esta variable fue tan estable durante la cirugía en ambos grupos, fue porque se tomó como referencia de la presencia de dolor, de modo que debíamos aumentar el agente inhalado cuando su valor era un 10% superior al registrado cinco minutos atrás.

Gráfica 99: Evolución de la frecuencia cardíaca tras la inducción



*. Diferencias significativas con basal.

De forma similar a lo observado en la parte experimental, no hubo diferencias significativas durante el mantenimiento anestésico.

Con respecto a esta variable, durante todo el mantenimiento hemos realizado diferentes estudios comparativos tanto entre grupos, como entre anestésicos, de forma que vamos a exponer los resultados en unas tablas para observar la existencia o no de diferencias significativas entre ellos.

Tabla 117: Comparaciones de la frecuencia cardíaca en los dos grupos

| Protocolo | Global | Riesgo | Tipo |
|-----------|--------|------------|----------|
| RIC | 77±17 | BR 78±16 | TN 76±19 |
| | | AR 75±20 | TB 78±14 |
| RSC | 76±21 | BR 75±20* | TN 75±22 |
| | | AR 79±24*# | TB 77±18 |

*. Diferencias significativas entre anestésicos. #. Diferencias significativas en los estudios parciales

Como podemos ver en las tablas, sólo existen diferencias con el riesgo anestésico dentro del grupo RSC, obteniendo valores mayores en los animales de alto riesgo anestésico. El resto de grupos no presentó diferencias. En cuanto al estudio comparativo entre sevoflurano e isoflurano vemos que en cuanto al riesgo anestésico existen diferencias tanto con BR como con AR, presentando los animales anestesiados con sevoflurano valores superiores cuando tienen un riesgo anestésico alto, mientras que en los animales de bajo riesgo es el isoflurano el que nos va a determinar valores mayores. En el tipo de cirugía no hubo diferencias con ninguno de los fármacos, presentando valores normales en todo momento. Por todo esto pensamos que el estado del paciente previo a la cirugía es más importante a la hora de controlar la estabilidad cardiovascular durante la anestesia, que el tipo de cirugía o patología que pueda presentar.

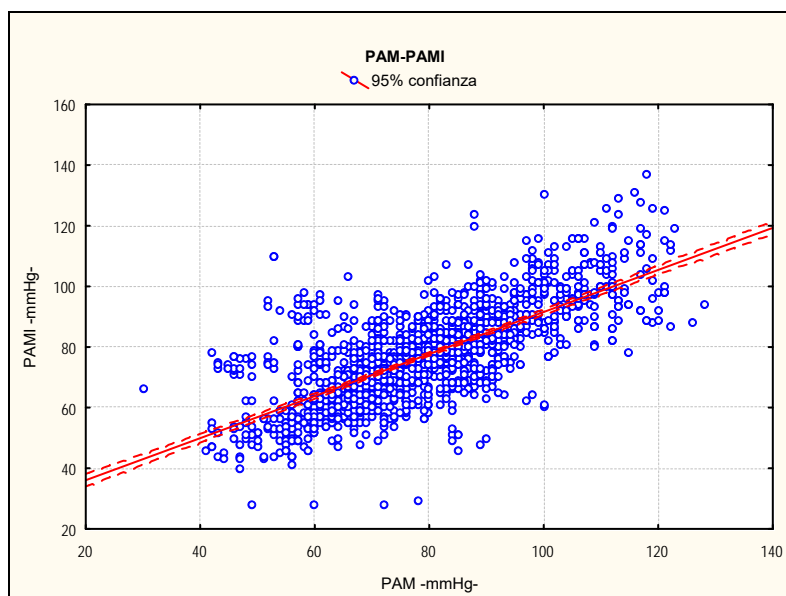
Presión arterial

Al igual que en el estudio experimental obtuvimos los valores de forma directa a través de la arteria femoral y de forma indirecta a través de un manguito con un método oscilométrico. La colocación del catéter mediante la técnica de Seldinger fue sencilla. Tras la retirada del catéter arterial no se observó ninguna de las complicaciones descritas por Kolata (1993) en ninguno de nuestros pacientes. Al igual que en el apartado anterior hemos observado la existencia de una correlación significativa entre la presión arterial media no invasiva e invasiva (gráfica 100), que se corresponde con la siguiente figura:

Figura 21: Coeficiente de correlación PAM-PAMI

$$\text{PAMI} = 13,060 + 0,82689 \times \text{PAM}$$

$$\text{Correlación: } r = 0,75309$$

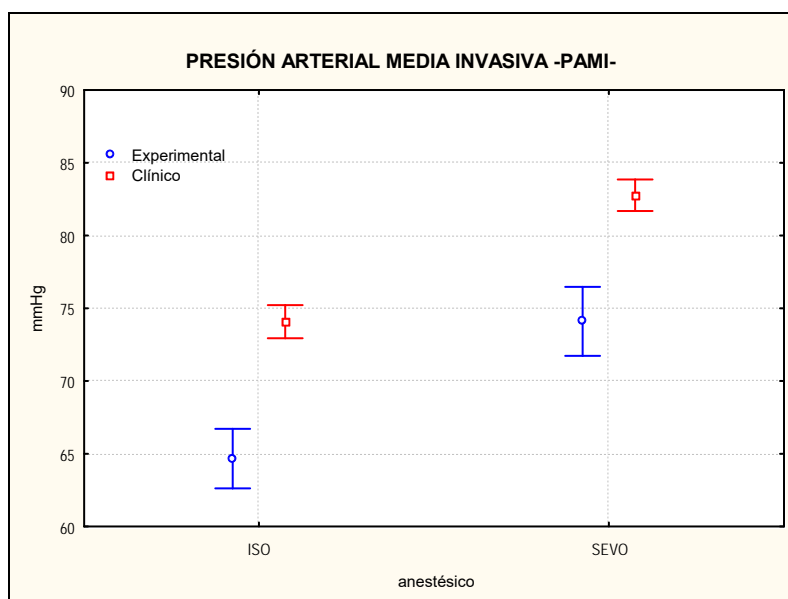
Gráfica 100: Correlación PAM-PAMI

Ya hemos comentado la influencia de los distintos fármacos sobre esta variable, de forma que únicamente vamos a exponer nuestros resultados comparándolos con la parte experimental y con los diversos estudios clínicos que existen en humana.

Los valores de presión arterial invasiva muestran diferencias entre ambos grupos, con valores superiores en el grupo RSC, al igual que ocurre en el estudio experimental. Se debe al mantenimiento de una presión arterial más elevada por el efecto que el sevoflurano tiene sobre la misma (Gómez-Villamandos et al., 1999). En un estudio clínico realizado en perros, Villalobos (2002) obtuvo resultados similares en pacientes premedicados con α_2 agonistas, inducidos con propofol y mantenidos con isoflurano o sevoflurano, por lo que suponemos que las diferencias obtenidas en esta variable no son debidas a los efectos del remifentanilo sino a los del agente anestésico. Hay una mayor depresión en los pacientes anestesiados con isoflurano por la mayor vasodilatación y consecuente disminución de la presión sanguínea que ocasiona (Hall y Clarke, 1991; McKelvey y Hollingshead, 1994). Gómez-Villamandos et al. (2002) corroboran nuestros resultados.

Hemos comparado cada uno de los protocolos con su homólogo en el estudio experimental, obteniendo valores significativamente mayores en el estudio clínico como podemos apreciar en la gráfica siguiente, lo que puede significar que el estímulo quirúrgico es mayor que el producido experimentalmente. Así, las necesidades de agente anestésico se ven incrementadas.

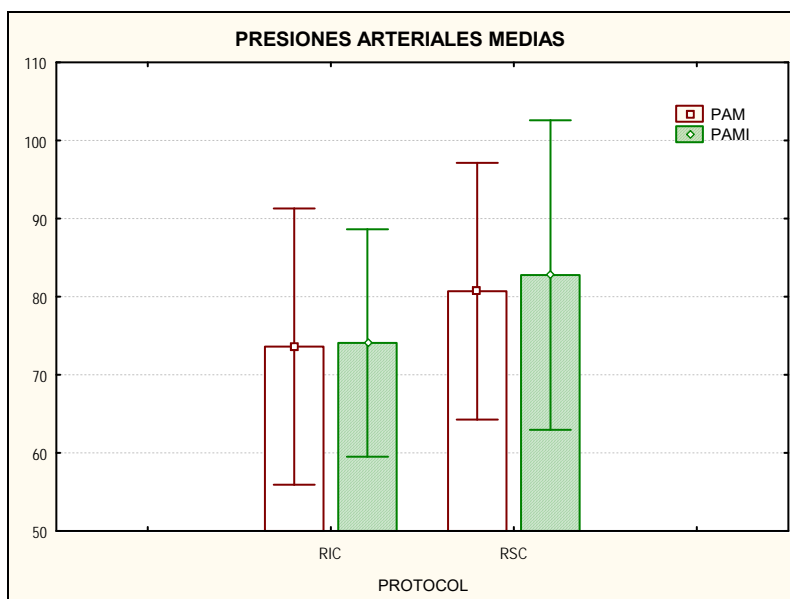
Gráfica 101: Comparación de los valores medios de PAMI entre el estudio clínico y el experimental



Cuando estudiamos el riesgo anestésico y el tipo de cirugía pudimos apreciar que en el grupo RIC sólo había diferencias en el tipo de cirugía presentando la cirugía ortopédica los valores superiores, mientras que los resultados fueron similares en el riesgo anestésico. Por el contrario, en el grupo RSC hubo diferencias con respecto al riesgo anestésico y al tipo de cirugía, siendo los más elevados la cirugía traumatológica y los animales de menor riesgo anestésico. Vemos que en este caso el tipo de cirugía es importante, ya que hay una menor presión arterial en los pacientes sometidos a cirugía de tejidos blandos. Esto puede deberse a la posición del paciente (normalmente decúbito dorsal) lo que provoca una mayor compresión de los grandes vasos. En los animales del grupo RSCBR la presión arterial fue superior porque presentan un mejor estado de salud, con lo que preservan mejor la presión arterial.

En cuanto a la presión arterial media no invasiva, los resultados son similares a los experimentales, con valores estadísticamente superiores en el caso del sevoflurano. Estos valores clínicos a su vez son estadísticamente superiores a los obtenidos en la parte experimental, igual que ocurría con la PAMI. En el estudio por riesgo anestésico y por tipo de cirugía, en el grupo RIC sólo hubo diferencias en cuanto al tipo de cirugía siendo el grupo TN el de valores mayores, mientras que en el grupo RSC hubo diferencias en los dos estudios siendo, al igual que en la PAMI, los grupos TN y BR los de valores más elevados.

Gráfica 102: Comparación de la presión arterial media invasiva y no invasiva

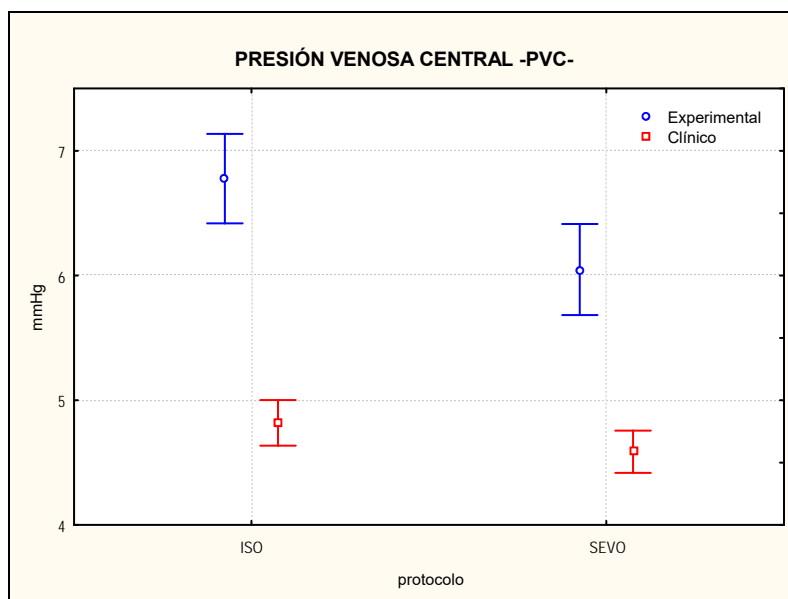


Presión venosa central

Según O'Rourke (1982) los cambios de la PVC durante la anestesia y la intervención quirúrgica resultan muy útiles a la hora de determinar el efecto de las pérdidas hemáticas o líquidas, especialmente en el caso de animales sometidos cirugía, para monitorizar correctamente la fluidoterapia. La respuesta de la PVC a los bolos de líquido puede aportar información sobre el estado global del volumen de líquidos, la distensibilidad venosa y la función y eficacia de las cámaras derechas del corazón (O, Rourke, 1982). En casos de buena función ventricular y ausencia de patología pulmonar, puede ser un reflejo de las presiones de las cavidades izquierdas (Mangano, 1980). Por ello administramos a todos los pacientes la misma cantidad de líquido.

Este parámetro se mantuvo muy estable durante todo el procedimiento en los dos grupos aunque con valores muy cercanos al límite superior, del mismo modo que ocurrió en el estudio experimental. Como ya hemos comentado, posiblemente sea una consecuencia de la instauración de la ventilación mecánica (O, Rourke, 1982).

Encontramos diferencias significativas entre los dos grupos, presentando el sevoflurano los valores más bajos, al igual que en el estudio experimental. A su vez, encontramos diferencias con sus homólogos experimentales, siendo los valores clínicos menores. Estas diferencias se podrían explicar por las pérdidas tanto hematológicas como por evaporación que encontramos durante la cirugía.

Gráfica 103: Comparación clínica y experimental de la presión venosa central

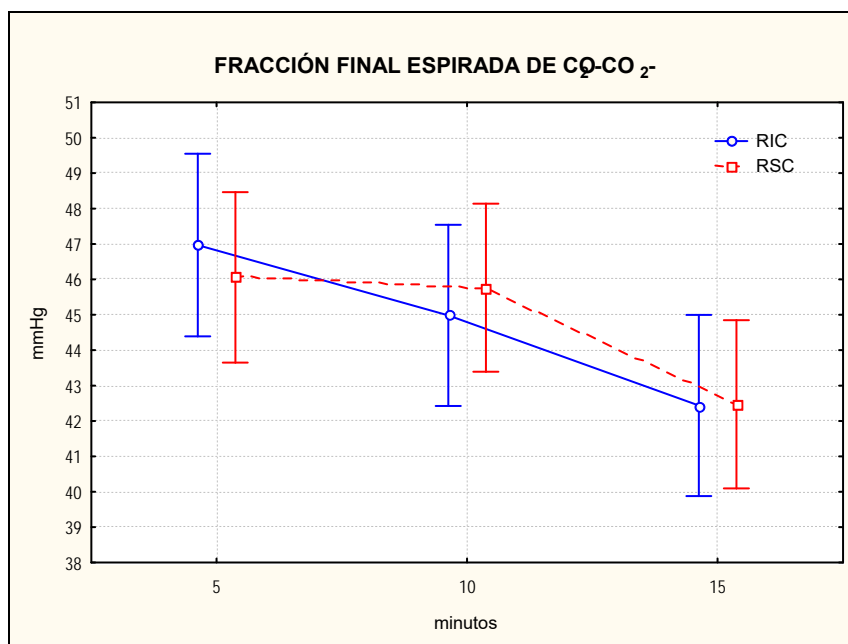
En los estudios parciales, dentro del grupo RIC sólo hallamos diferencias en cuanto al tipo de cirugía, siendo el grupo TN superior, mientras que en el grupo RSC no hubo diferencias en cuanto a la cirugía ni en el riesgo anestésico. Cuando comparamos los distintos anestésicos vemos que el isoflurano tiene mayores valores que el sevoflurano en los animales sometidos a cirugía traumatológica, resultado que coincide con el anterior. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre los anestésicos en los grupos restantes.

Variables respiratorias

Como ya hemos comentado, el remifentanilo produce una depresión respiratoria dosis dependiente en personas y en perros (Glass et al., 1993; Egan et al., 1993; Dershwitz et al., 1994; Shlugman et al., 1994).

Tras la administración del mismo vemos este efecto a los pocos minutos con un notable aumento de la fracción final espirada de CO₂, que rápidamente es corregido con la instauración de la ventilación a presión positiva. Del mismo modo que en los casos experimentales, controlamos los valores de frecuencia respiratoria y volumen tidal para mantener al animal en un estado de normocapnia sin sobrepasar una presión en vías aéreas de 15 cmH₂O. Una vez instaurada esta técnica, los valores respiratorios quedaron dentro de los rangos aceptables, cumpliendo nuestro objetivo en todos los pacientes. No hubo diferencias significativas entre los dos protocolos. Únicamente en el estudio comparativo de los dos anestésicos vemos que en el grupo de animales de bajo riesgo anestésico con isoflurano presentan valores más elevados, sin mostrar ninguna otra diferencia en los otros grupos, ni en el estudio por riesgo ni por tipo de cirugía. Creemos que es muy recomendable emplear la ventilación mecánica cuando utilicemos perfusiones continuas de este fármaco en perros para así evitar posibles problemas de hipoxia e hipercapnia. Volvemos a indicar que sería aconsejable comenzar con la ventilación mecánica antes.

Gráfica 104: Evolución de la fracción final espirada de CO₂.



Al igual que en el ensayo experimental modificamos los valores de frecuencia respiratoria y volumen tidal para mantener esta normocapnia, de manera que es lógico pensar que no existan diferencias en esta variable.

