

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Agrarias

Programa de Posgrado en Ciencias Veterinaria
Maestría en Ciencias Veterinarias- Línea de Anestesiología veterinaria

**Determinación de los efectos hemodinámicos y cardio - respiratorios de la
infusión de fentanilo, ketamina y lidocaína en caninos ASA I.**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de
Magister en Ciencias Veterinarias

Por

Luis Adolfo Vergara Saldarriaga M.V.

Directora

Sandra Patricia Acevedo Toro M.V. Esp. MSc

Comité tutorial

Verónica Escobar M.V.Z. Esp

Sonia Cecilia Orozco M.V. Esp. MSc

Medellín Mayo de 2016

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que de alguna manera me apoyaron en este trabajo. En especial a mi familia, a todo el personal del hospital veterinario de la Universidad de Antioquia, al grupo Centauro, a mis compañeras de maestría y a mis tutoras Sandra Patricia Acevedo, Verónica Escobar y Sonia Orozco.

Tabla de Contenido

Lista de abreviaturas	4
Resumen	5
Introducción	6
Planteamiento del problema	8
Justificación.....	9
Hipótesis	10
Objetivos.....	11
Capítulo I Marco teórico	12
Capítulo II Materiales y métodos.....	23
Capitulo III Resultados	26
Capitulo IV Discusión general	30
Conclusiones	34
Recomendaciones	34

Lista de tablas

Tabla 1 MANOVA variables cardiovasculares y hemodinámicas	27
Tabla 2. MANOVA variables respiratorias	28
Tabla 3. MANOVA variables estado ácido básico y temperatura	28
Tabla 4. Resultados de media, desviación estándar, coeficiente de variación y ...	29

Lista de gráficos

Gráfico 1. Presión arterial sistólica, media y diastólica en los tiempos 1 y 2.....	31
Gráfico 2. Lac, GC y DO2 en tiempo 1 y 2	31
Gráfico 3. Temperatura y pH en los tiempos 1 y 2	33

Lista de abreviaturas

ASA I (American Society of Anesthesiologists)

FC (frecuencia cardiaca)

FR (frecuencia respiratoria)

PANI (presión arterial no invasiva)

GC (gasto cardiaco)

IC (Índice cardiaco)

SpO2 (saturación parcial de oxígeno)

SaO2 (Saturación arterial de oxígeno)

ALT (alaninoamino transferasa)

Cr (creatinina)

TPT (tiempo parcial activo de tromboplastina)

FiO2 (fracción inspirada de oxígeno)

PO2 (presión parcial de oxígeno)

PCO2 (presión parcial de dióxido de carbono)

HCO3 (bicarbonato)

TCO2 (CO₂ total)

ECG (electrocardiograma)

EtCO2 (dióxido de carbono final tidal)

T° (temperatura)

FLK (Fentanilo, Lidocaína y Ketamina)

CAM (concentración alveolar mínima)

DO2 (Entrega de oxígeno)

Resumen

Objetivo. Determinar los efectos generados a nivel cardio-respiratorio y hemodinámico en pacientes ASA I sometidos a cirugía, con una infusión continua de Fentanilo, Lidocaína y Ketamina (FLK) y utilizando Isoflurano como anestésico general para el mantenimiento.

Diseño de estudio. Estudio experimental prospectivo.

Animales. Se utilizaron 9 hembras caninas, pacientes del Hospital Veterinario de la Universidad de Antioquia, clasificación ASA I, que ingresaron para ovario histerectomía.

Metodología. Las variables evaluadas fueron frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial no invasiva (PANI), gasto cardiaco (GC) índice cardiaco (IC), saturación de oxígeno arterial (SaO₂), CO₂ tidal final (EtCO₂) Temperatura (T°) y además de PaCO₂, PO₂, Bicarbonato, pH, TCO₂ y lactato en sangre. Las mediciones fueron realizadas en dos tiempos diferentes: anestesia con isoflurano tiempo uno (T1), Isoflurano más FLK (0,08, 30 y 15 µg/kg/min) tiempo dos (T2), donde se estableció la influencia de los medicamentos en la función cardio-respiratoria, hemodinámica y el estado ácido básico.

Resultados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables del estado ácido básico y temperatura ($p < 0.05$), mientras que en las variables cardio respiratorias y hemodinámicas no hubo diferencia entre los tiempos uno y dos ($p > 0.05$).