Tabla 118: Valores medios de los parámetros respiratorios modificados para mantener la normocapnia

| Protocolo | FR rpm | VTE ml/kg | VTI ml/kg | VME ml/kg/min | VMI ml/kg/min |
|-----------|-----------|--------------|--------------|------------------|------------------|
| RIC | 17±1 | 13±1 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |
| RSC | 17±1 | 13±1 | 13±1 | 0,2±0,0 | 0,2±0,0 |

La presión proximal de la vía aérea en el pico inspiratorio (momento de máxima expansión pulmonar) debe ser suficiente como para proporcionar un volumen corriente adecuado. De 6 a 10 cm H₂O suelen ser suficientes para animales pequeños y de 10 a 15 cm H₂O en perros de gran tamaño (Redondo y Carrillo, 2001; Hartsfield, 2003). En nuestro estudio no superamos los 11 cmH₂O en ningún grupo. En el caso de que exista una alteración patológica del parénquima pulmonar que disminuya la elasticidad o complianza y/o acúmulo de líquido en las vías aéreas se pueden usar presiones superiores, de hasta 20-30 cm H₂O (Redondo y Carrillo, 2001; Hartsfield, 2003).

Cuando estudiamos la complianza vemos diferencias entre el sevoflurano y el isoflurano, presentando valores superiores con sevoflurano. En el estudio por tipo de cirugía no hubo diferencia en ninguno de los dos grupos, mientras que en el riesgo anestésico RICAR y RSCBR obtuvieron valores significativamente mayores.

Como ya vimos en la parte experimental, la saturación arterial de oxígeno (SpO₂) no está relacionada linealmente con la presión parcial de O₂ arterial, pero proporciona

información acerca del transporte de O₂, que es importante clínicamente y completa la información sobre la presión parcial de O₂ (Rossing y Cain, 1988; Alexander et al., 1989). En la saturación arterial de oxígeno no observamos diferencias entre protocolos. En cuanto a los estudios parciales vemos que sólo hay diferencias significativas entre los tipos de cirugía del grupo RIC. Al comparar los dos anestésicos vemos que los animales del grupo AR obtuvieron valores mayores con isoflurano, mientras que en el grupo TB fue el sevoflurano. El resto de grupos no tuvo diferencias. Al igual que en la parte experimental, todos los valores se encontraban dentro de los límites normales que se sitúan entre 95 y 99% (González-Miranda y Solera, 2001).

Tiempos de recuperación

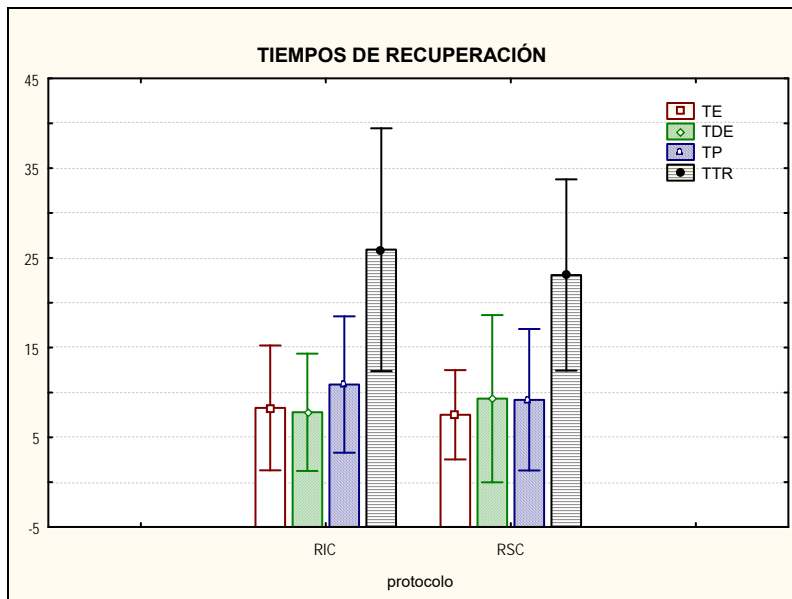
Ya hemos visto el comportamiento y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del remifentanilo que le confieren una de sus ventajas más importantes en cuanto a su uso como analgésico intraoperatorio, ya que los pacientes se recuperan de una forma rápida, suave y tranquila. Esta ventaja es a su vez uno de sus grandes “inconvenientes”, ya que obliga al anestesista a planificar de una forma temprana la analgesia postoperatoria del paciente (Albrecht et al., 1998). No vamos a discutir ahora la elección del protocolo postoperatorio elegido, ya que ha sido comentado en apartados previos. En nuestro estudio, el empleo conjunto de morfina y meloxicam 20 minutos antes del fin de la perfusión proporcionó una analgesia adecuada en el postoperatorio inmediato en todos los pacientes, constatando una recuperación satisfactoria, rápida, suave y sin excitación. Sin embargo, 17 pacientes (12%) de los cuales 10 pertenecían al grupo RIC y 7 al RSC, necesitaron de un bolo de fentanilo (8 µ/kg IV), ya que presentaron excitación y signos de dolor en el despertar.

Tabla 119: Tiempos de recuperación

| Protocolo | Tsonda | Testernal | Tpie | TTR |
|------------|--------|-----------|------|-------|
| RIC | 9±7 | 8±7 | 10±8 | 26±14 |
| RSC | 8±5 | 9±10 | 9±8 | 22±10 |

En nuestro estudio clínico vemos que no existen diferencias significativas en los tiempos de recuperación, al contrario que en el estudio experimental y algunos trabajos existentes en la literatura (Stern et al., 1990; Belme et al., 1999).

Gráfica 105: Tiempos de recuperación



Al comparar los distintos tiempos de recuperación entre protocolos clínicos y experimentales vemos que existen diferencias significativas entre ellos en todos los tiempos, excepto en el tiempo esternal de los grupos RIC y RIE, que fue similar. Estas diferencias pueden ser debidas al déficit de salud de estos pacientes. En los estudios parciales tampoco observamos diferencias salvo en dos: el TDE de RSCAR fue mayor que el de RSCBR y RICTN fue superior a RICTB.

CONCLUSIONES

Conclusiones

De los resultados obtenidos en nuestro estudio y bajo las condiciones establecidas en nuestro trabajo, podemos deducir las siguientes conclusiones:

Estudio experimental

1. Al igual que el fentanilo, el remifentanilo es un opioide útil para proporcionar analgesia intraoperatoria en el perro. Produce un descenso significativo del porcentaje de sevoflurano e isoflurano necesario para mantener la anestesia general en el perro del 16,0% y del 14,3%, respectivamente.
2. Durante el mantenimiento anestésico con sevoflurano o isoflurano, el remifentanilo administrado en perfusión continua proporciona una mayor estabilidad hemodinámica y cardiovascular que el fentanilo administrado de la misma forma.
3. Del mismo modo que el fentanilo, el remifentanilo produce depresión respiratoria, por lo que es recomendable emplear ventilación mecánica controlada para asegurar la correcta oxigenación y normocapnia del paciente.
4. Tras una anestesia de 120 minutos, la recuperación postoperatoria es suave, tranquila y sin complicaciones, mostrando el remifentanilo tiempos de

recuperación significativamente inferiores a los del fentanilo. Así mismo, los pacientes anestesiados con sevoflurano presentan una recuperación más rápida si la comparamos con la del isoflurano.

Estudio clínico

5. En general, el remifentanilo se comporta clínicamente de una forma similar a la experimental. Las fracciones finales espiradas de agente anestésico son $2,1 \pm 0,4\%$ para el sevoflurano (porcentaje sin diferencias con el experimental) y $1,4 \pm 0,3\%$ para el isoflurano (que es estadísticamente superior).
6. El protocolo remifentanilo-sevoflurano presenta una mejor estabilidad cardiovascular que el remifentanilo-isoflurano.
7. La instauración de ventilación mecánica controlada es imprescindible en el uso del remifentanilo como analgésico intraoperatorio, para mantener la normocapnia y una buena saturación arterial de oxígeno.
8. La recuperación es suave y tranquila en la gran mayoría de los pacientes. No hemos observado diferencias significativas en los tiempos de recuperación entre ambos anestésicos.
9. El remifentanilo puede considerarse un analgésico intraoperatorio útil y recomendable en la anestesia general inhalatoria del perro. Es válido para proporcionar analgesia intraoperatoria a pacientes de alto y bajo riesgo anestésico intervenidos de diferentes procedimientos quirúrgicos o diagnósticos.

RESUMEN

Resumen

En esta Tesis Doctoral hemos evaluado el uso del remifentanilo, un nuevo opioide agonista de los receptores μ , como analgésico intraoperatorio en el perro. Para ello hemos realizado dos estudios, uno experimental y otro clínico. En la parte experimental comparamos el remifentanilo con el fentanilo, fármaco ampliamente conocido y comúnmente empleado en los procedimientos anestésicos del perro, y con un placebo. El ensayo clínico se realizó para corroborar los resultados obtenidos experimentalmente y comprobar la eficacia clínica del remifentanilo en diferentes casos clínicos.

En el estudio experimental hemos anestesiado once perros de raza Beagle seis veces cada uno con tres protocolos analgésicos y dos anestésicos diferentes durante dos horas. El protocolo anestésico consistió en *medetomidina* (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV) en premedicación, *propofol* (3 mg/kg IV) en inducción y *sevoflurano* o *isoflurano* como anestésicos de mantenimiento. Para producir un bloqueo neuromuscular que permitiera la ventilación mecánica se empleó *atracurio* (150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV cada 30 minutos). Al final del procedimiento revertimos los efectos del atracurio con una combinación de *atropina* (0,01 mg/kg IV) y *neostigmina* (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV). Codificamos los protocolos estudiados en seis grupos según el protocolo analgésico y el agente halogenado empleado en el mantenimiento:

- RSE: (*remifentanilo*: 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV + 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y *sevoflurano*).

- FSE: (*fentanilo*: 2 µg/kg IV + 0,1 µg/kg/min IV y *sevoflurano*).
- PSE: (perfusión de suero glucosado y *sevoflurano*).
- RIE: (*remifentanilo*: 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min e *isoflurano*).
- FIE: (*fentanilo*: 2 µg/kg IV + 0,1 µg/kg/min IV e *isoflurano*).
- PIE: (perfusión de suero glucosado e *isoflurano*).

Utilizamos el siguiente protocolo de analgesia postoperatoria en todos los grupos:

- morfina (0,2 mg/kg IM) y meloxicam (0,2 mg/kg IV) 20 minutos antes de terminar el procedimiento.

En la parte clínica se anestesiaron 140 animales en los que se realizaron diferentes procedimientos quirúrgicos o diagnósticos bajo anestesia general. Se asignaron aleatoriamente a dos grupos en los que empleamos como analgésico el remifentanilo asociado a sevoflurano o isoflurano:

- RSC: (*remifentanilo*: 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min y *sevoflurano*).
- RIC: (*remifentanilo*: 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min e *isoflurano*).

En el estudio experimental estudiamos diversas variables hemodinámicas y respiratorias cada 5 minutos durante todo el procedimiento anestésico. Se realizó un estímulo doloroso cada 5 minutos con el pinzamiento del espacio interdigital durante 1 minuto. Se estimó que había dolor si la frecuencia cardíaca o la presión arterial tomada de forma invasiva aumentaban un 10% con respecto a los valores tomados 5 minutos antes. Finalmente se estudió la calidad y los tiempos de recuperación en cada lote.

En los resultados del estudio experimental observamos que tanto el grupo RSE como el FSE mostraban una EtSev significativamente menor que el grupo PSE, con un descenso del 14,3% y 7,1%, respectivamente. Con isoflurano, el grupo PIE obtuvo valores superiores a FIE y RIE, que presentaron porcentajes un 24,0% y 16,0% menores.

Los animales del grupo RSE obtuvieron los valores similares a PSE y superiores a FSE presión arterial media invasiva y no invasiva y presión venosa central comparándolos con el FSE. La frecuencia cardíaca de PSE fue superior a los otros dos grupos, mientras que la presión venosa central del grupo RSE fue superior a los demás. La saturación arterial de oxígeno y la fracción final espirada de CO₂ no presentaron diferencias. En el estudio del isoflurano la frecuencia cardíaca de PIE mostró los valores mayores seguido de FIE y RIE. La presión arterial media no invasiva fue similar en los tres lotes aunque la presión arterial invasiva fue menor en RIE. La presión venosa central fue mayor en el lote RIE seguido de FIE y PIE. No hubo diferencias en la EtCO₂, aunque la saturación arterial de oxígeno fue mayor en el grupo RIE que en los otros dos.

En el estudio por fármacos los animales anestesiados con sevoflurano-remifentanilo presentaron valores superiores a los de isoflurano-remifentanilo en frecuencia cardíaca y presiones arteriales medias invasivas y no invasivas. En presión venosa central fue el isoflurano el que obtuvo valores mayores. Estudiando el fentanilo no hubo diferencias entre los dos grupos, salvo en la presión arterial media donde fue superior con el sevoflurano. En el estudio del placebo la frecuencia cardíaca y la presión venosa central fueron similares con ambos anestésicos, mientras que las presiones arteriales fueron superiores con el sevoflurano. La saturación arterial de oxígeno y la fracción final espirada de CO₂ de los grupos anestesiados con isoflurano fueron mayores que los de sevoflurano en su asociación con los tres protocolos analgésicos.

La recuperación fue suave, tranquila y apacible en todos los animales. Los grupos de remifentanilo y placebo con ambos anestésicos presentaron tiempos significativamente menores que los grupos de fentanilo. Al comparar los distintos anestésicos el isoflurano presentó tiempos más largos cuando se asociaba a fentanilo o remifentanilo, mientras que no hubo diferencias entre los grupos placebo.

El ensayo clínico mostró una EtAge de $1,4 \pm 0,3\%$ y $2,1 \pm 0,5\%$ para el isoflurano y sevoflurano, respectivamente. La EtIso del lote clínico fue mayor que la registrada experimentalmente con el mismo protocolo, mientras que la EtSev fue similar.

La estabilidad cardiovascular del fármaco quedó demostrada por los valores obtenidos tanto de presión arterial media no invasiva e invasiva. Hemos observado valores superiores en los animales anestesiados con sevoflurano, mientras que no hubo diferencias con la frecuencia cardíaca, presión venosa central, saturación arterial de hemoglobina y fracción final espirada de CO₂. Los parámetros respiratorios se mantuvieron dentro de los valores normales para esta especie y se modificaron para conservar una normocapnia durante todo el procedimiento. La recuperación de todos los pacientes fue tranquila y suave aunque los animales mantenidos con sevoflurano obtuvieron tiempos significativamente menores que los de isoflurano.

SUMMARY

Summary

The aim of this PhD Thesis is to assess the effects of remifentanyl, a new opioid of μ receptors agonist, as intraoperative analgesic in the dog. An experimental and clinical study was done. In the experimental study remifentanyl was compared against fentanyl and a placebo. The clinical study was done to corroborate the experimental data obtained and to prove clinical effectiveness of fentanyl in several clinical cases.

Eleven Beagle dogs were used in the experimental study. Each dog underwent six anesthesia using three different analgesic protocols and two different anesthetics during two hours. The anesthetic protocol consisted in *medetomidine* for premedication (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ IV), *propofol* for induction (3 mg/Kg IV) and maintained with *sevoflurane* or *isoflurane*. In order to use mechanical ventilation a neuromuscular blocking agent, *atracurium* (150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV every 30 minutes), was used. At the end of the procedure the atracurium effects were reverted with a combination of *atropine* (0.01 mg/kg IV) and *neostigmine* (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV). Depending on analgesic protocol and inhalation agent used in maintenance six groups were created:

- RSE: (*remifentanyl* 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV + 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and *sevoflurane*).
- FSE: (*fentanyl* 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV + 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and *sevoflurane*).
- PSE: (*glucosade* constant rate infusion and *sevoflurane*).

- RIE: (*remifentanil* 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min and *isoflurane*).
- FIE: (*fentanyl* 2 µg/kg IV + 0,1 µg/kg/min IV and *isoflurane*).
- PIE: (*glucosade* constant rate infusion and *isoflurane*).

The following postanesthetic analgesic protocol was used in all groups:

- *Morphine* (0,2 mg/kg IM) and *meloxicam* (0,2 mg/kg IV) twenty minutes before the end of the procedure.

In the clinical study one hundred and forty dogs were anesthetized for diagnostic and surgical procedures. A random-order crossover design was used and two groups were studied:

- RSC: (*remifentanil*: 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min and *sevoflurane*).
- RIC: (*remifentanil*: 0,5 µg/kg IV + 0,25 µg/kg/min and *isoflurane*).

In the experimental study, several cardiovascular and respiratory variables were studied every five minutes all along the anesthetic procedure. Pain response was evaluated by clamping hindlimb for one minute. It was estimated that the animals were painful if arterial pressure or heart rate were increased by 10% in relation to last measure. Duration and quality of the recuperation were also evaluated comparing all groups.

The results of the experimental study showed that RSE and FSE groups presented a significantly lower EtSev than PSE group, with a decrease of 14,3% and 7,1%, respectively. PIE Group obtained higher results than FIE and RIE groups, with lower percentages of 24,0% and 16,0%.

Animals of RSE and PSE groups had similar results and higher invasive main arterial pressure, no invasive mean arterial pressure and central venous pressure comparing with FSE group. Heart rate of PSE group was higher than the other two groups, while central venous pressure of RSE group was the highest. There were no significant differences in EtCO₂ and oxygen arterial saturation. In the isoflurane study, heart rate of PIE was the highest. There were no differences in non invasive mean arterial pressure between the three groups while RIE group had the lowest invasive arterial pressure. Group RIE showed the highest central venous pressure. There were no differences in EtCO₂ and RIE group had the highest oxygen arterial saturation.

Heart rate and invasive and no invasive mean arterial pressure were higher in sevoflurane-remifentanil group than isoflurane-remifentanil group. Using isoflurane, higher central venous pressure was obtained. There were no differences using fentanyl, except with sevoflurane which mean arterial pressure was higher. In placebo study, heart rate and central venous pressure were similar with both anesthetics while arterial pressure was

higher with sevoflurane. SpO₂ and EtCO₂ in isoflurane groups were higher than protocols using sevoflurane.

The recuperation was good and peaceful in all the animals. Recovery time was significantly shorter in remifentanil and placebo groups than fentanyl group. There were no differences between placebo groups while isoflurane groups had longer recovery time than sevoflurane groups.

The clinical study showed an EtAge of 1,4±0,3% and 2,1±0,5% for isoflurane and sevoflurane, respectively. Clinical study showed higher Etiso than experimental study while EtSev was similar.

The invasive and non invasive mean arterial pressure proved the cardiovascular stability of remifentanil even it was found higher levels in sevoflurane group while there was no differences in heart rate, central venous pressure, SpO₂ and EtCO₂. The recovery was quiet and peaceful in all the animals, but recovery time was significantly lower in sevoflurane group.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha-2 adrenergic agonist. A review of its pharmacological characteristics. *Drugs of Futurre* 1993; 18:49-56.
2. Abbott Laboratories. Ultane® (Sevoflurane). 1998.
3. Abdallah C, Karsli C, Bissonnette B. Fentanyl is more effective than remifentanil at preventing increases in cerebral blood flow velocity during intubation in children. *Can J Anesth* 2002; 49(10):1070-5.
4. Adams RH. Farmacología colinérgica: drogas autonómicas. En: Booth NH, McDonald LE, (Eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1 edición. Vol. 1. Zaragoza: Editorial Acribia SA, 1988: 131-53.
5. Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA, Messick JM, Michenfelder JD. Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981; 54(2):97-9.
6. Aguilera L. *ULTIVA*. Farmacocinética y farmacodinamia. *ULTIVA en el contexto actual de la anestesiología*. Madrid: 2000.

7. Aguilar G, García-Perez ED, Juste J et al. Fisiología respiratoria. En: Torres LM, (Ed.). Tratado de Anestesiología y Reanimación. 1 edition. Madrid: Azan Ediciones , 2001: 321-53.
8. Albengres E, Pinquier JL, Riant P et al. Pharmacological criteria for risk-benefit evaluation of NSAIDs. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1988; 73(suppl):3-15.
9. Albrecht S, Schutter J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg* 1998; 89(Suppl):40-5.
10. Alef M, Oechtering G. A normogram relating PO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog. *Tierarztl Prax* 1995; 22(6):596-606.
11. Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Principles of pulse-oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg* 1989; 68(3):368-76.
12. Alibhai HIK, Clarke KW, Lee YH, Thompson J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Vet Rec* 1996; 138(1):11-3.
13. Altmayer P, Buch U, Buch HP. Propofol binding to human blood proteins. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(10):1053-6.
14. Alvarez J. Monitorización cardiovascular en Anestesia. En: Aguilera L. Actualización en anestesiología y reanimación (II) (Ed). Barcelona: MCR edition, 1989: 111-64.
15. Alvarez JA. Farmacología clínica de los relajantes musculares no despolarizantes. *Rev Argentina Anest* 1992; 50:239-60.
16. Alvarez JA, Pérez F, Bernal G, Palacios MA, Bernal JJ. Utilización del vecuronio y atracurio en infusión continua. Estudio comparativo con electromiografía y acelerometría. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000; 37(2):58-62.
17. Alvarez L, Escudero C, Silva L, Castillo-Olivares JL. Electrophysiological effects of atracurium and vecuronium on normal and denervated hearts. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(3):304-7.
18. Ambrisko TD, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002; 66(1):42-9.

19. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(1):34-9.
20. Amin HM, Sopehak AM, Esposito BF. Naloxone reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79A:368.
21. Anand K, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of Fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; (January):243-9.
22. Anderson LJ, Fisher EW. The blood pressure in canine interstitial nephritis. *Res Vet Sci* 1968; 9(4):304-13.
23. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK et al. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(9):535-9.
24. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, et al. Temporal summation in muscles and referred pain arcs: an experimental human study. *Muscle Nerve* 1997; 20:1311-3.
25. Atechson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth* 1994; 73:132-4.
26. Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. *Brain Research* 1977a; 124:53-67.
27. Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem. *Brain Research* 1977b; 129:1-12.
28. Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. III. The telencephalon. *Brain Research* 1977c; 134:393-405.
29. B.Braun Melsungen. Propofol-Lipuro 1%- Expert report on the pharmacological and toxicological documentation. B.Braun Melsungen AG. 1998.
30. Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity. En: Miller RD. *Anesthesia*. 3 edición. New York: Churchill Livingstone, 1990: 135.

31. Bailey PL, Stanley TH. Anestésicos opiáceos intravenosos. En: Miller RD, (Ed). Anestesia. 4 edición. Vol 1. Madrid: Harcourt Brace, 1998: 281-375.
32. Baker MT, Chadam MV, Ronnenberg WC, I. Inhibitory effects of propofol on cytochrome P450 activities in rat hepatic microsomes. *Anesth Analg* 1993; 76(4):817-21.
33. Bandendister L, Goudsouzian N, Cole C, Strafford M. End-tidal CO₂ monitoring: its use in the diagnosis and management of malignant hiperpyrexia. *Anaesthesia* 1984; 39:1000-3.
34. Baraka A. Neuromuscular blockade of atracurium versus succinylcholine in a patient with complete absence of plasma cholinesterase activity. *Anesthesiology* 1987; 66:80-1.
35. Barnhart MD, Hubbell JA, Muir WW, Sams RA, Bednarski RM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2000; 61:24-8.
36. Basta SJ. Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1992; 5:572.
37. Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ et al. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW33A): a new non depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 1982; 61(9):723-9.
38. Baum VC, Yemen TA, Baum LD. Immediate 8% sevoflurane in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane. *Anesth Analg* 1997; 85(3):13-6.
39. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guide. University of California edition. San Francisco: 1979.
40. Bednarski RM. Anestesia e inmovilización de perros, gatos, aves, reptiles y anfibios. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Eds. *Fundamentos de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. 1 edition. Barcelona: Masson, 2003: 291-337.
41. Beecher HK. *Measurement of subjective responses*. New York: Oxford University Press, 1959.

42. Behbehani MM. Definitions and taxonomy of pain. Proceedings of the Society of Critical Care Medicine 1995; 55-90.
43. Belme M, Wilke HJ, Harder S. Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. Clin Pharmacokinet 1999; 36(1):13-26.
44. Benet LZ. General treatment of linear mammillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. J Pharm Sei 1972; 61:536-41.
45. Benítez A. Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación con alpha-agonistas en el perro. En: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. 1991: 97.
46. Benítez Rodríguez A. Romifidina-atipamezol en la sedación del perro Tesina de Licenciatura. 1996.
47. Benítez Rodríguez A, Santisteban JM, Domínguez J, Redondo JI, Gómez-Villamandos R. Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación con alpha-agonistas en el perro. Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Actas de las V Jornadas Internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria. Lugo: Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, 1996: 97.
48. Benthuisen JL, Stanley TH. Concerning the possible nature of reported fentanyl seizures. Anesthesiology 1985; 62:205-9.
49. Bentley JB, Borel JD, Nenad REJ, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. Anesth Analg 1982; 61:968.
50. Bergström K. Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog. Acta Vet Scand 1988; 29(1):109-16.
51. Bernard JM, Doursout MF, Wouters PF, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE . Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1992; 77(3):541-5.
52. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1990; 72(4):659-62.

53. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci* 1977; 21(5):595-60.
54. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77:785-805.
55. Bevan JC, Tousignant C, Stephenson C et al. Dose responses for neostigmine and edrophonium as antagonists of mivacurium in adults and children. *Anesthesiology* 1996; 84(2):354-61.
56. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM. The creation, validation, and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children. *Pediatr Nurs* 1992; 7(5):335-46.
57. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, Delph Y. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39(9):997-9.
58. Biallas R, Rusch D, de Decker W, Wulf H, Siebrecht D, Scholz J. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting (PONV) in children undergoing strabismus surgery. Sevoflurane/N₂O plus dimenhydrinate vs propofol/remifentanil plus dimenhydrinate. *Anaesthesist* 2003; 52(7):586-95.
59. Bito H, Ikeda K. Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology* 1994; 81:340-5.
60. Bloor BC, Abdul-Rasool I, Temp J, Jenkins S, Valke C, Ward DS. The effects of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand*, 1989; 85:65-70.
61. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42.
62. Boehmer RD. Continuous, real-time, non-invasive monitor of blood pressure: Penaz methodology applied to the finger. *J Clin Monit* 1987; 3(4):282-7.
63. Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 9:357-64.
64. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. Bonica JJ, (Ed). *The Management of Pain*. 2 edicion. Lea & Febiger, Philadelphia: 1990:18-27.

-
65. Booth NH. Anestésicos por inhalación. En: Booth NH, Mc Donald LE, (Eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 1 edición. Zaragoza: Acribia, 1988a: 201-30.
 66. Booth NH. *Veterinary pharmacology-therapeutics*. Iowa: Press Iowa State University, 1988b: 16-20.
 67. Boutros A, Albert S. Effect of dynamic response of transducer tubing system on accuracy of direct blood pressure measurement. *Crit Care Med* 1983; 11(2):124-7.
 68. Bowdle T, Ready L, Kharascht E, Nichols W, Cox K. Transition to postoperative epidural or patient controlled intravenous analgesia following total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol for abdominal surgery. *Europ J Anesth* 1997; 14:374-9.
 69. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonist in anaesthesia. *Drug Saf* 1998; 19:173-89.
 70. Bower S. Plasma protein binding of fentanyl: the effect of hiperlipoproteinaemia and chronic renal failure. *Anesth Analg* 1981; 34:102.
 71. Bower S, Hull CJ. Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 1982; 54:871-7.
 72. Bradley RL, Withrow SJ, Heath RB. Epidural analgesia in the dog. *Veterinary Surgery* 1980; 9:153-6.
 73. Brander CG. *Veterinary Applied Pharmacology-therapeutics*. 1 edición. Londres: Baillere-Tindall, 1982:19-23.
 74. Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991.
 75. Branson KR, Gross ME. Propofol in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204(12):1888-90.
 76. Brearley JC. Sedation, premedication and analgesia. En: Hall LW, Taylor PM, (Eds). *Anaesthesia of the Cat*. London: Baillière Tindall, 1994:111-28.
 77. Bromm B, Meier W. The intracutaneous stimulus: a new pain model for analgesiometric studies. *Methodos and Findings in Exp Clin Pharmacol* 1984; 87:431-40.

78. Brown B Jr. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesth Analg* 1995; 81(6 suppl):s1-3.
79. Brown BR Jr, Frink EJ Jr. Biodegradation and toxicity of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 1993; 6:644-47.
80. Bruner JMR, Krenis LJ, Kunsman JM. Comparison of direct and indirect method of measuring arterial pressure. Part III. *Med Instrum* 1981; 15(3):182-8.
81. Brunk SF, Delle M. Morphine metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:51-7.
82. Bufalari A, Miller SM, Giannoni C, Short CE. The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anesthesia in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34(1):84-91.
83. Bufalari A, Nilsson LE, Short CE, Giannoni C. A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *J Vet Anaesth* 1995; 22:19-24.
84. Bufalari A, Short CE, Giannoni C, Vainio O. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with α_2 adrenergic medication in a canine model. *Acta Vet Scand* 1996; 37(2):187-201.
85. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: a novel, short-acting, μ -opioid. *Anesth Analg* 1996; 83:646-51.
86. Burstein R, Dado RD, Cliffer KD, et al. Physiological characterization of spinothalamic tract neurons in the lumbar enlargement of rats. *Journal of Neurophysiology* 1991; 66:261-84.
87. Burstein R, Dado RD, Cliffer KD, Giesler GJ. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *Journal of Neuroscience* 1987; 7:4159-64.
88. Burton S, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58(112):1440-2.
89. Burton S, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59(6):756-61.

90. Busch U, Engelhardt G. Distribution of C₁₄ meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:49-52.
91. Busch U, Schmidt J, Heinzl G et al. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metabolism and Disposition* 1998; 26(6):576-84.
92. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72:711-34.
93. Cairo JM. Assessment of physiologic function. En: Cairo JM, Pilbeam SP, (Eds). *Mosby's respiratory therapy equipment*. 6 edition. St Louis: Mosby, 1999: 200-40.
94. Calderon E, Panadero A, Fernández-Lieza J, Pernia A, Torres LM. Analgésicos opiáceos. En: Torres LM, (Ed). *Tratado de Anestesiología y Reanimación*. 1 edición. Madrid: Azan Ediciones, 2001: 815-45.
95. Calverley PM. The management of severe chronic obstructive pulmonary disease. *JR Coll Physicians Lond* 1999; 33(6):516-21.
96. Campos JM. Farmacocinética del Sevoflurano. V Jornadas De Anestesiología y Monitorización 1996; 4:113-21.
97. Caplan RA, Ready LB, Oden Rv, et al. Safety and efficacy of transdermal fentanyl for postoperative pain management: a double-blind study. *JAVMA* 1989; 261:1036.
98. Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE. Current veterinary attitudes to operative analgesia for dogs. *Veterinary Record* 1999; 145:95-9.
99. Carpenter RL, Eger EI 2nd, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 1986; 65(2):201-5.
100. Carroll GL. Analgesics and pain. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 1999; 29:701-17.
101. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J et al. A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85(5):1014-9.
102. Casati A, Albertin A, Danelli G et al. Implementing sevoflurane anesthesia with small doses opioid for upper abdominal surgery. Postoperative respiratory function after either remifentanyl or fentanyl. *Minerva Anestesiol* 2001;67(9):621-8.

103. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52:13.
104. Chambers JP. Induction of anaesthesia with alfentanil and propofol. *J Ass Vet Anaesth* 1989; 16:14-7.
105. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21):13926-31.
106. Chaplan SR, Sorkin LS. Agonizing over pain terminology. *Pain Forum* 1997; 6:81-7.
107. Chapple DJ, Clark JS. Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances. *Br J Anaesth* 1983; 55(Suppl 1):5-11S.
108. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatly PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. *Br J Anaesth* 1987; 59(2):218-25.
109. Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 1995; 74(5):558-62.
110. Chism JP, Rickert DE. The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanil, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions. *Drug Metabolism and Disposition* 1996; 24:34-40.
111. Church DB, Nicholson AI, IlkiwJE, Emslie DR. Effect of non-adrenal illness, anesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science* 1994; 56:129-31.
112. Clarke KW, England GCW. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract*, 1989; 30:343-8.
113. Cleeland CS, Nakamura Y, Howland EW, et al. Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neurophysiological performance. *Neuropharmacology* 1996; 15:252-62.
114. Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* 1992; 22(3):369-75.
115. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199(13):118-22.

116. Combie J, Shults T, Nugent EC, Dougherty J, Tobin T. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *American Journal of Veterinary Research* 1981; 42:716-21.
117. Concannon KT, Dodam JR, Hellyer PW. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. *American Journal of Veterinary Research* 1995; 56:806-11.
118. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. Correlatiion between subjective and objective measures used to determine severity of post-operative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1997; 210:1619-22.
119. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992; 74(1):78-88.
120. Cooper GM, Paterson JL, Ward ID, Hall GM. Fentanyl and metabolic response to gastric surgery. *Anaesthesia* 1981; 36:667.
121. Cooper JE. Pentoazocine as an analgesic in dogs. *Vet Rec* 1977; 101:409.
122. Coriat P. Circulatory effects of desflurane. *Anesthesia* 1995; 50:18-21.
123. Costela JL, Jiménez R, Calvo R, Suárez E, Carlos R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(6):741-5.
124. Cotard JP. La fibroscopie chez le chien et le chat. *Actas De Las IV Jornadas Internacionales De La Sociedad Española De Cirugía Veterinaria. SECIVE. Córdoba* 1995; 189-96.
125. Cousins MJ. Management in of postoperative pain. En: *Proceedings of the International Anesthesia Research Society 60th Congress*. 1986: 32-9.
126. Crabb I, Thomton C, Konieczko KM, et al. Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isofluorane anaesthesia in a dose-dependent manner. *Br J Anaesth* 1996; 76:795-801.
127. Craig AD, Dostrovsky JO. Processing of nociceptive information at supraspinal levels. En: *Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al, (Eds). Anesthesia: Biologic Foundations. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 625-42.*

128. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg*, 1992; 75(6):1000-6.
129. Crepax P, Silvestrini B. Experimental evaluation in laboratory animals of antiinflammatory analgesic drugs. *Archive of Italian Biology* 1963; 101:444-57.
130. Criado AB, Gomez de Segura. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanyl in rats. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30(4):250-6.
131. Cribb PH. Capnographic monitoring during anesthesia with controlled ventilation in the horse. *Vet Surg* 1988; 17(1):48-52.
132. Criticare Systems Inc. 504/504-US 504P/504 UPS. Operator's Manual 1993.
133. Cross SA. Symposium on pain management, part I: Pathophysiology of pain. *Clin Proc* 1994; 69:375-83.
134. Cruz JI, Díaz-Otero A, Falceto MV, Cruz AM. Monitorización mediante capnografía en anestesia veterinaria. Estudio clínico en perro y caballo. *Medicina Veterinaria* 1995; 12(2):84-103.
135. Cryer B. Current opinion. *Gastroenterology* 1999; 15:473-80.
136. Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J* 1996; 152(5):519-35.
137. Cullen LK. Relajantes musculares y bloqueo neuromuscular. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Eds. *Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson, 2003: 136-49.
138. Cullen LK, Reynoldson JA. Effects of tiletamine/zolazepam premedication before propofol anaesthesia. *Vet Rec* 1997; 140(14):363-6.
139. Cullen LK, Reynoldson JA. Xilacine or medetomidine premedication before propofol anesthesia. *Vet Rec* 1993; 132(15):378-83.
140. Cullen PM, Dye J, Hughes DG. Clinical assessment of the neonatal Dinamap 847 during anesthesia in neonates and infants. *J Clin Monit* 1987; 3(4):229-34.
141. Cunningham DD, Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW. Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *Br J Anaesth* 1996; 77(4):537-43.