Conclusiones y relevancia clínica. La infusión FLK a dosis de 0,08, 30 y 15 µg/kg /min en pacientes anestesiados con isoflurano, sí generó cambios significativos en el pH sanguíneo y la temperatura corporal ($p < 0.05$). Con el fin de poder asegurar una estabilidad con esta infusión se recomienda mantener controladas la temperatura y la ventilación por medio del soporte convencional a fin de evitar los cambios del pH y la temperatura observados. Respecto a las variables cardiovasculares y hemodinámicas no hubo diferencia significativa ($p > 0.05$) aunque se pudo observar cambios con una tendencia a mejorar la perfusión tisular y la estabilidad hemodinámica.

Abstract

Objective. To evaluate the cardio respiratory and hemodynamic effects produced by the continuous infusion of fentanyl, lidocaine and ketamine (FLK), and the use of isoflurane as a general anesthetizer in ASA I patients undergoing surgery.

Study design. Prospective experimental study

Animals. Nine female dogs, patients of the veterinarian hospital of Universidad de Antioquia were used in the study. The ASA I patients were admitted at the hospital for ovarohysterectomy procedure.

Methods. The variables evaluated in the study were heart rate (HR), respiratory rate (RR), non-invasive arterial pressure (CNAP), energy expenditure, cardiac index (CI), arterial oxygen saturation (SaO₂), end tidal CO₂ (EtCO₂), temperature (T°). PaCO₂, PO₂, bicarbonate, PH, TCO₂ and presence of lactate in the blood were also evaluated. In order to assess the influence of the medications in the cardiorespiratory function, hemodynamic function and acid baseline, measurements were taken at two different time points: time point one (T1) corresponded to anesthesia with isoflurane and time point two (T2), corresponds to anesthesia with isoflurane and FLK (0,08, 30 y 15 µg/kg/min).

Results. There is a statistically significant difference between the effects of medications on temperature and acid baseline at T1 and T2 (p<0.05). In contrast, there is no statistically significant difference between the effects of medications on the cardiorespiratory and hemodynamic variables at T1 and T2 (p>0.05).

Conclusion and clinical relevance. The use of FLK at dose of 0,08, 30 and 15 µg/kg /min in patients anesthetized with isoflurane generated statistically significant changes in the blood PH and body temperature (p<0.05). In order to ensure the patient to remain stable with this mixture, it is recommendable to maintain the temperature and ventilation controlled through the conventional support in order to avoid the observed changes in pH and temperature. Regarding the CV and hemodynamic variables, there were no statistically significant difference changes (p>0.05) at the different time points although it was possible to observe a tendency to improve the tissue perfusion and hemodynamic stability.

Introducción

La infusión intravenosa continua o constant-rate infusion (CRI) es una técnica farmacológica que involucra la administración de un fármaco en flujo constante hacia el espacio intravascular durante un período generalmente largo (Sano, 2006). Se administra mediante un gotero o bomba de infusión y la dosis es usualmente expresada en términos de masa y tiempo (mg/min o gr/hr) o masa por unidad de peso corporal por unidad de tiempo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$). Su principal objetivo es mantener una concentración plasmática estable del fármaco de manera prolongada (Muir & Sams, 2002). Entre los fármacos más utilizados están los opioides, los antagonistas de receptores NMDA y los anestésicos locales, entre otros. Se sabe que con la implementación de estas infusiones existe un alto efecto ahorrador de los anestésicos (Aguado, 2011).

Según estudios realizados en perros anestesiados con Isoflurano y con la aplicación de Lidocaína en infusión continua, los cambios cardiovasculares y hemodinámicos son mínimos (Moraes, Dyson, O'grady, Mcdonell, & Holmberg, 1998). La infusión continua de Lidocaína en perros ha sido usada para reducir la CAM de los anestésicos inhalados con mínimos efectos adversos. En un estudio realizado se encontró que a dosis de $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ tiene un efecto de reducción 18.7% en los requerimientos de Isoflurano y a una dosis $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ la reducción es del 43,3% sin presentar efectos adversos cardiovasculares. Con el Sevoflurano®, a una dosis de $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ahorra un 15 % y a $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ un 37% (Valverde, Doherty, Hernandez, & Davies, 2004). De igual manera se ha utilizado la Ketamina para reducir la CAM, mejorando la hemodinamia y la entrega de oxígeno en comparación con los pacientes que se anestesian únicamente con Isoflurano. (Mannarino, Luna, Monteiro, Beier, & Castro, 2012). En un estudio realizado por Solano en el 2006 se encontró que a una concentración plasmática de 0,5, 1 y $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ la Ketamina tuvo un efecto ahorrador de Isoflurano superior al 84% sin efectos adversos (Solano, Pypendop, Boscan, & Ilkiw, 2006). En otro estudio se reportó algunos efectos adversos como desorientación, sialorrea, hiperactividad, respiración apneústica. (Bergadano & al, 2009). Se han realizado estudios también con el fin de evaluar el efecto ahorrador del Fentanilo sobre el Isoflurano y se encontró que a una dosis de $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se logra un 35 % de reducción de la CAM (de Amorim Cerejo, de Mattos Junior, Toshiko Nishimura, Quarterone, & Guimarães Franco, 2013).