142. Cunningham FE, Hoffman WE, Baughman VL. Comparative pharmacodynamics of remifentanil: a new short-acting opioid. GI 90291A the active metabolite and alfentanil. *Anesthesiology* 1993b, 79:712.
143. Cunningham FE, Hoffman WE, James MK. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, GI 90921A the active metabolite and alfentanil. 79. 1993a:368.
144. Cunningham FE, Hoke JF, Muir KT, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of remifentanil, GR90291, and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83A:376.
145. Davies C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Vet Anaesth* 1991; 18:48-51.
146. Davis LE, Donnelly EJ. Analgesic drugs in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1968; 153(9):1161-7.
147. Davis PJ, Ross A, Stiller RL. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. 1995, 80:93.
148. Davis RF. Clinical comparison of automated auscultatory and oscilometric and catheter-transducer measurement of arterial pressure. *J Clin Monit* 1985; 1(2):114-9.
149. Day TK, Muir WW 3rd. Alpha 2-adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. *Am J Vet Res* 1993; 54(1):136-41.
150. Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg* 1995; 24(6):522-6.
151. De Conno F, Caraceni A, Camba A, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994; 56:217-26.
152. De Jong JR, Tepaske R, Scheffer GJ, Ros HH, Sipkema PD, de Large JJ. Noninvasive continuous blood pressure measurement: a clinical evaluation of the Cortronic APM770. *J Clin Monit* 1993; 9(1):18-24.
153. De la Calle JL. Fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 1999; 8(I):28-37.

154. De Lange S, Stanley TH, Boscoe MJ, Pace NL. Comparison of sufentanil-O₂ and Fentanyl-O₂ for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1982; 56:112.
155. De Riesgo MJ. Monitorización hemodinámica. En: Torres LM, (Ed). *Tratado de Anestesiología y Reanimación*. 1 edition. Madrid: Azan Ediciones, 2001: 1421-42.
156. Del Bianco E, geppeti P, Zippi P, et al. The effect of repeated dermal application of capsaicin to the human skin on pain and vasodilatation induced by intradermal injection of acid and hipertonic solutions. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:1-61.
157. Demeure dit Latte D, Bernard JM, Blanloeil Y, Peltier P, Francois T, Chatal JF. Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit. *Clin Physiol* 1995; 15(5):515-22.
158. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subbjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84(4):812-20.
159. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81:619-23.
160. Dershwitz M, Rosow C. Remifentanil: a truly short-acting opioid. *Semin Anesth* 1996; 15:88-96.
161. Dershwitz M, Rosow CL, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease compared with normal subjects. *Anesthesiology* 1994; 81:377.
162. Dickenson AH, Stanfa LC, Chapman V, et al. Response properties of dorsal horn neurons: Pharmacology of the dorsal horn. En: Yaksh TL, Lynch C III, ZapolWM, et al, (Eds). *Anesthesia: Biologics foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 611-24.
163. Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Taylor P, Waterman-Pearson A. Pain Assessment. En: Flecknell P, Waterman-Pearson A (Eds). *Pain Management in Animals*. London: Harcourt Publishers Limited, 2000a; 53-79.

-
164. Dobromylskyj P , Flekenell PA, Lascelles BD et al. Management of postoperative and other acute pain. En: Flecknell P; Waterman-Pearson A (Eds). Pain Management in Animals. London: Harcourt Publishers Limited 2000b, 81-145.
 165. Dodman NH, Engelking LR, Anwer MS. Pathophysiological changes of the hepatic system. In: Short CE, (Ed). Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987.
 166. Dodman NH, Lamb LA. Survey of small animal anesthetic practice in Vermont. Journal American Animal Hospital Association 1992; 28:439.
 167. Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. Canadian Veterinary Journal 1996b; 37:552-6.
 168. Dohoo SE, Dohoo IR. Post-operative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. Canadian Veterinary Journal 1996a; 37:546-51.
 169. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. Can J Anaesth 1993; 40 (2):122-6.
 170. Doyle DJ, Mark PW. Reflex bradycardia during surgery. Can J Anaesth 1990; 37(2):219-22.
 171. Doze VA, Chen BX, Li Z Maze M. Pharmacologic characterization on the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. Acta Vet Scand 1989; 85:61-4.
 172. Drashman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330:1797-810.
 173. Drummond PD. Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. J Auton Nerv Syst 1995; 51:109-16.
 174. Duke T. A new intravenous anaesthetic agent: propofol. Can Vet J 1995; 36(3):181-3.
 175. Dukes J. Hypertension: a review of the mechanisms, manifestations and management. J Small Anim Pract 1992; 33:119-29.

176. Dundee JW, Moore J. Alterations in response of somatic pain associated with anaesthesia. I: The effect of thiopentone and pentobarbitone. *Br J Anaesth* 1960; 32(4):407-14.
177. Dunkle N, Moise NS, Scarlett-Kranz J, Short CE. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate: echocardiographic evaluation. *Am J Vet Res* 1986; 47(10):2212-6.
178. Dunlop CI, Steffey EP, Miller MF, Woliner MJ. Temporal effects of halothane and isoflurane in laterally recumbent ventilated male horses. *Am J Vet Res* 1987; 48(8):1250-5.
179. Dych-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for post operative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:583.
180. Dye D, Watkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor. EL. *Br Med J*. 1980; 270:1353.
181. Ebert TJ. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47(1):15-21.
182. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995; 81(6):11-22.
183. Egan TD. Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet* 1995; 29(2):80-95.
184. Egan TD, Billard V, Barr J. Gender has no effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of remifentanil. 83. 1995:325.
185. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89:562-73.
186. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of (GI87084B). *Anesthesiology* 1992; 77(A):369.
187. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:881-92.
188. Egan TD, Minto C, Lemmens HJM. Remifentanil versus alfentanil: a comparative pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994; 81:368-73.

189. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84(4):821-33.
190. Eger EI 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994; 80(4):906-22.
191. Eger EI 2nd, Bowland T, Ionescu P et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997a; 87(3):517-26.
192. Eger EI 2nd, Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 1987; 66(10):977-82.
193. Eger EI 2nd, Laster MJ, Winegar R, Han C, Gong D. Compound A induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology* 1997b; 86(4):918-22.
194. Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26(6):756-63.
195. Elwood C, Boswood A, Simpson K, Carmichael S. Renal failure after flunixin meglumine administration. *Veterinary Record* 1992; 130:582-3.
196. Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler CHR, Utzmann R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. II. In vivo findings. *Biochem Pharmacol* 1996b; 51:29-38.
197. Engelhardt G, Trummlitz G. Biological activity of the main metabolites of meloxicam. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:53-6.
198. England GCW, Andrews F, Hammond RA . Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *J Small Anim Pract*. 1996; 37(2):79-83.
199. England GCW, Clarke KW. The effect of route of administration upon the efficiency of medetomidine. *J Ass Vet Anaesth* 1989; 16:32-4.
200. England GCW, Clarke KW, Goosens L. A comparison of the sedative effects of three alpha-2 adrenoceptors agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet PHarmacol Ther* 1992; 15(2):194-201.

201. Escobar FJ, Director. Atracurio [Web Page]. 2003; Available at <http://anestesiaweb.ens.uabc.mx/farmacos/atracurio.htm>.
202. Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54(2):294-9.
203. Ezquerra LJ, Uson J. Anestesia general mediante agentes inyectables. En: Ezquerra LJ, Vives MA, Usón J, (Eds). *Anestesia Práctica de Pequeños Animales*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1992: 75-96.
204. Fahey MR, Shi W-Z, Miller RD. Inhaled anesthetics alter seizure threshold of laudanose in rabbits. *Anesthesiology* 1986; 65: 115.
205. Fahmy NR, Alkhouli HM, Mefford I. Hemodynamics, histamine-release and plasma catecholamines following anesthetic induction with diprivan or thiopental. *Anesthesiology* 1986; 65:360.
206. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 1991; 34:2202-8.
207. Fernandes de Lima VM, Chatrian GE, Lettich E, et al. Electrical stimulation of tooth pulp in humans. Relationships among physical stimulus intensities, psychological magnitude estimates, and cerebral evoked potentials. *Pain* 1982; 14:207-32.
208. Ferreira S. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol* 1972; 13(102):200-3.
209. Fields HL. The peripheral pain sensory system. En: Fields HL, (Ed). *Pain*. New York: McGraw-Hill, 1987: 13-40.
210. Finck AD, Berkowitz BA, Hempstead J, Ngai SH. Pharmacokinetics of morphine: effects of hypercarbia on serum and brain morphine concentrations in the dog. *Anesthesiology* 1977; 47(5):407-10.
211. Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Am Vet Med Assoc* 1999; 214(5):651-9.

212. Fisher DM, Robinson S, Brett C. Comparison of enflurane, halothane, and isoflurane for diagnostic and therapeutic procedures in childrens with malignancies. *Anesthesiology* 1985; 63:647-50.
213. Fisher DM, Robinson S, Brett C. Comparison of enflurane, halothane, and isoflurane for outpatient pediatric anesthesiology. *Anesthesiology* 1984; 61(A):427.
214. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Olewine S. Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. *Anesth Analg* 1983; 62:305.
215. Flacke WE, Flacke JW, Bloor KD, McIntee DF, Sagan M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7(1):41-9.
216. Flecknell PA. Advances in the assesment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1994; 21:98-105.
217. Flecknell PA. Animal pain -an introduction. En: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, Ed. *Pain mangement in animlas*. London: Harcourt Publishers Limited, 2000: 1-7.
218. Flecknell PA. The reliev of pain in laboratory animals. *Laboratory Animals* 1984; 18:147-60.
219. Flecknell PA, Liles JH. Evaluation of locomotor activity and food and water consumption as a method of assessing postoperative pain in rodents. En: Flecknell PA, Liles JH, Short CE, Van Poznack A. *Animal Pain*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 482.
220. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clytis N, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0,15 versus 0,25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanil- based anesthesia for mayor surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:666-71.
221. Florez J, McCarthy LE, Borison HL. A comparative study in the cat of the respiratory effects of morphine injected intravenously and into the cerebrospinal fluid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1968; 163:448-55.
222. Flórez J. Acciones de los fármacos II. Mecanismos moleculares. En: Flórez J, (Ed.). *Farmacología Humana*. 3 edicion. Barcelona: Masson SA, 1997: 17-36.

223. Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SJ, Godfrey J. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1998; 39:421-4.
224. Foster RW, Weston KM. Chemical irritant algnesia assessed using the human blister base. *Pain* 1986; 25:269-78.
225. Fox SM, Firth EC, Hodge H, Lawoco CRO. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohisterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science* 1994; 57:110-8.
226. Fox SM, Mellor DJ, Lawoko CR, Hodge H, Firth EC. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol. *Research in Veterinary Science* 1998; 65:125-33.
227. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. The interaction of remifentanil and propofol to prevent response to tracheal intubation and the start of surgery for outpatient Knee arthroscopy. 1994; 81:376.
228. Freeman LC, Ack JA, Fligner MA, Muir WW 3rd. Atrial fibrillation in halothane- and isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1990; 51(1):174-7.
229. Freye E. Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesthesia and Analgesia* 1974; 53:40-7.
230. Friesen RH, Lichtor JL. Indirect measurement of blood pressure in neonates and infants utilizing an automatic noninvasive oscillometric monitor. *Anesth Analg* 1981; 60(10):742-5.
231. Friesen RH, Veit AS, Archibald DJ, Campanini RS. A comparison of remifentanil and fentanyl for fast track paediatric cardiac anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(2):122-5.
232. Frink EJ. Toxicologic potencial of desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesth Scand* 1995b; 39:120-3.
233. Frink EJ Jr, Isner RJ, Malan TP Jr, Morgan SE, Brown EA, Brown BR Jr. Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anesth* 1994; 6(3):239-42.

-
234. Frink EJ Jr, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during Low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 1992b; 77:1064-69.
235. Frink EJ Jr, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR Jr. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992a; 76(1):85-90.
236. Frink WJ Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995a; 81:46-50.
237. Frink WJ Jr, Brown BR Jr. Sevoflurane. *Anaesth Pharm Rev* 1994; 2:61-7.
238. Funkquist P, Peterson C. Propofol ett nytt narkosmedel för hund och katt. *Svensk Veterinär Tidning* 1991; 43(13):555-9.
239. Galindo E. Atracurio. En: Galindo E (Ed). *Relajantes musculares en Anestesia y Terapia Intensiva*. Madrid: ELA, 1996.
240. Gambús P, Micó JA, Ortega-Álvaro A. En: *Principios de farmacología. Tratado de anestesia y reanimación*. Arán ediciones edition. Torres LM. 2001: 757.
241. Gardner RM. Direct blood pressure measurement-dynamic response requirements. *Anesthesiology*, 1981; 54(3):227-36.
242. Garner HR, Burke TF, Lawhorn CD, Stoner JM, Wessinger WD. Butorphanol-mediated antinociception in mice: partial agonist effects and mu receptor involvement. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 282:1253-61.
243. Garrett ER, Chandran VR. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. X: Analyses and pharmacokinetics of buprenorphine in dogs. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1990; 11:311-50.
244. Garrido MJ, Jiménez RM, Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C, Aguilera L, Calvo R. Characterization of propofol binding to plasma proteins ad possible interaction. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1994; 41(6):308-12.

245. Gasthuys F, Parmentier D, Goossens L, De Moor A. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. *Vet ResCommun* 1990; 14(6):489-502.
246. Geddes LA. *Cardiovascular Devices and Their Applications*. John Wiley & Sons 1984.
247. Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61(6):726-30.
248. Ginsberg B, Dear RB, Margelis JO, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate as an anaesthetic premedication when dosed to an opioid effect vs total opioid consumption. *Paediatr Anaesth* 1998; 78:413-18.
249. Glass PSA. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52(3):428.
250. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: remifentanil (GI87085B). *Anesth Analg* 1993; 77:1031-40.
251. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1980; 52(8):731-42.
252. Glen JB. The concept of Target Controlled Infusion (TCI): possible application in veterinary anesthesia. *Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology* 1997; 95.
253. Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1984; 56(6):617-25.
254. Godefroy F, Weil-Fugazza J, Coudert D, Besson JM. Effect of acute administration of morphine on newly synthesized 5-hydroxytryptamine in spinal cord of the rat. *Brain Res* 1980; 199(2):415-24.
255. Goldsmith AL, Scott RPF, Savarese JJ. The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents. *Seminars Anesthesia* 1994; 13:331-44.
256. Goldstein A, Lownwy LI, Pal M. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *En. Proceedings of the National Academy of Science. USA*: 1971: 1742-7.
257. Goldstein S, Killip T. Comparison of direct and indirect arterial pressures in aortic regurgitation. *N Engl J Med* 1962; 267:1121.

-
258. Gómez de Segura IA, Criado A, Santos M, Tendillo FJ. Aspirin synergistically potentiates isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesthesiology* 1998; 89:1489-94.
259. Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Domínguez JM et al. El propofol como inductor anestésico en el perro. Revisión de 700 casos. *Actas De Las X Jornadas Internacionales De La Sociedad Española De Cirugía Veterinaria*. Madrid: SECIVE 2001b; 119.
260. Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM. Anestesia en veterinaria y experimental. Torres L. *Anestesia y Reanimación*. (Eds). Arán edition. Madrid, 2001a: 2979-3019.
261. Gómez-Villamandos RJ, Redondo JI, Santisteban JM et al. Sevoflurano: estudio comparativo con desflurano, isoflurano y halotano en el perro. *Med Vet* 1999; 16(10):509- 15.
262. Gómez-Villamandos RJ, Rodríguez EM, Redondo JI, et al. Romifidine-ketamine in dogs. A clinical trial. Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. *Proceedings 6th International Congress of Veterinary Anaesthesiology*. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997: 154.
263. Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Redondo JI, Domínguez JM, Ruiz I, Avila I. Sevoflurano y Desflurano: dos nuevos anestésicos inhalatorios. *Med Vet* 1998.
264. Gómez-Villamandos RJ, Villalobos CM, Granados MM, Domínguez JI, Ruiz I, Santisteban JM. Clinical Effectiveness of sevoflurane in dogs. Comparative study with isoflurane. En: *Proceedings of 27 WSAVA Congress*. Granada, 2002.
265. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrel LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats: effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology* 1994b; 80(3):556-65.
266. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrel LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats: effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994a; 80(3):566-73.
267. González-Miranda F. Fundamentos de la anestesia con Sevoflurano. VI *Jornadas De Anestesia y Monitorización* 1997; 13:185-96.

268. González AM, Flórez J. Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos. En: Flórez J. Farmacología humana. Barcelona: Masson, 1997: 213-27.
269. González-Miranda F, Solera J. Monitorización respiratoria y del bloqueo neuromuscular. En: Torres LM, Ed. Tratado de Anestesiología y Reanimación. 1 edición. Madrid: Azan Ediciones, 2001: 1443-60.
270. Good ML. Capnography: uses, interpretation and pitfalls. Barash PG, Deutsch S, Tinker JH, (Eds). ASA refresher courses in anesthesiology, vol 18. Philadelphia: JB Lippincott, 1991.
271. Goodchild CS, Serrano JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. Br J Anaesth 1989; 63(1):87-92.
272. Goodchild CS, Serrano JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. Br J Anaesth 1989; 63(1):87-92.
273. Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. Br J Anaesth 1987; 59:1497-503.
274. Goossens L. The use of alpha-2-sympathomimetic drugs and sedatives and premedication agents in the horse. En: Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. Proceedings del XIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de médicos Veterinarios Especialistas en Equinos. 1991: 2-8.
275. Gorback MS. Considerations in the interpretation of systemic pressure monitoring. Lumb PD B-BC. Complications in Critical Care Medicine. Chicago: Years Book Medical Publishes, 1988.
276. Granados MM. Actualización en anestesiología experimental: modelo canino. Tesina De Licenciatura. Departamento De Medicina y Cirugía Animal. Universidad De Córdoba. 2002.
277. Green CJ. Animal Anaesthesia. London: Laboratory Animals Ltd., 1979.
278. Green WB Jr. The ventilatory effects of sevoflurane. Anesth Analg 1995; 81(6):23-6.
279. Greene SA, Thurmon JC. Xylazine a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. J Vet Pharmacol Ther 1988; 11(4):295-313.

-
280. Greenspan JD, McGillis SLB. Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Mot Res* 1991; 8:137-47.
281. Grimm KA, Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ. Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61(1):42-7.
282. Grosenbaugh DA, Muir WW. Anesthetic monitoring techniques. *Symposium Veterinary Medicine*. 1998.
283. Gross ME, Clifford CA, Hardy DA. Excitement in an elephant after intravenous administration of atropine. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205(10):1437-8.
284. Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, Aber V, Royston D. Acute ventilatory changes during IV induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. Studies using inductance plethysmography. *Br J Anaesth* 1987; 59(9):1098-102.
285. Guedes Y, Rakotoseheno JC, Leveque M, Mimouni F, Egreteau JP. Changes in intraocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1988; 43:58-60.
286. Guo TZ, Davies MF, Kingery WS, Patterson AJ, Limbird LE, Maze M. Nitrous oxide produces antinociceptive response via alpha2B and/or alpha2C adrenoceptor subtypes in mice. *Anesthesiology* 1999; 90(2):470.
287. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *British Journal Anaesthesia* 1982; 54(5):479-86.
288. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86(3):514-24.
289. Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica*. 8 edición. Méjico: McGraw-Hill-Interamericana, 1993.
290. Haberer JP, Audibert G, Saunier CG, Muller C, Laxenaire MC, Hartemann D. Effect of propofol and thiopentone on regional blood flow in brain and peripheral tissues during normoxia and hypoxia in the dog. *Clin Physiol* 1993; 13(2):197-207.

291. Hall LW. General principles of anaesthesia. Manual of Anaesthesia for Small Animal Practice. 3^a edición. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 1992: 9-16.
292. Hall LW, Chambers JP. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. J Small Anim Pract 1987; 28:623-37.
293. Hall LW, Clarke KW. Veterinary Anaesthesia. 9 edición. London: Baillière Tindall, 1991.
294. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Veterinary Anaesthesia. 10 edición. London: Saunders, 2001.
295. Hall LW, Lagerweij E, Nolan AM, Sear JW. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. Am J Vet Res 1994; 55(1):116-20.
296. Hammond RA, England G. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. J Vet Anaesth 1994; 21:24.8 .
297. Hanaki C, Fujii K, Morio M, Tashinao T. Decomposition of sevoflurane by soda lime. Hiroshima J Med Sci, 1987; 36:61-7.
298. Hänel F, Werner C. Remifentanil. Anaesthesist 1997; 46(10):897-908.
299. Hansen B, Hardier E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). Journal of American Veterinary Medical Association 1993; 202:1485.
300. Harada T, Constantinou CE. The effect of alpha-2 agonists on the lower urinary tract of the rat. T J Urol, 1993; 149(1):159-64.
301. Harada T, Kigure T, Yoshida K et al. The effect of alpha-2 agonists on the upper urinary tract of the rat. J. Smooth Muscle Res 1992; 28(4):139-51.
302. Hardy JD, Wolff HG, Goodell H, (Eds). Pain sensations and reactions. Baltimore: Williams & Wilkins, 1952.
303. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Warltier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. Anesthesiology 1994; 81(1):156-67.
304. Harrison GJ. En: Proceedings AAV-Basic Avian Symposium. 1990: 462-67.

305. Hartsfield SM. Control de las vías aéreas y de la ventilación. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, (Eds). *Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson, 2003: 229-57.
306. Harvey RC, Sims MH, Greene SA. Neurologic disease. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. *Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia*. 3 edición. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 775-85.
307. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A. In vivo direct measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane using a superfine fiberoptic bronchoscope: comparison with enflurane and halothane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10 (2):213-6.
308. Haskins SC. Monitoring and support. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):425-31.
309. Haskins SC. Operating room Emergencies. In: Slatter D, (ed). *Textbook of Small Animal Surgery*. 2 edición. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 240-59.
310. Haskins SC, Aldrich J. Perioperative supportive care. Hall LW, Taylor PM, (Eds). London: Baillière-Tindall, 1994: 274-309.
311. Haskins SC, Klide AM. Precautions when using ketamine for induction of anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):268-9.
312. Hatch RC. Restrain, preanesthetic medication and postanesthetic medication of dogs with chlorpromazine and atropine. *J Am Vet Med Assoc* 1967; 150:27-33.
313. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71(1):108-18.
314. Heavner JE. Anestesia local y técnicas analgésicas. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Eds. *Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson, 2003: 151-75.
315. Heine MF, Tillet ED, Tsueda K, et al. Intra-articular morphine after arthroscopic knee operation. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73:413-15.
316. Heinricher MM. Organizational characteristics of supraspinally mediated responses to nociceptive input. En: Yaks TL, Lynch C III, Zapol WM, et al. (Eds). *Anesthesia: Biologic Foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 643-62.

317. Hellebrekers LJ. Comparison of isoflurane and halothane as inhalation anesthetics in the dog. *Vet Q* 1986; 8:183-8.
318. Hellyer PW. General anesthesia for dogs and cats. *Veterinary Medicine* 1996; April:314-25.
319. Hellyer PW, Frederick C, Lacy M, Salman MD, Wagner AE. Attitudes of veterinary medical students, house officers, clinical faculty, and staff toward pain management in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214(2):238-44.
320. Hendricks JC, Kline LR, Kovalski RJ, O'Brien JA, Morrison AR, Pack AI. The English Bulldog: a natural model of sleep disordered breathing. *J Appl Physiol* 1987; 63(4):1344-50.
321. Hennis PJ, Fahey MR, Canfell PC, Shi WZ, Miller RD. Pharmacology of laudanum in dogs. *Anesthesiology* 1986; 65(1):56-60.
322. Hettrich DA, Pagel PS, Warltier DC. Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996; 85(2):403-13.
323. Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K, Ogasawara S. Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg* 1996; 25(3):234-43.
324. Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res Vet Sci* 1997; 63(2):205-10.
325. Hikasa Y, Yamashita M, Takase K, Ogasawara S. Prolonged Sevoflurane, Isoflurane and Halothane anaesthesia in oxygen using rebreathing or non-rebreathing system in cats. *P J Vet Med* 1998; 45:559-75.
326. Hindman B, Warner D, Tood M, et al. CP and CPP effects of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1994; 6:304.
327. Hirano M, Fujigaki T, Shibata O, Sumikawa K. A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1995; 80(4):651-6.

-
328. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79(1):107-13.
329. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, Its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 281(1):226-32
330. Hoke JF, Muir KT, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics (PK) of remifentanil (F) and its metabolite (GR90291) in subjects with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(2):148.
331. Holley HS, Cuthrell L. Intraarterial injection of propofol. *Anesthesiology* 1990; 73(1):183-4.
332. Hollingworth E. The sedative effects of romifidine in the dog. 1992.
333. Hollingworth E, England GCW. The sedative effects of romifidine compared with medetomidine in the dog. A report derived from: (Hollingworth E.). The sedative effects of romididine in the dog. University of London: B. Vet. Med. Disertation. Royal Veterinary College. 1992.
334. Holstege G. Descending pathways from the periarqueductal gray and adjacent areas. En: DePaulis A, Bandler R, (Eds). *The midbrain Periarqueductal Gray Matter*. New York: Plenum Press, 1991: 239-65.
335. Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record* 2001; 148(17):525-31.
336. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. Comparisson of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 212(1):61-6.
337. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assesment of intrathecal neostigmine methylsufate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82:331-43.
338. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988; 67(11):1089-92.

339. Hsu WH. Effects of atropine on xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs: preliminary study. *Am J Vet Res* 1985; 46(4):856-8.
340. Hsu WH. Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218(1):188-92.
341. Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186:153-6.
342. Hudson RJ, Bergtron RG, Thomson IR, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 70:426.
343. Hudson RJ, Thomson IR, Cannon Je, et al. Pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1986; 64:334.
344. Hug CC, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology* 1981; 55:369.
345. Hug CC Jr, Murphy MR. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. *Anesthesiology* 1979; 50(4):342-9.
346. Hug CC Jr, Thamsen A, Rigel EP, Olson WA. Pharmacokinetics of morphine injected intravenously into the anesthetized dog. *Anesthesiology* 1981; 54:38-47.
347. Hughes Ma, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-41.
348. Hughes R, Chapple DJ. The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1981; 53(1):31-44.
349. Hughes TA, Gaber AO, Montgomery CE. Plasma distribution of ciclosporine within lipoproteins and "in vitro" transfer between very-low-density lipoproteins, low-density lipoproteins, and high-density lipoproteins. *Anesthesiology* 1991; 13:289-95.
350. Hull CJ. Pharmacodynamics of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 1982; 54:169-82.
351. Hursh D, Gelman S, Bradley EL Jr. Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology* 1987; 67(5):701-6.

352. Hustveit O, Serekleiv J. Fentanyl and pethidine are antagonists on muscarinic receptors in guinea-pig ileum. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37:541-4.
353. Ide T, Kochi T, Iijima K, Mizuguchi T. Distribution of diaphragm blood flow during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 1996; 43(1):44-9.
354. Ilkiw JE. Other potentially useful new injectable anesthetic agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992; 22(2):281-9.
355. Ilkiw JE, Pascoe PJ, Fisher LD. Effect of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1997; 58:1274-9.
356. Imamura S, Ikeda K. Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane. *J Anesth* 1987; 1:62-8.
357. Itamoto K, Taura Y, Wada N et al. Effect of medetomidine on electroencephalography and use of a quantitative electroencephalograph for evaluating sedation levels in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48(9):525-35.
358. Jacobson JD, McGrath CJ, Ko JCH, Smith EP. Cardiorespiratory effects of glycopyrrolate-butorphanol-xylazine combination, with and without nasal administration of oxygen in dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(6):835-41.
359. James MJ, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(1):84-91.
360. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2):712-8.
361. James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anaesthetic agents. *J Med Chem* 1980; 23(12):1350-7.
362. Jedruch J, Gajewski, Ratajska-Michalczac K. Uterine motor responses to an alpha-2 adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in bitches during the end of the gestation and the postpartum period. *Acta Vet Scand* 1989; 85:129-34.

363. Jenkins WL. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animal: an overview. *JAVMA* 1987; 191:1231-41.
364. Jensen K, Anderson HO, Olensen J, et al. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* 1986; 25:313-23.
365. Jessell TM, Kelly DD. Pain and analgesia. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, (Eds). *Principles of neural science*. New York: Elsevier Science, 1991: 385-99.
366. Jiaxiang N, Sato N, Fujii K, Yuge O. Urinary excretion of hexafluoroisopropanol glucuronide and fluoride in patients after sevoflurane anesthesia. *J Pharm Pharmacol* 1993; 43:67-9.
367. Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB. Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59(4):478-81.
368. Jones JL. Invasive monitoring techniques in anesthetized animals. *Vet Med* 1996b; 91:337-40.
369. Jones JL. Non invasive monitoring techniques in anesthetized animals. *Vet Med* 1996a; 91:326-36.
370. Jones MK, Wang H, Peskar BM et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5(12):1418-23.
371. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 1990; 65(4):527-36.
372. Jones RM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52(3):428.
373. Jones RM, Nay PG. Desflurane. *Anesthetic Pharmacology Review* 1994; 2:51.
374. Jones RS. Muscle relaxants in canine anaesthesia. 2. Clinical application. *J Small Anim Pract* 1992; 33:423-9.
375. Jones RS. Neuromuscular blockade. En: Seymour Ch, Gleed R, Ed. *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association, 1999: 109-17.

-
376. Jones RS, Brearley JC. Atracurium infusión in the dog. En: Proceedings of the 2nd International Congress of Veterinary Anesthesia. 1985: 172-3.
377. Jones RS, Clutton RE. Clinical observations on the use of the muscle relaxant atracurium in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 1984; 25(473-7).
378. Jones RS, Hunter JM, Utting JE. Neuromuscular blocking action of atracurium and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science* 1983; 34:173-6.
379. Jones RS, Young LE. Vecuronium infusion in the dog. *J Small Anim Pract* 1991; 32:509-12.
380. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM, Blunnie WP, O'Brien TM, Lawrence AJ. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74 (5):749-51.
381. Joshi GP, McCarroll SM, McSwiney M, O'Rourke P, Hurson BJ. Effects of intraarticular morphine on analgesic requirements after anterior cruciate ligament repair. *Regional Anesthesia* 1993a; 18:254-7.
382. Joshi P, Jhaveri R, Bauman V, et al. Comparative trial of remifentanil and alfentanil for anesthesia induction. 79. 1993b:379.
383. Kallar SK, Hurt TW, Wetchler BV, et al. Single blind comparative study of the safety and efficacy of remifentanil and alfentanil for outpatient anesthesia. 1994; 81:32.
384. Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 1984; 45(2):217-23.
385. Kangarga I, Randic M. Outflow of endogenous aspartate and glutamate from rat spinal cord dorsal horn in vitro by activation of low- and high- threshold primary afferent fibers. Modulation by mu-opioids. *Brain Research* 1991; 553:347-52.
386. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17(6):308-26.
387. Kapas S, Purbrick A, Hinson JP. Action of opioid peptides on the rat adrenal cortex: stimulation of steroid secretion through a specific mu opioid receptor. *Journal of Endocrinology* 1995; 144:503-10.

388. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1993; 79:377.
389. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83(5):446-7.
390. Kapila A, Lang E, Glass P. MAC reduction of isoflurane by remifentanil. *Anesthesiology* 1994; 81:378.
391. Katoh T, Ikeda K. A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaest* 1994; 41(12):1214-119.
392. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, et al. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999; 90:398-405.
393. Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth* 1988a; 2(63-6).
394. Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988b; 68(3):435-37.
395. Kazamias TM, Gander MP, Franklin DL, Ross J Jr. Blood pressure measurement with Doppler ultrasonic flowmeter. *J Appl Physiol* 1971; 30(4):585-8.
396. Keegan RD, Greene S. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. *Vet Surg* 1993; 22(6):537-43.
397. Keegan RD, Greene SA, Bagley RS, Moore MP, Weil AB, Short CE. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56(2):193-8.
398. Keller KA, Callan C, Prokocimer P et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995; 83(6):1220-32.
399. Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, Yamamura T, Winter DC, Eckerle JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology*, 1991; 75(2):333-40.

-
400. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Medetomidine, an alpha 2-agonist, alleviates post-thoracotomy pain in dogs. *Anaesthesia* 1999; 54(2):146-65.
401. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81(6):27-8.
402. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995; 82(6):1369-78.
403. Kharasch ED, Thorning D, Garton K, Hankins DC, Kilty GC. Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997; 86(1):160-71.
404. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79(4):795-807.
405. Kienlen J. utilisation des anticholinergiques. des. *Anesthesie-Réanamation. Techniques* edition. Vol. 10. Paris-Francia.: 1994: 36-366.
406. Kikura M, Ikeda K. Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1993; 79(2):235-43.
407. Kimble KJ, Darnall RA, Yelderman M, Ariagno RL, Ream AK. An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology*, 1981; 54(5):423-5.
408. Kirk R, Bistner S, Ford R. *Handbook of Veterinary Procedures Emergency Treatment*. 5 edición. USA: W.B. Saunders Company, 1990.
409. Kistler P. *Attenuation of pain in animal experimentation*. Bern: 1988.
410. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993; 79(4):704-9.
411. Kittleson MD, Olivier NB. Measurement of systemic arterial blood pressure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1983; 13(2):321-36.

412. Klein LV, Baetjer C. Preliminary report: xylazine and morphine sedation in horses. *Vet Anesth* 1974; 3:2.
413. Kleinman B. Understanding natural frequency and damping and how they relate to the measurement of blood pressure. *J Clin Monit* 1989; 5(2):137-47.
414. Kleinman B, Powell S, Kumar P, Gardner RM. The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. *Anesthesiology* 1992; 77(6):1215-20.
415. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67(3):281-4.
416. Klide AM. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res* 1976; 37(2):127-31.
417. Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 1975; 36(7):931-5.
418. Ko JC, Fox SM, Mandsager RE. Effects of preemptive administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218(1):52-8.
419. Ko JC, Nicklin CF, Melendaz M, Hamilton P, Kuonen CD. Effects of a microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anesthesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 213(2):215-9.
420. Koblin DD. Mechanism of action. En: Miller RD, (Ed). *Anesthesia*. Vol. 1. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000: 48-73.
421. Kohl CH. Toxicopharmacological Expert Report for Lipofundin MCT 10%, Lipofundin MCT 20%. 1997.
422. Kolata RJ. Monitoring the surgical patient. Slatter. *Textbook of Small Animal Surgery*. 2 edición edition. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1993: 212-24.
423. Kolata RJ, Rawlings CA. Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog. *Am J Vet Res* 1982; 43(12):2196-8.
424. Kovak A, Azad S, Batenhorst R, Steer P, McNeal S. Remifentanil versus alfentanil balanced anesthesia for total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1995; 83:383.