Hasta el momento la cantidad de experimentos reportados con la combinación Fentanilo, Ketamina y Lidocaína en la literatura científica han sido pocos y con un análisis de los tres medicamentos mostrando su acción cardio-respiratorio y hemodinámica no se conocen. Existen datos de un estudio realizado en el año 2011 por Aguado en asocio con otros investigadores, donde se realiza una comparación del

efecto ahorrador de dicha combinación frente a la combinación de Morfina, Lidocaína y Ketamina y frente al Isoflurano. Se encontró que la mezcla del FLK genera un efecto ahorrador de Isoflurano de un 97% (Aguado, 2011).

En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 200 pacientes que habían sido anestesiados con algún tipo de infusión, se encontró que el Fentanilo es uno de los medicamentos más utilizados solo y en combinación con otros. Cuando se combinaba con Ketamina y Lidocaína dio una mayor estabilidad cardiovascular a diferencia de otras combinaciones, aunque en diferentes esquemas de dosificación se identificó que cuando se usaba el FLK a dosis de 0,08, 50 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente podría haber generado hipertensión; a dosis de 0,08, 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión, hipertensión, taquicardia sinusal y taquicardia ventricular; a dosis de 0,08, 50 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión y bradicardia sinusal; a dosis de 0,12, 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, taquipnea, apnea y un bloqueo de rama y a dosis de 0,16, 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia y apnea (de Amorim Cerejo, de Mattos Junior, Toshiko Nishimura, Quarterone, & Guimarães Franco, 2013). Debido a que este es un estudio donde no se tuvieron en cuenta todas las variables relacionadas como el tipo de intervención quirúrgica, la duración del procedimiento, patologías previas o concomitantes, edad, sexo, entre otras, queda por aclarar con mayor precisión la influencia del uso de esta infusión bajo un marco experimental y un mayor control sobre las variables. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos cardio-respiratorios y hemodinámicos asociados a la implementación de una infusión continua de Ketamina, Lidocaína y Fentanilo a dosis de 0,08, 15 y 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, en pacientes caninos de riesgo ASA I anestesiados con Isoflurano, luego de ser inducidos con Propofol a 3mg/kg y Fentanilo a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ambos por vía intravenosa y posteriormente sometidos a ovario histerectomía en el Hospital Veterinario de la Universidad de Antioquia.

Planteamiento del problema

En Colombia durante la última década se ha observado un avance significativo en el área de la anestesiología veterinaria. Este suceso ha sido el motivo para que los profesionales dedicados al área se preparen para adquirir habilidades y conocimientos que aportan en la generación de – nuevos conceptos e implementación de nuevas técnicas ya desarrolladas en el campo de la medicina humana. Una de estas ramas que está en crecimiento es la utilización de analgésicos en infusión de manera individual o

combinada, ofreciendo variadas opciones a la hora de establecer un régimen anestésico.

En veterinaria el uso de fármacos analgésicos en infusión ha incrementado su popularidad para un rango de procedimientos (Dyson, 2008) y se ha convertido en una valiosa herramienta para el tratamiento del dolor pre quirúrgico, intra quirúrgico y pos quirúrgico y la prevención de los efectos colaterales asociados a los anestésicos inhalados. Se conoce que los anestésicos inhalados se han utilizado ampliamente en el campo de la medicina veterinaria. Sus principales ventajas incluyen un rápido control de la profundidad anestésica, un perfil farmacocinético favorable y una rápida inducción y recuperación (Steffey E. P., 1977). Sin embargo una de las principales preocupaciones está relacionada con la depresión cardio-respiratoria asociada con la administración de altas de dosis de agentes anestésicos como el Isoflurano y más en pacientes con enfermedades sistémicas. Consecuentemente los fármacos como el Fentanilo, la Lidocaína, la Ketamina han sido usados con el objetivo de reducir los requerimientos de anestésicos inhalados, resultando en una depresión cardiovascular menor (Gutierrez-Blanco, 2013) (Aguado, 2011).