-
425. Kramer S, Nolte I, Jochle W. Clinical comparison of medetomidine with xylazine/l-methadone in dogs. *Vet Rec* 1996; 138(6):128-33.
426. Kramer S, Schanen H, Hart S, Nolte I. Zur antagonisierung von xylazin/L-mehadon durch atipamezol und naloxon bein hund. *Klentierpraxis* 1995; 40:181-92.
427. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacological Reviews* 1988; 40:121-62.
428. Kurki T, Smith NT, Head H. Noninvasive continuous blood presure measurement from the finger: optimal measurement condition and factors affecting reliability. *J Clin Monit* 1987; 3(1):6-13.
429. Kyles AE, Papich M, Hardie EM. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57:715-9.
430. Lagerweij E, Hall LW, Nolan AM. Effects of medetomidine premedication on propofol infusion anaesthesia in dogs. *J Vet Anaesth* 1993; 20:78-83.
431. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2000; 30(4):703-28.
432. Landoni MF, Lees P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen enantiomers in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 19:466-74.
433. Landoni MF, Soraci AL, Delatour P, Lees P. Enantioselective behaviour of drugs used in domestic animals: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997; 20:1-16.
434. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 85(4):721-8.
435. Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties ad use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988; 35(4):334-72.
436. Lanier WL, Sharbrough FN, Michenfelder JD. Effects of atracurium, vecuronium or pancuronium pretreatment on lignocaine seizure thresholds in cats. *Br J Anaesth* 1988; 60(1):74-80.

437. Lascelles BDX. Recent advances in the control of pain in animals. En: Raw ME, Parkinson T. The veterinary annual. Oxford: Blackwell Science, 1996: 1-16.
438. Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Post-operative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Veterinary Record* 1994; 134:187-91.
439. Lascelles BDX, Capner CA, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs and small mammals. *Veterinary Record* 2000.
440. Lascelles BDX, Waterman-Pearson A. Analgesia in cats. *In Practice* 1997; 19:203-13.
441. Lemke K. Farmacología. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Eds. *Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson, 2003: 101-12.
442. Lemke KA. Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs. *Am J Vet Res* 1999; 60(2):162-8.
443. Léonard M. Principaux anesthésiques injectables, volatiles et gazeux employés chez les carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire* 1987; 18(102):727-35.
444. Lerche P, Nolan AM, Reid J. Comparative study of propofol or propofol and ketamine for the induction of anaesthesia in dogs. *Veterinary Record* 2000; 146(20):571-4.
445. Less P. Non-steroidal antiinflammatory drugs. Gorman NT, Ed. *Canine Medicine and Therapeutics*. 1998: 106-18.
446. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *Journal Neuroscience* 1993; 13:2273-86.
447. Liles JH, Flecknell PA. The effects of buprenorphine, nalbuphine and butorfanol alone or following halothane anaesthesia on food and water consumption and locomotor movement in rats. *Laboratory Animals* 1992a; 26:180-9.
448. Liles JH, Flecknell PA. The use of non-esteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory Animals* 1992b; 26:241-55.

-
449. Lillie PE, Roberts JG. Carbon dioxide monitoring. *Anaesth Invasive Care* 1988; 16(1):41-4.
450. Lindberg LG, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse-oximetry: Clinical implications and recent technical developments. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(3):279-87.
451. Liu J, Laster MJ, Eger EI II, Taheri S. Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1991; 72:785-98.
452. Lowe D, Hettrich DA, Pagel PS, Wartier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1996; 85(1):112-20.
453. Lowson S, Gent JP, Goodchild CS. Anticonvulsivant properties of propofol and thiopentone: comparison using two test in laboratory mice. *Br J Anaesth* 1990; 64(1):59-63.
454. Lucena R, Redondo JI, Santisteban JM, Ginel PJ, Novales M, Gómez-Villamandos R. Romifidine-propofol-halothane anaesthesia for the digestive tract endoscopic exploration in dogs. *Can Pract* 2000; 25(3):8-11.
455. Ludders JW. Advantages and guidelines for using isoflurane. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):328-31.
456. Lukasic VM. Premedication and sedation. En: Seymour Ch, Gleed R. *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 1999: 71-85.
457. Lumb WV, Jones EW. *Veterinary Anesthesia*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973.
458. Lynch R, Rubin LF. Salivation induced in dogs by conjuntival instillation of atropine. *J Am Vet Med Assoc* 1965; 147(5):511-3.
459. Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Synergistic antinociceptive interaction between sevoflurane and intrathecal fentanyl in dogs. *Br J Anaesth*. 1998; 80(6):800-6.
460. MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative. *Eur J Pharmacol* 1988; 158(1-2):119-27.

461. Mackenzie SJ, Kapadia F, Grans IS. Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 1990; 45(12):1043-5.
462. MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 212:1895-901.
463. Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ. Cardiovascular effects of sevoflurane in volunteers. *Anesth Analg* 1994; 78:S 262.
464. Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83(5):918-28.
465. Mangano DT. Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary artery disease. *Anesthesiology* 1980; 53:364-70.
466. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H, Watson SJ. Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci* 1988; 11((7)):308-14.
467. Marchal J, Moreno-Brea MR, Micó JA, Gómez-Luque A. Coadyuvantes anestésicos. En: Torres LM, (Ed.). *Tratado de Anestesiología y Reanimación*. 1 edition. Madrid: Azan Ediciones, 2001: 983-1016.
468. Marsico F, Tendillo FJ, Gómez de Segura IA, Criado AB, Cediell R. Un nuevo anestésico intravenoso: Propofol. Evaluación clínica y experimental en el perro. *Revista Clínica de Pequeños Animales. AVEPA* 1991; 11(4):231-8.
469. Martín E, Redondo JI, Molleda JM, Santisteban JM, López R, Gómez-Villamandos R. Effects of sevoflurane, isoflurane and halotane anesthesia in fluorescein angiography phases in dogs. A comparative study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48(5):267-75.
470. Martin RL, Stevens WC. Inspiratory efforts is a sensitive guide to anesthesia depth. *Anesth Analg* 1991; 72:171.
471. Martín M, Yoldi J, Sáez MJ. Sevoflurane: aplicaciones clínicas en el adulto. *V Jornadas De Anestesiología y Monitorización*. 1996; 7:143-71.
472. Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacological Reviews* 1983; 35:283-323.

-
473. Martindale. The extra pharmacopoeia. The pharmaceutical press. 30th edition. London: 1993.
474. Martis L, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesth Analg* 1981; 60(4):186-91.
475. Martí-Viaño JL, Compani R. Anticolinérgicos e inhibidores de las colinesterasas. En: FEEA. *Farmacología en anestesiología*. Madrid: 1995: 162-82.
476. Mather LE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of opioid analgesics: a sameness amongst equals? *Pain* 1990; 43:3-6.
477. Mathews KW. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics. *Vet Clin North Am Small An Pract* 2000; 30:783-803.
478. Matthews NS, Lindsay SL. Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Veterinary Journal* 1990; 22:325-7.
479. Matute R, Santos MA, Alsina E et al. Anestésicos inhalatorios. En: Torres LM. *Tratado de Anestesia y Reanimación*. Madrid: Arán ediciones SA, 2001: 901-28.
480. Maugeri S, Ferre JP, Intorre L, Soldani G. Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17(2):148-54.
481. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74(3):581-605.
482. Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48(6):613-8.
483. Mazze RI, Jamison RL. Low-flow (1 l/min) sevoflurane: is it safe? *Anesthesiology* 1997; 86(6):1225-7.
484. McClain DA, Hug CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:106.
485. McCollum JSC, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986; 41(10):995-1000.

486. McEvan AJ, Smith C, Dyer O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78:864-9.
487. McGlone JJ, Hellman JM. Local and general anesthetic effects on behaviour and performance of two- and seven-week old castrated and uncastrated piglets. *Journal of Animal Science* 1988; (66).
488. McGrath P. Pain assessment in children - a practical approach. *Advances in Pain Research and Therapy* 1990; 15:5-30.
489. McGrath PA, Gracely KH, Dubner P, Heft MW. Non pain and pain sensations evoked by tooth pulp stimulation. *Pain* 1983; 15(377-88).
490. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain* 1996; 64(3):435-43.
491. McGrath PL, Unruh AM. *Pain in children and adolescents*. Elsevier. 1989.
492. McKellar QA, May SA, Lees P. *Journal of Small Animal Practice* 1991; 32:225-35.
493. McKelvey D. New developments in anesthesia and analgesia. *Veterinary Technician* 1997; 18(2):89-102.
494. McKelvey D, Hollingshead KW (Eds). The preanesthetic period. En: *Small Animal Anesthesia. Canine and Feline Practice*. Sant Louis: 1994: 1-55.
495. McLeish I. Doppler ultrasonic arterial pressure measurement in the cat. *Vet Rec* 1977; 100(14):290-1.
496. McPherson RW, Traystman RJ. Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology* 1988; 69(4):493-9.
497. Mellor D, Stafford K. Assessing and minimising the distress caused by painful husbandry procedures in ruminants. *In Practice* 1999; 21:436-46.
498. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1(3):277-9.
499. Melzack R. *Pain measurement and assessment*. New York: Raven Press, 1983.

-
500. Merrell WJ, Gordon L, Wood AJ, Shay S, Jackson EK, Wood M . The effect of halothane on morphine disposition: relative contributions of the liver and kidney to morphine glucuronidation in the dog. *Anesthesiology* 1990; 72:308-14.
501. Merskey SM. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6:249-52.
502. Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Hetkants JJP. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn* 1982; 257:4.
503. Meunier JC, Mollereau C, Toll L et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377:532-5.
504. Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC, Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; Apr; 84(4):865-72.
505. Millan MJ. The induction of pain: An integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57:1-164.
506. Millard CB, Broomfield CA. Anticholinesterases: medical applications of neurochemical principles. *J Neurochem* 1995; 64(5):1909-18.
507. Minami M, Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neuroscience Research* 1995; 23:121-45.
508. Minkowitz HS . Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanil vs. fentanyl anesthesia. Multicentre Investigator Group. *Can J Anaesth* 2000; 47(6):522-8.
509. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(24):11693-7.
510. Moens Y, Verstraeten W. Capnographic monitoring in small animal anesthesia. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18(4):659-78.

511. Moens YPS. The reliability of recent monitoring developments in veterinary anaesthesia. Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph & The American College of Veterinary Anesthesiologists. The Ontario Veterinary College TuoG&TACoVA: 1994: 33-5.
512. Moldenhauer CC, Hug CC. Use of narcotic analgesics as anesthesia. Clin Anesth 1984; 2:107-38.
513. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ et al. Evaluation of the Penaz servoplethysmomanometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. . Basic Res Cardiol, 1984; 79(5):598-609.
514. Montagne- Clavel J, Oliveras JL. The plantar test apparatus, a controlled infrared noxious radiant heat stimulus for precise withdrawal latency measurement in the rat, as a tool for humans. Somatosens Mot Res 1996; 13:215-23.
515. Montes FR, Trillos JE, Rincon IE et al. Comparison of total intravenous anesthesia and sevoflurane-fentanyl anesthesia for outpatient otorhinolaryngeal surgery. J Clin Anesth 2002; 14(5):324-8.
516. Moore AS, Rand WM, Berg J, L'Heureux DA, Dennis RA. Evaluation of butorphanol and cyproheptadine for prevention of cisplatin-induced vomiting in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 1994; 205.
517. Morgan DW, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. Vet Rec 1989; 124(2):31-3.
518. Moss E, Price DJ. Effect of propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. Br J Anaesth 1990; 65(6):832-5.
519. Muir WW. Anesthesia and heart. J Am Vet Med Assoc 1977; 171(1):92-8.
520. Muir WW. Effects of atropine on cardiac rate and rhythm in dogs. J Am Vet Med Assoc 1978; 172(8):917-21.
521. Muir WW, Hubbell JA, Skarda RT, Bednarski RM. Manual de Anestesia Veterinaria. Madrid: Mosby, 1997.

-
522. Muir WW 3rd, Ford JL, Karpa GE, Harrison EE, Gadawski JE. Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999; 15(215):1116-20.
523. Muir WW 3rd, Gadawski J. Cardiorespiratory effects of low-flow and closed circuit inhalation anesthesia, using sevoflurane delivered with an in-circuit vaporizer and concentrations of compound A. *Am J Vet Res* 1998; 59(5):603-8.
524. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assesment with transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg.* 1991; 72(1):28-35.
525. Munday I, Wad Pm, Sorooshian S, et al. Interaction between remifentanil and isoflurane in spontaneously breathing patients during ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 83.
526. Munday IT, Ward PM, Foden ND, Jones RM, Van Pelt FN, Kenna JG. Sevoflurane degradation by soda lime in a circle breathing system. *Anaesthesia* 1996; 51(7):622-6.
527. Muñoz HR, Cortínez LI, Altermatt FR, Dagnino JA. Remifentanil Requirements during Sevoflurane Administration to Block Somatic and Cardiovascular Responses to Skin Incision in Children and Adults . *Anesthesiology* 2002; 97(5):1142-5.
528. Murphy MR, Hug CC Jr. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982; 57(6):485-8.
529. Murrin KR, Rosen M. Pain Measurement. En: Smith G, Covino BG, Eds. *Acute pain.* London: Butterworths, 1985: 104-32.
530. Mutoh T, Nishimura R, Kim H et al. Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. *J Vet Med Sci* 1995a; 57(6):1007-13.
531. Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58(8):885-90.

532. Mutoh T, Nishimura R, Kim HY et al. Clinical application of rapid inhalation induction of anesthesia using isoflurane and sevoflurane with nitrous oxide in dogs. *J Vet Med Sci* 1995b; 57(6):1121-4.
533. Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R. Comparison of the effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1995; 81(2):249-53.
534. Nakamura K, Hara S, Tomizawa N. The effects of medetomidine and xylazine on gastrointestinal motility and gastrin release in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1997; 20(4):290-5.
535. Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, Nishiwada M, Toda H, Mori K. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth* 1992; 68(2):193-7.
536. Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori K. Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth* 1993; 40(3):257-61.
537. Nakaoji T, Ochiai R, Takeda J, Fukishima K. The effect of droperidol and sevoflurane on serotonin-induced bronchoconstriction in dog. *Masui* 1996; 45(6):698-706.
538. Navapurkar VU, Archer S, Frazer NM, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl during hepatic transplantation. *Anaesthesiology* 1995; 83:A382.
539. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, Drummond JC, Thompson RA, Johnson PC. A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology* 1987; 66(4):453-64.
540. Newberg LA, Michenfelder JD. Cerebral protection by isoflurane during hypoxemia or ischemia. *Anesthesiology* 1983; 59(1):29-35.
541. Nilfors L, Garmer L, Adolfson A. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dog - an open clinical study. *Acta Vet Scand* 1989; 85:155-9.
542. Nishitateno K, Ngai SH, Finck AD, Berkowitz BA. Pharmacokinetics of morphine: concentrations in the serum and brain of the dog during hyperventilation. *Anesthesiology* 1979; 50(6):520-3.
543. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996; 51:524-30.

-
544. Nolan, AM Reid J, Grant S. The effects of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1993; 16(3):335-42.
545. Nolan A, Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1993; 70(5):546-51.
546. Nolan A, Reid J, Welsh E, Flaherty D, McCormack R, Monteiro AM. Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Res Vet Sci* 1996; 60(3):262-6.
547. Nolan AM. Pharmacology of analgesic drugs. En: Flecknell PA, Waterman-Pearson A. Pain management in animals. London: Harcourt Publishers Limited, 2000: 21-52.
548. Nolan AM, Besley W, Reid J, Gray G. The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1994; 17:323-6.
549. Nolan AM, Chambers JP, Hale JG. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anesthetized under clinical conditions. *Journal of Veterinary Anesthesia* 1991; 18:19-24.
550. Nolan AM, Hall LW. Combined use of sedatives and opiates in horses. *Veterinary Record* 1984; 114:63-7.
551. Nolan AM, Reid J. The use of intraoperative fentanyl in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery. *Journal of Veterinary Anesthesia* 1991; 18:30-4.
552. Nunn JF, Hill DW. Respiratory dead space and arterial to end tidal CO₂ tension difference in anesthetized man. *J Appl Physiol* 1960; 15:383-9.
553. Nunn JF, Utting JE, Brown BR. General anaesthesia. 5 edition. London: Butterworths, 1989.
554. Oikkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxycam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinetics* 1994; 26:107-20.
555. Omote K, Kitahata LM, Collins JG, Nakatani K, Nakagawa I. Interaction between opiate subtype and alpha-2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74(4):737-43.

556. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 1990; 73(6):1227-35.
557. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989; 68(3):194-200.
558. Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989; 40(4):269-74.
559. O'Flaherty D. *Capnography*. Hahn CEW. 1 edición. London: BMJ Publishing Group., 1994.
560. O'Rourke RA. *Physical examination of the arteries and veins*. Hurst JW. The Heart. New York: McGraw-Hill, 1982: 188.
561. Pablo L, Webb A, McNicholas W. The effect of atropine and glycopyrrolate on heart rates in conscious mature goats. The Ontario Veterinary College TUoGaTACoVA. Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph and The American College of Veterinary Anesthesiologists, 1994: 87.
562. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 1993; 54(1):21-8.
563. Palacios C. Estudio del empleo de medetomidina en perfusión continua en la anestesia inhalatoria del perro: estudio comparativo con dexmedetomidina. Universidad de Córdoba 2003.
564. Pandit SK, Green CR. General anesthetic techniques. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32(3):55-79.
565. Parker CJR, Hunter JM. A new four-parameter threshold model for the plasma atracurium concentration-response relationship. *Br J Anaesth* 1992; 68:548-53.
566. Parker CJR, Hunter JM, Snowdon SL. Effect of age, gender and anesthetic technique on the pharmacodynamics of atracurium. *Br J Anaesth* 1993; 70:38-41.

-
567. Parma A, Massei R, Pesenti A et al. Cerebral blood flow velocity and cerebrospinal fluid pressure after single bolus of propofol. *Neurol Res* 1989; 11(3):150-2.
568. Parmar AK, Koay CK. Pain on injection of propofol. A comparison of cold propofol with propofol premixed with lignocaine. *Anaesthesia*. 1998; 53(1):79-88.
569. Parra G. Presión venosa central ¿Qué tanto sirve? *Revista Colombiana de Anestesiología* 1995; 23(2):135-9.
570. Pascoe PJ. Local and regional anesthesia and analgesia. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1997; 12(2):94-105.
571. Pascoe PJ. Perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2000; 30(4):917-32.
572. Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, Inturrisi CE. Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Science* 1987; 41(26):2845-9.
573. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic preoperties and its clinical use in general anesthesia. *Drugs* 1996; 51:658-700.
574. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52(3):417-27.
575. Paventi S, Santevecchi A, Perilli V, Sollazzi L, Grió M, Ranieri R. Effects of remifentanil infusion bis-titrated on early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2002; 68(9):651-7.
576. Payne JP, Hughes R. Evaluation of atracurium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1981; 52(1):45-54.
577. Pedrick TP, Short CE, Bufalari A, Hardie RJ, Giannoni C. Evaluation of the perioperative analgesia by electroencephalography in propofol-halothane and medetomidine-propofol-halothane anesthetized dogs during laparoscopy and laparotomy. *Scientific Abstracts of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia*. Guelph. 1994; 159.
578. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume, and flow in the finger. *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*. 1973; 104.

579. Pert C, Snyder S. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179(77):1011-4.
580. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; 40(6):691-709.
581. Pertovaara A, Kauppila T, Jyvasjarvi E, Kalso E. Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2-adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience* 1991; 44(3):705-14.
582. Petersen JS, Shalmi M, Christensen S, Haugan K, Lomholt N. Comparison of the renal effects of six sedating agents in rats. *Physiol Behav* 1996; 60(3):759-65.
583. Pettifer GR, Dyson DH. Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels. *Can J Vet Res*, 1993; 57(2):99-105.
584. Pfeffer M, Smyth RD, Pittman KA, Nardella PA. Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs. *Journal of Pharmaceutical Science* 1980; 69:801-3.
585. Pfeiffer A, Almeida O, Shippenberg T, Eds. *Neurobiology of opioids*. Springer-Verlag, 1990: 351-62.
586. Pitts MC, Palmore MM, Salmenpera MD, et al. Hemodynamic effects of intravenous GI 87084B (GI) in patients undergoing elective surgery. 77. 1992:101.
587. Polis I, Gasthuys F, Van Ham L, Laevens H. Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48(7):401-11.
588. Popilskis S, Kohn D, Sanchez JA, Gorman P. Epidural vs. intramuscular oxymorphone analgesia after thoracotomy in dogs. *Veterinary Surgery* 1991; 20(6):462-7.
589. Posner J. A modified submaximal effort tourniquet test for evaluation of analgesics in healthy volunteers. *Pain* 1984; 19:143-51.
590. Poulton TJ, Ellingson RJ. Seizure associated with induction of anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology* 1984; 61(4):471-6.

-
591. Price DD, Bush FM, Long S, et al. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56:217-26.
592. Puttick RM, Diedericks J, Sear JW, Glen JB, Foëx P, Ryder WA. Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth.* 1992; 69 (4):375-81.
593. Pyles ST, Berman LS, Modell JH. Expiratory valve dysfunction in a semiclosed circle anesthesia circuits. Verification by analysis of carbon dioxide waveform. *Anesth Analg* 1984; 63:536-7.
594. Pypendop B, Verstegen J. Cardiorespiratory effects of a combination of medetomidine, midazolam and butorphanol in dogs. *Am J Vet Res* 1999; 9(1148-54).
595. Quandt JE, Rawlings CR. Reducing postoperative pain for dogs: local anesthetic and analgesic techniques. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1996; 18:101.
596. Quasha AL, Eger EI 2nd, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53(4):315-34.
597. Raffe M. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997; 12(2):75-9.
598. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, Delaney K. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Veterinary Research Communications* 1998; 23:1441-6.
599. Raj PP. *Tratamiento práctico del dolor*. 2 edición. Madrid: Editorial Mosby, 1995.
600. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Transduction properties of the sensory afferent fibers. En: Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al, (Eds). *Anesthesia: Biologic Foundations*. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997: 515-30.
601. Raouf AA, Augustijns PF, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res* 1996; 13(6):891-5.

602. Ravussin P, Revelly JP, Chiolero R. Clinical use of propofol in neuroanesthesia. *Agressologie*. 1991; 32(8-9):407-11.
603. Redondo García JI, Gómez Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Dominguez Pérez JM RI, Ávila I. Monitorización no invasiva de la presión arterial durante la anestesia general del perro. *Medicina Veterinaria* 1997a; 14(7-8):421-8.
604. Redondo García JI, Gómez villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Ruiz Calatrava I, Domínguez Pérez JM, Ávila Jurado I. Uso de la capnometría en la monitorización anestésica del perro. *Medicina Veterinaria* 1997c; 14(5):283-8.
605. Redondo García JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Ruiz Calatrava I, Ávila Jurado I. Pulso-oximetría en la anestesia general del perro. *Medicina Veterinaria* 1996; 13:298-302.
606. Redondo JI. Estudio experimental y clínico de la romifidina en la premedicación anestésica del perro. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba. 1998.
607. Redondo JI, Carrillo JM. Bloqueo neuromuscular. Ventilación Mecánica. En: Gómez-Villamandos RJ. *Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor en pequeños animales*. Córdoba: Don Folio, 2001: 84-8.
608. Redondo JI, Gómez-Villamandos R, Santisteban JM, Domínguez JM, Ruiz I, Ávila I. Romifidine, medetomidine or xylazine before propofol-halothane anesthesia in dogs. *Can J Vet Res* 1999b; 63(1):31-6.
609. Redondo JI, Gómez-Villamandos R, Santisteban JM, Ruiz I, Galka M, Ávila I. Propofol-halothane and thiopental-halothane anesthesia in ill dogs: a comparative clinical study. *Can Pract* 1999a; 24(1):10-3.
610. Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Domínguez JM, Galka M, Ávila I. Eficacia clínica de los protocolos anestésicos acepromacina-propofol-halotano y xilacina-propofol-halotano en perros enfermos. *Revista De Medicina Veterinaria*. 1997b; 78(3):202-10.
611. Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Martín E, Ruiz I, Santisteban JM. Encuesta epidemiológica sobre complicaciones anestésicas. Estudio preliminar. Parte II: gatos. *Sociedad Española De Cirugía Veterinaria. VII Jornadas Internacionales De La Sociedad Española De Cirugía Veterinaria y I Certamen Internacional De Video Cirugia Veterinaria*. 1998; 272.

-
612. Raffe M. Recent advances in our understanding of pain: How should they affect management? *Semin Vet Med Surg* 1997; 12:75-9.
613. Reid J. Recognition of pain in small animals. En: 8th World Congress of Veterinary Anesthesia. Knoxville (Tennessee): 2003: 11-3.
614. Reid J, Nolan AM. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. *J Vet Pharmacol Ther* 1993. 1993; 16(4):501-5.
615. Reilly CS, Wood AJJ, Wood M. Variability of fentanyl pharmacokinetics in man. Computer predicted plasma concentration for three intravenous dosage regimens. *Anaesthesia* 1984; 40:837.
616. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, et al. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57:31-6.
617. Rex MAE. Stimulation of laryngospasm in the cat by volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1966; 38:569-71.
618. Richards DLS, Clutton RE, Boyd C. Electrocardiographic findings following intravenous glycopyrrolate to sedated dogs: a comparison with atropine. *J Ass Vet Anaesth* 1989; 16:46-50.
619. Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB. Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 59:1441-6.
620. Robbins AB, Doran JE, Reese AC, Mansberger AR. Cold insoluble globulin levels in operative trauma: serum depletion, wound sequestration, and biological activity: an experimental and clinical study. *Am Surg* 1980; 46(12):663-72.
621. Robert B, Robert JM, Khettab EN, Grimaud N, Petit JY, Welin L. Effect of a NSAID which does not inhibit cyclooxygenase on cerebral level of PGE2 in rat experimental brain oedema. *Pharmacol Toxicol*. 1992; 70(1):67-9.
622. Robertson SA, Johnston S, Beemsterboer J. Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and in non-Greyhounds. *Am J Vet Res* 1992; 53(6):1027-32.

623. Robinson EP, Sanderson SL, Machon RG. Propofol: a new sedative hypnotic anesthetic agent. *Current Veterinary Therapy XII*. Bonagura JD, Kirk RW. *Small Animal Practice*. 12 edición. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 77-81.
624. Robinson FP, Patterson CC. Changes in liver function tests after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3):160-1.
625. Robinson KJ, Jones RS, Cripps PJ. Effects of medetomidine and buprenorphine administered for sedation in dogs. *J Small Anim Pract* 2001; 42(9):444-7.
626. Rodríguez Pereira EM. Romifidina-ketamina en la anestesia general del perro. *Tesina de Licenciatura*. 1997.
627. Roerig DL, Kotrly KJ, Vucins EJ, et al. First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in the human lung. *Anesthesiology* 1987; 67:466.
628. Rogers KM, Dewar KM, McCubbin TD, Spence AA. Preliminary experience with ICI 35 868 as an I.V. induction agent: comparison with althesin. *Br J Anaesth* 1980; 52(8):807-10.
629. Roizen MF, Koblin DD, Johnson BH, Eger EI 2nd, Bainton CR, Lurz FW. Mechanism of age-related and nitrous oxide-associated anesthetic sensitivity: the role of brain catecholamines. *Anesthesiology* 1988; 69(5):716-20.
630. Rosow C. Remifentanyl: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993; 79:875-6.
631. Rosow CE, Moss J, Philbin DM. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56:93-6.
632. Rossing RG, Cain SM. A normogram relating PO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog. *J Appl Physiol*, 1966; 21(1):195-201.
633. Roughan J, Flecknell PA. Effects of surgery and analgesic administration on exploratory behaviour in the rat. *En. Proceedings of the Sixth Federation of European Laboratory Animal Science Associations symposium*. London: RSM PRes, 1997.
634. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; (77):6.

635. Rubio M, Redondo J, Carrillo JM, Sopena JJ, Soler G. Remifentanil intraoperative analgesia. A comparative study with fentanyl in dogs. en: asociación veterinaria especialista en pequeños animales. 27 WSAVA CONGRES. Granada: 2002: 155.
636. Ruffolo RR Jr. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22(5):827-33.
637. Rähkä JE, Rähkä MP, Short CE. Medetomidine as a preanaesthetic prior to ketamine-HCl and halothane anaesthesia in laboratory beagles. *Acta Vet Scand* 1989; 85:103-10.
638. Salmenpera M, Wilson D, Szlam F. Anesthetic potency of the opioid GI87084B in dogs. *Anesthesiology* 1992; 77:368.
639. Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet Scand* 1989; 85:49-54.
640. Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, Weinstein MJ, Gregor T, Smith GK. Postoperative analgesia for stifle surgery: a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg* 1996 25(1):59-69.
641. Sánchez AE. Desfluorano en la anestesia inhalatoria del perro. Tesis Doctoral. Departamento De Medicina y Cirugía Animal. Universidad De Córdoba. 2002.
642. Sap R, Hellebrekers LJ. Medetomidine/propofol anaesthesia for gastroduodenal endoscopy of dogs. *J Vet Anaesth* 1993; 20:100-2.
643. Sarkiala E. Suture of wounds extremities in dogs using medetomidine as sedative and analgesic drugs. *Acta Vet Scand* 1989; 85(Suppl):175-7.
644. Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension*, 1993; 21(6):866-74.
645. Savola JM. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; 85:39-47.
646. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Karki NT. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha 2-adrenoreceptors. *J Auton Pharmacol* 1986; 6(4):275-84.

647. Savola M, Savola JM, Puurunen J. Alpha-2 adrenoceptor mediated inhibition of gastric acid secretion by medetomidine is efficiently antagonized by atipamezole in rats. *Arch Int PHarmacodyn Ther* 1989; 301:267-76.
648. Sawyer D, Rech RH. Analgesia and behavioral effects of butorphanol, nalbuphine, and pentazocine in the cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1987; 23:438-46.
649. Sawyer D, Rech RH, Durham RA, Adams T, Richter MA, Striler EL. Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1991; 52:1826-30.
650. Sawyer DC, Rech RH, Adams T, Durham RA, Richter MA, Striler EL. Analgesia and behavioral responses of dogs given oximorphone-acepromazine and meperidine-acepromazine after methoxyflurane and halothane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research* 1992; 53(8):1361-8.
651. Saxena PN, Beg MM, Singhal KC, Ahmad M. Prostaglandin-like activity in the cerebrospinal fluid of febrile patients. *Indian J Med Res* 1979; 70:495-8.
652. Schaepdrijver L, Simoens P, Lauwers H. Fluorescein angiography of the canine retina. *Veterinary and Comparative Ophtalmology* 1996; 6(2):111-20.
653. Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M. Medetomidine- a novel alpha-2 adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13(5):635-51.
654. Scheinin M, MacDonald E. An introduction to the pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Vet Scand* 1989; 85:11-9.
655. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of seveflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology*. 1998; 68:548-51.
656. Schlarmann B, Gorlitz BD, Wintzer HJ, Frey HH. Clinical pharmacology of an etorphine-acepromazine preparation: experiments in dogs and horses. *American Journal of Veterinary Research* 1973; 34:411-15.

-
657. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of the stereoisomers of the alpha-2 adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75(3):499-511.
658. Schmid J, Busch U, Trummlitz G, Prox A, Kaschke S, Kummer M. Meloxicam: Metabolic profile and biotransformation products in the rat. *Xenobiotica* 1995b; 25:1219-36.
659. Scholz J, Steinfath M. Is remifentanil an ideal opioid for anesthesiologic management in the 21st century? *Anesth Analg* 1996; 83(3):592-607.
660. Schuttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61(suppl 3):53-4.
661. Scott J, Huskissen EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2:175-84.
662. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240:159-66.
663. Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ et al. Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br J Anaesth* 1986; 58(8):834-8.
664. Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ et al. Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br J Anaesth* 1985; 57(6):550-3.
665. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth* 1998; 81:38-50.
666. Searle NR, Perrault J, Ste-Marie H, Dupont C. Assessment of the arterial tonometer (N-CAT) for the continuous blood pressure measurement in rapid atrial fibrillation. *Can J Anaesth* 1993; 40(4):388-93.
667. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses release after remifentanil. *Anesth Analg* 1995; 80:990-93.
668. Segal IS, Vickery RG, Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand* 1989; 85:55-9.

669. Selinger K, Nation RL, Smith GA. Enzymatic and chemical hydrolysis of remifentanil. *Anesthesiology* 1995; 83:385.
670. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Revista De La Sociedad Española Del Dolor* 2002; 9:94-108.
671. Servin F. Diprivan et foie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(4):477-9.
672. Servin F. Remifentanil: when and how to use it. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14:45-7.
673. Severinghaus JW, Koh SO. Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. *J Clin Monit*, 1990; 6(2):85-8.
674. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53-63.
675. Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth* 1990; 2(6):381-6.
676. Shlugman D, Dufore S, Dershwitz M. Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal impairment compared to matched controls. 1994; 81:1417.
677. Short CE. Alpha 2-agents in animals. Sedation analgesia and anesthesia Santa Barbara: Veterinary Practice Publishing Company, 1992.
678. Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec* 1991; 129(14):310-3.
679. Short CE, Bufalari A. Propofol anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29(3):747-78.
680. Short CE, Rebhun WC. Complications caused by oculocardiac reflex during anesthesia in a foal. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176(7):630-1.
681. Short CE, Stauffer JL, Goldberg G, Vainio O. The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses. *Acta Vet Scand* 1986; 27(4):548-59.

682. Sia S, D'Andrea V, Mamone D, Pagnotta L, Verre M. Ipossiemia postoperatoria precoce: incidenza ed efficacia della somministrazione di ossigeno. *Minerva Anestesiologica* 1994; 60(11):657-62.
683. Sigston PE, Jenkins AM, Jackson EA, Sury MR, Mackersie AM, Hatch DJ. Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane. *Br J Anaesth* 1997; 78(4):362-5.
684. Silverstein JH, Reiders MF, McMullin M, et al. Norfentanyl is detectable in urine for >48 hours; an advance for urine drug testing in anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75(A):895.
685. Simon F, Romvary A, Mora S. Clinical investigations of medetomidine in dogs. *Acta Et Cand* 1989; 85(Suppl):161-5.
686. Simonin F, Valverde O, Smadja C et al. Disruption of the k-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective k-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. *EMBO Journal* 1998; 17:886-97.
687. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14-C-propofol. *Xenobiotica*. 1988; 18(4):429-40.
688. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of 14C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 1991; 21(10):1243-56.
689. Simons PJ, Cockshott ID, Glen JB, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Disposition and pharmacology of propofol glucuronide administered intravenously to animals. *Xenobiotica*. 1992; 22(11):1267-73.
690. Singh S, McDonnell WN, Young S. Modification of anesthetic effects of xylazine-ketamine anesthesia with glycopyrrolate pretreatment in horses. The Ontario Veterinary College TUoGaTACoVA. Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia. Guelph: The Ontario Veterinary College, The University of Guelph and The American College of Veterinary Anesthesiologists, 1994: 117.
691. Sinn LC. Anesthesiology. En: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, (Eds). *Avian Medicine: Principles and application*. Lake Worth, Florida: Wingers Publishing, Inc, 1994: 1060-80.