Pese al arsenal farmacológico disponible, no tenemos un medicamento que administrado de forma única o combinada resulte ideal. Lo ideal sería que dicho fármaco careciera de efectos adversos, tuviese una rápida acción y una vida media corta, además de tener un antídoto específico. Debido a esto es necesario conocer todos los efectos generados por estas combinaciones de analgésicos, ya que existen interacciones sinérgicas que pueden afectar la estabilidad del paciente a nivel cardio-respiratorio, hemodinámico, ácido básico y metabólico. Por esta razón se pretendió identificar la ocurrencia de los efectos de la administración de la infusión FLK a dosis de 0,08, 15 y 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ y a partir de estos, establecer los posibles riesgos anestésicos asociados a la misma.

Justificación

El objetivo de este estudio fue identificar los efectos generados a nivel cardiovascular, respiratorio y hemodinámico luego de la aplicación de Ketamina, Lidocaína y Fentanilo (FLK) en infusión continua en pacientes caninos sometidos a ovario histerectomía. Se realizó un monitoreo cardiovascular por medio presión arterial con oscilometría, gasto

cardiaco por medio de ecocardiografía con un ecógrafo Esaote Mylab 30®; se hizo medición en diferentes tiempos de gases arteriales y lactato por medio del equipo de gasometría I´STAT 300®, se midieron los niveles de dióxido de carbono tidal final (EtCO₂) con el equipo de capnometría, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y pulsoximetría por medio de un monitor multiparámetros Mindray®.

Con los resultados obtenidos en el estudio se determinará claramente que implicaciones clínicas puede llegar a tener el uso de la infusión con FLK y de esta manera saber qué medidas preventivas se deben tomar en el momento pre quirúrgico, intra quirúrgico y pos quirúrgico, estableciendo los posibles riesgos anestésicos asociados a la misma.

Se tiene claro que en el momento no se conocen estudios sobre este tipo de terapias analgésicas en infusión con ketamina, lidocaína y fentanilo en pacientes caninos que evalúen los efectos cardio respiratorios y hemodinámicos de forma simultánea. Por lo tanto, se pretendió ejecutar el estudio con el fin de aclarar dudas e interrogantes respecto a dichos efectos y poder tener una base científica que sirva de precedente para continuar con el desarrollo de nuevas técnicas y la estandarización de nuevos protocolos.

Hipótesis

Hipótesis nula: Con la utilización de la infusión de Fentanilo, Ketamina y Lidocaina no se presentan cambios a nivel cardio-respiratorio y en la hemodinamia tisular.

Hipótesis alternativa: Con la utilización de la infusión de Fentanilo, Ketamina y Lidocaina se presentan cambios a nivel cardio-respiratorio y en la hemodinamia tisular.

Objetivos

Evaluar los efectos cardio-respiratorios y hemodinámicos asociados a la implementación de una infusión continua de Ketamina, Lidocaína y Fentanilo en pacientes caninos ASA I, anestesiados con Isoflurano y sometidos a ovario histerectomía electiva en el Hospital Veterinario de la Universidad de Antioquia.

Específicos

- Medir las variables frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial no invasiva y dióxido de carbono (CO_2) tidal final por medio de un equipo multiparámetros para determinar los efectos cardio-respiratorios generados por la infusión de Fentanilo, Ketamina y Lidocaína.
- Medir la variable gasto cardiaco por ecocardiografía para determinar los efectos hemodinámicos generados por la infusión de Fentanilo, Ketamina y Lidocaína.
- Medir las variables pH, presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), presión parcial de oxígeno (PO_2), bicarbonato (HCO_3), exceso de bases (BEect), saturación de oxígeno (SaO_2), lactato y tensión de CO_2 (TCO_2) a nivel venoso y arterial por medio de un equipo analizador de gases para determinar los efectos hemodinámicos generados por la infusión de Fentanilo, Ketamina y Lidocaína.

Capítulo I Marco teórico

La analgesia multimodal es un concepto que se ha ido implementando en el campo de la Medicina Veterinaria y se ha difundido su uso para un amplio rango de procedimientos (Gutierrez-Blanco, 2013). Como ventajas frente a la analgesia monomodal están: proveer un control del dolor mediante varios mecanismos farmacológicos, reducir los efectos adversos de cada fármaco y disminuir los requerimientos de los anestésicos inhalados (Lemmens, 1995). Los anestésicos inhalados son el método preferido para el mantenimiento de la anestesia general porque son fáciles de administrar y tanto la profundidad como la recuperación se alcanzan rápidamente. Aunque se genera un estado de inconsciencia y no hay recuerdos o respuesta a estímulos de dolor, la profundidad de la anestesia puede no bloquear muchas de las respuestas reflejas que ocurren durante la intervención quirúrgica. El intento de bloquear estas respuestas reflejas requerirá el incremento en la concentración de anestésicos inhalados que inducirá una depresión cardio respiratoria severa, debido a que este tipo de efectos son dosis dependiente. El estímulo nocivo inducido por la intervención quirúrgica varía en grado y carácter y permanece durante el procedimiento y luego de este. Los agentes anestésicos generales por definición suprimen la percepción sensorial del estímulo doloroso pero pueden no llegar a suprimir otros reflejos somáticos y autonómicos. Esas respuestas reflejas pueden ser modificadas con técnicas de anestesia balanceada que beneficiarían el estado del paciente (Jan, 1999). La respuesta motora es el índice de potencia de los anestésicos inhalados y es generalmente suprimida en un plano anestésico. A pesar de que el paciente se encuentre en dicho plano anestésico, puede ocurrir el aumento de la frecuencia y el volumen respiratorio, apneas y laringoespasma como respuesta al estímulo doloroso, aunque no exista una respuesta somática. Las respuestas más encontradas son de tipo hemodinámico caracterizadas por taquicardia e hipertensión durante el estímulo doloroso y la bradicardia e hipotensión en ausencia de este (Tranquilli, Thurmon, & Grimm, 2007)

Tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedad sistémica severa los anestésicos inhalados son altamente depresores, incrementando así la morbilidad y la mortalidad. En situaciones donde los pacientes están clasificados en un riesgo anestésico alto, el uso de técnicas de anestesia balanceada usando bajas concentraciones de anestésicos inhalados junto a otros medicamentos que modulan la respuesta refleja al estímulo nocivo, puede reducir la morbilidad y mortalidad proveyendo al médico veterinario unas condiciones de trabajo más confortables (Jan, 1999). Además, al proveer una adecuada analgesia antes, durante y después de la

anestesia y de la intervención quirúrgica, se genera un menor nivel de estrés y un mayor bienestar para el paciente (Tranquilli, Thurmon, & Grimm, 2007).

El uso de opioides, alfa 2 agonistas, anestésicos disociativos, benzodiacepinas y de AINES ha sido implementado de forma aislada y combinada para proveer un nivel de analgesia mostrando la reducción de los requerimientos de anestésicos inyectados e inhalados. Una de las potenciales ventajas de la analgesia preventiva y de la infusión multimodal de analgésicos es que tienen la capacidad de reducir la cantidad de anestésicos inhalados requeridos para mantener una anestesia general y de esta manera reducir también los riesgos cardio respiratorios (William & al, 2003).

La infusión intravenosa continua o constant-rate infusion (CRI) es una técnica farmacológica que involucra la administración de un fármaco en flujo constante hacia el espacio intravascular durante un período generalmente largo (Sano, 2006). Se administra mediante un gotero o bomba de infusión y la dosis es usualmente expresada en términos de masa y tiempo (mg/min o g/hr) o masa por unidad de peso corporal por unidad de tiempo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$). Su principal objetivo es mantener una concentración plasmática estable del fármaco de manera prolongada (Muir & Sams, 2002)

Todos los anestésicos generales producen dos criterios de valoración; la hipnosis y la inmovilidad. Dos o más fármacos son combinados para lograr estos objetivos, produciendo interacciones que se clasifican como sinérgicas, donde su combinación excede la potencia de cada fármaco cuando se utiliza de forma individual, aditivas cuando su combinación es equivalente a la sumatoria de estos o infra aditivas cuando hay un efecto antagónico entre los medicamentos (Hendickx & al, 2008) (Wilson, 2008).

Entre los fármacos más utilizados están los opioides, los antagonistas de receptores NMDA y los anestésicos locales, entre otros. Se sabe que con la implementación de estas infusiones existe un alto efecto ahorrador de los anestésicos inhalados proporcionando hasta un valor del ciento por ciento como en el caso de la combinación de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) (Aguado, 2011). Sin embargo, existe el interrogante sobre las consecuencias que pueden tener estas combinaciones al ser aplicadas, considerando que hay reportes de altas variaciones en la dosificación y también los efectos sinérgicos y potenciación entre los fármacos que aún no se

conocen, pudiendo convertirse en un riesgo para la estabilidad del paciente sino se le proporciona una especial atención.