692. Slavov V, Khalil M, Merle JG, Agostini MM, Ruggier R, Duvaldestin P. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 1995; 74(6):709-11.
693. Slingsby LS, Lane EC, Mears ER, Shanson MC, Waterman-Pearson AE. Postoperative pain after ovariohysterectomy in the cat: a comparison of two anaesthetic regimens. *Vet Rec* 1998; 143(21):589-90.
694. Smith GM, Egbert LD, Markowitz RA, Mosteller F, Beecher HK. An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966; 154(2):324-32.
695. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76(3):435-45.
696. Smith JA, Gaynor JS, Bednarski RM, Muir WW. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202(7):1111-5.
697. Smith MA, Morgan M. Remifentanil. *Anesthesia* 1997; 52:291-3.
698. Sneyd JR, Camu F, Doenicke A et al. Remifentanil and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative study of safety and efficacy. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(9):605-14.
699. Soler G, Rubio M, Carrillo JM, Sopena JJ, Redondo JI. Medetomidina-morfina-propofol-isoflurano en gatos. Estudio preliminar. *Actas De Las XI Jornadas Internacionales De La Sociedad Española De Cirugía Veterinaria. Murcia: SECIVE 2002; 111.*
700. Solomon LM, Juhlin L, Kirschenbaum MB. prostaglandin on cutaneous vasculature. *J Invest Dermatol* 1968; 51:280.
701. Soma LR. *Textbook of Veterinary Anesthesia.* Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1971.
702. Sorkin LS, Carlton SM. Spinal anatomy and pharmacology of afferent processing. En: Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al, (Eds). *Anesthesia: Biologic Foundation.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
703. Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L. Receptors, neuropathways, and mechanisms. *Anesth Clin North America* 1992; 10:211-28.

-
704. Stamford JA. Descending control of pain. *British Journal Anaesthesia* 1995; 75:217-27.
705. Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 1978; 57:411.
706. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J* 1985; 61(3):152-56.
707. Steffey E. Anestésicos inhalatorios. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. *Anestesia y analgesia en pequeños animales*. Barcelona: Masson, 2003: 123-36.
708. Steffey EP. Inhalation anaesthesia. Hall LW TP. *Anaesthesia of the cat*. Baillière Tindall edition. 1997: 157-94.
709. Steffey EP. Inhalation Anesthesia. En: Hall LW, Taylor PM, Eds. *Anesthesia of the cat*. London: Baillière Tindall, 1994: 157-94.
710. Steffey EP. Other new and potentially useful inhalation anesthetic. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22(2):235-40.
711. Steffey EP, Baggot JD, Eisele JH et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1994; 17:202-10.
712. Steffey EP, Farver T, Zinkl J, Wheat JD, Meagher DM, Brown MP. Alterations in horse blood cell count and biochemical values after halothane anesthesia. *Am J Vet Res* 1980; 41(6):934-9.
713. Steffey EP, Woliner MJ, Howland D. Accuracy of isoflurane delivery by halothane-specific vaporizers. *Am J Vet Res* 1983; 44(6):1972-8.
714. Steffey EP, Zinkl J, Howland D Jr. Minimal changes in blood cell counts and biochemical values associated with prolonged isoflurane anesthesia of horses. *Am J Vet Res* 1979; 40(11):1646-8.
715. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 6:182-91.

716. Stenberg D, Salven P, Miettinen MV. Sedative action of the alpha 2-agonist medetomidine in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10(4):319-23.
717. Stenlake KB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: Conception and inception. *Br J Anaesth*, 1983; 55 Suppl 1: 3S-10S. 1983; 55(11):3-10.
718. Stern RC, Towler SC, White PF, Evers AS. Elimination kinetics of sevoflurane and halothane from blood, brain, and adipose tissue in the rat. *Anesth Analg* 1990; 71(6):658-64.
719. Sternberg WF, Bailin D, Grant M, et al. Competitions alters perception of noxious heat and cold in male and female athletes. *Pain* 1998; 76:231-8.
720. Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. 1995; 83:381.
721. Stoelting RK, Gibbs PS, Creasser CW, Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975; 42(3):319-24.
722. Stomberg MW, Sjostrom B, Haljamae H. Assessing pain responses during general anesthesia. *AANA Journal* 2001a; 69(3):218-22.
723. Stomberg MW, Sjostrom B, Haljamae H. Routine intra-operative assessment of pain and/or depth of anaesthesia by nurse anaesthetists in clinical practice. *Journal Clinical Nurse* 2001b; 10(4):429-36.
724. Stoneham MD, Cooper R, Quiney NF, Walters FJ. Pain following craniotomy: a preliminary study comparing PCA morphine with intramuscular codeine phosphate. *Anesthesia* 1996; 51(12):1176-8.
725. Streisand JB, Bailey PL, Lemaire L. Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78:629-34.
726. Stubhaug A. A new method to evaluate central sensitization to pain following surgery. Effect of ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110:154-5.
727. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1124-32.

-
728. Sung YF, Stulting RD, Beatie CD, et al. Intraocular (IOP) effects of remifentanil (R) (GI87084B) and alfentanil. 1994; 81.
729. Svensson P, Beydoun A, Morrow TJ, et al. Non-painful and painful stimulation of human skin and muscle: analysis of cerebral evoked potentials. *Electroencephalogram Clin Neurophysiol* 1997; 104:343-50.
730. Taber RI. Predictive value of analgesics assays in mice and rats. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 1974; 8:191-221.
731. Taddio A, Nulman I, Koren BS, Stevens B, Koren G. A revised measure of acute pain in infants. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(6):456-63.
732. Taeger K, Weninger E, Schmelzer F, et al. Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanil in surgical patients. *BR J Anaesth* 1988; 61(425).
733. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representation of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251:1355-8.
734. Tammisto T, Tigerstedt I. The need for fentanyl supplementation of N₂O-O₂ relaxant anaesthesia in chronic alcoholics. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21:216.
735. Tan CH, Onsiang MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53(5):468-76.
736. Tanifuji Y, Takagi K, Kobayashi K, Yasuda N, Eger EI II. The interaction between sevoflurane and soda lime or baralyme (abstract). *Anesth Analg* 1989; 68:285.
737. Targ AG, Yasuda N, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1989; 69(2):218-25.
738. Tateishi A, Zornow MH, Scheller MS, Canfell PC. Electroencephalographic effects of laudanone in animal model of epilepsy. *Br J Anaesth* 1989; 62(5):548-52.
739. Taylor LR. Accidents and emergencies. In: Hall LW, Taylor PM, (eds). *Anaesthesia of the cat*. London: Baillière Tindall, 1991: 249-73.
740. Taylor M. General cautions with isoflurane. 2. 1988:96-7.

741. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986; 41(8):816-20.
742. Taylor PM. Newer analgesics: Nonsteroid anti-inflammatory Drugs, Opioids, and combinations. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1999; 29(3):719-33.
743. Tendillo FJ, Capacés JF, Eds. *Manejo del Dolor en el Perro y en el Gato*. Madrid: TemisNetwork S.L., 2001.
744. Tendillo FJ, Santos M, García -Iturralde P, Fuente M. Actividad perioperatoria del meloxicam (Metacam) durante la analgesia preventiva equilibrada en el perro [Web Page]. 2000; Available at http://www.boehringer-ingelheim.es/veterinaria/anim_comp/s_metacam/sepmetacam/paginas/metacam1.pdf.
745. Thornton PD, Waterman-Pearson AE. Quantification of the pain and distress responses to castration in young lambs. *Research in Veterinary Science* 1999; 66:107-18.
746. Thurmon JC. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. En: Thurmon JC , Tranquilli WJ, Benson GJ. *Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia*. 3 edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996: 183-209.
747. Thurmon JC, Benson GJ. Injectable anesthetics and anesthetic adjuncts. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1987; 3(1):15-36.
748. Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson WA. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(3):363-7.
749. Thurmon JC, Ko JCH, Benson GJ, Tranquilli WJ, Olson W. Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidine-premedicated dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(3):367-7.
750. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. El dolor perioperatorio y su control. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Eds . *Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson, 2003: 25-49.

-
751. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Perioperative pain and distress . En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, (Eds.). *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia*. 3 edition. Baltimore: Lea & Febiger, 1996: 40-60.
752. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Ko JCH. Clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine. *Can Pract* 1995; 20(1):21-5.
753. Timo-Kaupila MD, Grönroos M, Pertovaara A. An attempt to attenuate experimental pain in humans by dextromethorphan, an NMDA receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52(Supl 3):641-4.
754. Todd MM, Drummond JC. A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60:276-82.
755. Tomizawa-Yamazaki M, Nakamura K, Hara S et al. Sedative-analgesic effect of medetomidine in dogs. *Journal of the Agriculture Iwate University* 1992; 21(1):59-72.
756. Torres LM, Calderón E, Velázquez A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46:75-80.
757. Torres LM, McKenna F, García-Huertas V, Jordano A. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos no opioides. En: Torres LM, (Ed.). *Tratado de Anestesiología y Reanimación*. 1 edition. Madrid: Azan Ediciones, 2001: 783-814.
758. Torri G. Cardiovascular effects of halogenated agents. En: Harmer M, Kharasch E, (Eds). *VIMA with sevoflurane: a new balance in anesthesia*. Internacional Proceedings Journal, *Anesthesiology*. 1 edition. New York: Worldwide Medical Communications, 1998: 23.
759. Toto RD. The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. *J Rheumatol Suppl*. 1991; 28:22-5.
760. Trillo L. Tratamiento del dolor postoperatorio tras anestesia con remifentanilo. *ULTIVA en el contexto actual de la anestesiología*. Madrid: 2000a.
761. Trillo L. Tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía mayor ambulatoria. En: Drobnic L. *Temas de actualización del curso de formación continuada*. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Año 11, 2000b.

762. Turner AS. Principles and techniques of equine anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1990; 6(3):485-781.
763. Tursky B. Physical, physiological and psychological factors that affect pain reaction to electric shock. *Psychophysiology* 1974; 11:95-112.
764. Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 1984; 319(1):69-101.
765. Vainio O. Alpha-2 adrenergic agonists and antagonists. En: *Proceedings of the 6th International Congress of Veterinary Anesthesia*. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery 1997.
766. Vainio O. Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use. [Academic Dissertation]. University of Helsinki 1985; (41-43).
767. Vainio O. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *J Vet Anaesth* 1991; 18:35-7.
768. Vainio O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet Rec* 1990; 127(3):447-50.
769. Vainio O, Ojala M. Medetomidine, an alpha 2-agonist, alleviates post-thoracotomy pain in dogs. *Laboratory Animals* 1994; 28:369-75.
770. Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 1989; 30(4):401-8.
771. Vainio O, Vaha-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1990; 13(1):15-22.
772. Vainio O, Vähä-Vahe T, Palmu L. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12(2):225-31.
773. Vaisanen M, Raekallio M, Kuusela E et al. Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *Am J Vet Res* 2002; 63(7):969-75.
774. Van Bergen FH, Weatherhead DS, Treloar AE. Comparison of direct and indirect methods of measuring arterial blood pressure. *Circulation* 1954; 10:481-90.

-
775. Van der Broek L .Doctoral Thesis. Development of muscle relaxants-potency and safety. The Netherlands: Rijksuniversiteit Groningen, 1996.
776. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E et al. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43:42-3.
777. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232-5.
778. Venugopalan CS, Holmes EP, Fuci V, Keefe TJ, Crawford MP. Cardiopulmonary effects of medetomidine in heartworm-infected and noninfected dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(8):1148-52.
779. Verstegen J, Fargetton X, Donnay I, Ectors F . Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovarioectomy of cats. *Vet Rec* 1990; 127(17):424-6.
780. Verstegen J, Petcho A. Medetomidine-butorphanol-midazolam for anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole. *Vet Rec* 1993; 132(353-7).
781. Veterinary Learning Systems Co. 1997.
782. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67(7):611-5.
783. Villalobos CM. El sevoflurano en la anestesia general del perro. Tesis Doctoral. Departamento De Medicina y Cirugía Animal. Universidad De Córdoba. 2002.
784. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85:29-37.
785. Vives MA, Usón J. Monitorización anestésica. Ezquerria LJ VMUJ. *Anestesia Práctica de Pequeños animales*. 1ª edición edition. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1992: 193-212.
786. Viviani X, Guidon-Attali C, Granthil C, Martin C, Francois G . Computer-assisted intravenous anesthesia: value, method and use. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993; 12(1):38-47.
787. Vähä-Vahe AT. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J Vet PHarmacol Ther* 1990; 13(2):198-205.

788. Vähä-Vahe T. The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet Scand* 1989a; 85:151-3.
789. Vähä-Vahe T. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Vet Scand* 1989b; 30(3):267-73.
790. Walker DJ, Zacny JP. Subjective, Psychomotor, and Physiological Effects of Cumulative Doses of Opioid μ Agonists in Healthy Volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 289:1454-64.
791. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends in Pharmacological Sciences* 1999; 20:4-6.
792. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 54(6):758-66.
793. Wamsley JK, Zarbin MA, Young WS, Kuhar MJ. Distribution of opiate receptors in the monkey brain: an autoradiographic study. *Neuroscience* 1982; 7:595-613.
794. Wandel C, Bocker RH, Bohrer H et al. Relationship between hepatic cytochrome P450 3A content and activity and the disposition of midazolam administered orally. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(2):110-4.
795. Warltier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 1992; 75:17-29.
796. Warren RG. *Anestesia de animales domésticos*. 1ª edición. Barcelona: Editorial Labor, 1986.
797. Waterman A, Lucke JN. *Manual of Anaesthesia for Small Animal Practice*. Intravenous anaesthesia. 3ª edición. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association. 1992:9-16.
798. Waterman A.E., Livinstong A., Anim A. The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. *Journal of the Association of Veterinary Anesthetists* 1990; 17:20-3.
799. Waterman AE. Analgesia in dogs and cats. *Advances in Small Animal Practice* 1988; 1:159-81.

-
800. Waterman AE, Kalthum W. Use of opioids in providing postoperative analgesia in the dog: A double-blind trial of pethidine, pentazocine, buprenorphine, and butorfanol. En: Short CE, Poznack A, Eds . Animal Pain. New York: Churchill-Livingstone, 1992: 466.
801. Waterman-Pearson AE. Analgesia. En: Seymour Ch, Gleed R, Eds. Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 1999: 59-71.
802. Weaver BM, Raptopoulos D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. Vet Rec 1990; 126(25):617-20.
803. Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM. Comparision of a visula analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. American Journal of Veterinary Research 1993; 54(June):976-83.
804. Westmoreland CL, Hoke JI, Sebel PS. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its mayor metabolite (GI90291) in pacients undergoing elective inpacient surgery. Anesthesiology 1993; 79:893-903.
805. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. Anesth Analg 1994; 78:23-8.
806. Westmoreland CL, Sebel PS, Hug CC, et al. Pharmacokinetics and histamine release follwing GI87084B, a new ultra-short acting opioid. Anesthesiology 1992; 77:395.
807. White PF. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodyamics. Semin Anesth 1988; 1(suppl):4-20.
808. Whitehair KJ, Watney GCG, Leith DE, Debowes RM. Pulse oximetry in horses. Vet Surg 1990; 19(3):243-8.
809. Whitten CW, Elmore JC, Latson TW. Desflurane: A review. Progress in Anesthesiol 1993; 7(43).
810. Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R. Remifentanil in gynecologic laparoscopy. A comparison of consciousness and circulatory effects of a combination with desflurane and propofol. 1998; 33:552-6.

811. Williams JP, McArthur JD, Walker WE. The cardiovascular effects of propofol in patients with impaired cardiac function (abstract). *Anesth Analg* 1986; 65:116.
812. Williams TJ, Peck MJ. Role of Prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. *Nature* 1977; 270(5637):530-2.
813. Williamson JA, Webb RK, Cockings J, Morgan C. The Australian Incident Monitoring Study. The capnograph: applications and limitations- an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21(5):51-7.
814. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory Mechanism of the Spinal Cord*. New York: Plenum Press, 1991.
815. Wilson DE. Role of prostaglandins in gastroduodenal mucosal protection. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1):65.
816. Winands JE, Townsend GE, Wong P, et al. Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high and very high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1983; 62:661.
817. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14(1):9-17.
818. Wood GN, Molony V, Fleetwood-Walker SM. Effects of local anaesthesia and intravenous naloxone on the changes in behaviour and plasma concentration of cortisol produced by castration and tail docking with tight rubber rings in young lambs. *Research in Veterinary Science* 1991; 51:193-9.
819. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306(5944):686-8.
820. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *British Journal Anaesthesia* 1989; 63:139-46.
821. Woolf CJ. Somatic pain-pathogenesis and prevention. *British Journal Anaesthesia* 1995; 75:169-76.
822. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia - Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia* 1993; 77:363-79.
823. Woolf TF, Radulovic LL. Oxycams: metabolic disposition in man and animals. *Drug Metab Rev* 1989; 21:255-76.

-
824. Wooten TL, Lowrie CT. Comparison of cerebrospinal fluid pressure in propofol and thiopental-anesthetized eucapnic dogs. *Vet Surg* 1993; 22(2):148-50.
825. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(7):2692-6.
826. Yaksh TL. The postinjury state. *Curr Opin Neurol Neurosur* 1993; 6:250-6.
827. Yasuda N, Lockhart S, Eger EI II et al. Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74:489-98.
828. Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989; 69(3):370-3.
829. Yelderman M, Ream AK. Indirect measurement of mean blood pressure in the anesthetized patient. *Anesthesiology* 1979; 50(3):253-6.
830. Yong PG, Geddes LA. The effect of cuff pressure deflation rate on accuracy in indirect measurement of blood pressure with the auscultatory method. *Clin Monit* 1987; 3(3):155-9.
831. Young LE, Brearly JC, Richards DLS, Bartram DH, Jones RS. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *J Small Anim Pract* 1990; 31:554-9.
832. Zahed B, Sadove MS, Hatano S, Wu HH. Comparison of automated Doppler ultrasound and Korotkoff measurements of blood pressure of children. *Anesth Analg* 1971; 50(5):699-704.
833. Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am J Vet Res* 1993; 54(5):775-60.