Isoflurano: El Isoflurano es un agente anestésico general inhalatorio que corresponde químicamente a un isómero del Enflurano. Es un éter halogenado, su estructura química es 1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil difluometil éter, no inflamable ni explosivo en las condiciones anestésicas habituales. El CAM del Isoflurano en perros es 1,28% (Paddleford, 2000) Los agentes anestésicos volátiles tienen variados efectos sobre la actividad diafragmática. Mientras el Enflurano deprime su función de manera dosis dependiente, el Halotano e Isoflurano han mostrado un leve efecto sobre este. (Kochi , Ide , Mizuguchi , & Nishino , 1990) (Ide , Kochi, Isono , & Mizuguchi , 253–257) (Nishina , Mikawa , Kodama , Kagawa , & Uesugi , 2003).

El Isoflurano disminuye la presión arterial, el gasto cardiaco-, el volumen sistólico y el trabajo del ventrículo izquierdo de una manera dosis dependiente (Klide , 1976) (Pagel , Kampine , & Schmeling , 1991b) (Pagel , Kampine , & Schmeling , 1991a). Entre los principales cambios encontrados por medio de ecocardiografía con el uso de isoflurano, está la depresión del miocardio, identificada por la reducción del gasto cardiaco (Sousa, y otros, 2008).

Ketamina: La Ketamina es un análogo de la fenciclidina que causa efectos anestésicos, analgésicos, psicomiméticos, neuroprotectores y en humanos efectos amnésicos. La Ketamina previene la exagerada respuesta y actividad de neuronas amplio rango dinámico en el asta dorsal de la médula espinal, a los estímulos nociceptivos transmitido por las neuronas aferentes del dolor (fibras C) actuando como un antagonista no competitivo de los receptores N-methyl-D-aspartato (Plump & D, 2010).

Otro efecto analgésico propuesto incluye el agonismo sobre los receptores opioides y la activación parcial de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del sistema nervioso central. La administración de bajas dosis de Ketamina (<20g/kg/min) en humanos y en perros aumenta la analgesia en el periodo posquirúrgico y llega a tener un papel importante cuando es utilizado en conjunto con anestésicos locales, opioides y anestésicos inhalados. También se ha descrito que la Ketamina puede atenuar y revertir la tolerancia a la morfina en humanos y roedores, llevando esto a un efecto ahorrador de opioides provisionando una mejor analgesia comparada con la administración de estos de forma aislada. (William & al, 2003) Un estudio de las interacciones de la Ketamina y la Lidocaína demostraron un efecto sinérgico para generar hipnosis en ratones (Hendickx & al, 2008) (Wilson, 2008).

De la investigación en animales y seres humanos se ha evidenciado que la acción antagónica sobre los receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA) puede modular la potencia de la respuesta de las fibras amielínicas de las neuronas espinales y supraespinales, llegando a ser comparada con la modulación de los anestésicos volátiles como el Isoflurano (Bergadano & al, 2009). Tiene efectos cardiovasculares caracterizados por taquicardia e hipertensión arterial, por lo que se encuentra contraindicada en pacientes con enfermedades que afecten el lecho vascular coronario y cerebral (García, 2001). La principal ventaja de su utilización como analgésico es que en dosis subanestésicas presenta un potente efecto, sin el riesgo de producir depresión miocárdica ni respiratoria. (Wagner, Walton, Hellyer, Gaynor, & Mama, 2002)

Opioides: Los opioides reducen la transmisión de las señales nociceptivas ocupando los receptores opiáceos y se ha identificado que todos los fármacos de este grupo reducen la concentración alveolar mínima (CAM) en perros (Otero, 2012). La Morfina es el estándar que sirve de comparación para otros opioides. Un simple bolo de 2 mg/kg vía intravenosa reduce la CAM del Isoflurano en monos, perros y cerdos aunque el efecto es de corta duración. Estos resultados son soportados por estudio farmacocinéticos que identificaron como la concentración plasmática de la Morfina declina rápidamente cuando se aplica vía intravenosa o intramuscular, requiriendo una readministración (William & al, 2003) (Plump & D, 2010).

El citrato de Fentanilo (N-phenylethyl-N-[1,2-phenylethyl 4-piperidyl] propanamida) es un sintético liposoluble que tiene una alta afinidad y una acción intrínseca sobre los receptores opiáceos μ . Las características del fármaco incluyen una rápida acción alcanzando un pico analgésico en 5 minutos y una corta duración de aproximadamente 30 minutos, con una potencia analgésica relativa de 75 a 100 veces mayor que la de la Morfina (Jones, 2007). Además, tiene menos efectos adversos como depresión respiratoria y disforia como ocurre con la Morfina en caninos (Becker, Mama, Rao, Palmer, & Erick, 2013). Una sola aplicación de Fentanilo genera analgesia de corta duración durante la anestesia. Para prolongar este efecto analgésico, la aplicación puede repetirse en intervalos o puede ser usada en infusión continua para evitar la depresión respiratoria (Columbano & al, 2012) (Pascoe, 2000) (Ortega, 2011) (Sano, 2006) (Bergadano & al, 2009). La concentración mínima efectiva (MEC) de Fentanilo se describe, en perros conscientes, en alrededor de 2 ng/ml aproximadamente (Arndt, Mikat, & Parasher, 1984). Otros autores señalan que, si bien la óptima concentración plasmática de este fármaco para una analgesia verdaderamente satisfactoria no ha sido

establecida en perros, estudios han demostrado que niveles plasmáticos > 2 ng/ml se alcanzarían con un bolo IV de 10 µg/kg seguido de una CRI de 10 µg/kg/hr (Sano, 2006)

Los principales efectos secundarios del Fentanilo son: depresión del SNC, bradicardia, aunque con poca incidencia sobre el rendimiento cardiaco y la presión arterial con dosis clínicas normales (5-10 µg/kg) (Thurmon , Tranquilli, & Benson, 2003). Además puede producir depresión respiratoria, sobre todo al mezclarlo con otros anestésicos inhalatorios e inyectables (Pascoe, 2000).

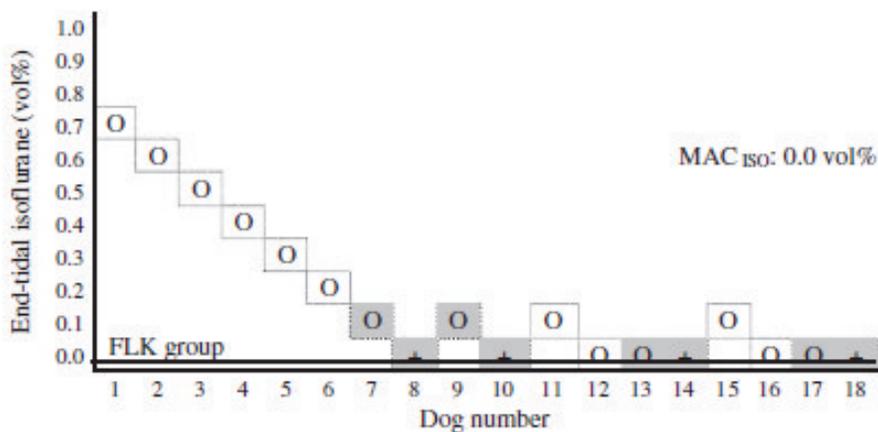
Anestésicos locales: Los anestésicos locales generan un efecto analgésico por medio del bloqueo de los canales de sodio de las fibras nerviosas sensitivas, inhibiendo así la transmisión del impulso nervioso. Este efecto es dosis dependiente y ocurre rápidamente en las fibras delgadas mielinizadas A y las fibras desmielinizadas C que son responsables de transmitir la sensación de dolor. Con la administración de un bolo intravenoso o de una infusión continua intravenosa de Lidocaína pueden generarse efectos antiarrítmicos, analgesia perioperatoria y transoperatoria, incremento de la motilidad intestinal y puede ser utilizado como medicamento antishock. También es conocida por ayudar en la reducción de los requerimientos de anestésicos inyectados o inhalados. Entre los efectos adversos potenciales de la aplicación intravenosa se incluyen desorientación, ansiedad, vocalización, sedación mediana, convulsiones, vómito, defecación, espasmos musculares y raramente depresión respiratoria e hipotensión (William & al, 2003) (Plump & D, 2010).

En varios estudios realizados anteriormente durante la aplicación de Lidocaína en infusión en pacientes conscientes, se observaron efectos adversos como vómito, escalofríos, sedación y ataxia que se revirtieron luego de terminada la administración. Los efectos cardiovasculares identificados han sido poco significativos. Sin embargo, algunos como la depresión miocárdica y la elevación de la presión arterial se presentan en algunos pacientes (MacDougall, 2009).

El uso intravenoso como un coadyuvante de la anestesia general ha sido reportado en humanos, equinos, caninos y felinos. Luego de la aplicación en infusión intravenosa se ha reportado la reducción de la CAM de anestésicos inhalados como el Halotano en ponies, Enflurano e Isoflurano en caninos e Isoflurano en felinos, sin embargo el mecanismo exacto no está claro aún (Ngo, 1997) (Ortega, 2011).

Según estudios realizados en perros anestesiados con Isoflurano y con la aplicación de Lidocaína en infusión continua, los cambios cardiovasculares y hemodinámicos son mínimos (Moraes, Dyson, O'grady, Mcdonell, & Holmberg, 1998).

Hasta el momento la cantidad de experimentos reportados con la combinación Fentanilo, Ketamina y Lidocaína en la literatura científica han sido pocos y con un análisis de los tres medicamentos mostrando su acción cardiovascular, respiratoria y hemodinámica no se conocen. Existen datos de un estudio realizado en el año 2011 por Aguado y compañía, donde se realiza una comparación del efecto ahorrador de dicha combinación frente a la combinación de Morfina, Lidocaína y Ketamina y frente al Isoflurano. Se encontró que la mezcla del FLK genera un efecto ahorrador de isoflurano de un 97%. (Aguado, 2011).



Fuente. Aguado, D. e. (2011). Veterinary journal (London, England : 1997) , 252-260.

De manera individual se han evaluado los efectos que pueden llegar a generarse con la infusión de FLK en pacientes caninos. La infusión continua de Lidocaína en perros ha sido usada para reducir la CAM de los anestésicos inhalados con mínimos efectos adversos. Se han realizado estudios sobre el efecto ahorrador de anestésicos inhalados encontrando que a dosis de 50 µg/kg/min tiene un efecto de reducción del 18.7% en los requerimientos de Isoflurano y a una dosis 200 µg/kg/min la reducción es del 43,3%, sin presentar efectos adversos cardiovasculares. Con el Sevoflurano®, a una dosis de 50

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ahorra un 15 % y a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ un 37% (Valverde, Doherty, Hernandez, & Davies, 2004).

De igual manera se ha utilizado la Ketamina para reducir la CAM, mejorando la hemodinamia y la entrega de oxígeno en comparación con los pacientes que se anestesian únicamente con Isoflurano. (Mannarino, Luna, Monteiro, Beier, & Castro, 2012). En un estudio realizado por Solano en el 2006 se encontró que a una concentración plasmática de 0,5, 1 y 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ la Ketamina tuvo un efecto ahorrador de Isoflurano superior al 84% sin efectos adversos (Solano, Pypendop, Boscan, & Ilkiw, 2006). Aunque en estudios previos han reportado efectos adversos como desorientación, sialorrea, hiperactividad y respiración apneústica (Bergadano & al, 2009). Se han realizado estudios también con el fin de evaluar el efecto ahorrador del Fentanilo sobre el Isoflurano y se encontró que a una dosis de 0,15 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{min}$ se logra un 35% de reducción de la CAM.

En un estudio retrospectivo donde se evaluaron 200 pacientes que habían sido anestesiados con algún tipo de infusión, se encontró que el Fentanilo es uno de los medicamentos más utilizados solo y en combinación con otros. Cuando se combinaba con Ketamina y Lidocaína dio una mayor estabilidad cardiovascular a diferencia de otras combinaciones, aunque en diferentes esquemas de dosificación se identificó que cuando se usaba el FLK a dosis de 0,08, 50 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente podría haber generado hipertensión; a dosis de 0,08, 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión, hipertensión, taquicardia sinusal y taquicardia ventricular; a dosis de 0,08 , 50 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión y bradicardia sinusal; a dosis de 0,12 , 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, taquipnea, apnea y un bloqueo de rama y a dosis de 0,16 , 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ podría haber generado hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia y apnea (de Amorim Cerejo, de Mattos Junior, Toshiko Nishimura, Quarterone, & Guimarães Franco, 2013). Debido a que este es un estudio donde no se tuvieron en cuenta todas las variables relacionadas como el tipo intervención quirúrgica, la duración del procedimiento, patologías previas o concomitantes, edad, sexo, entre otras, queda por aclarar con mayor precisión la influencia del uso de esta infusión bajo un marco experimental, con un supuesto de aleatoriedad y un mayor control sobre las variables.

Referencias

- Gutiérrez, F. R. (2010). Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Med Per*, 286-297.
- Aguado, D. e. (2011). Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 252-260.
- Allen, S. E., & Holm, J. L. (2008). Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 123-132.
- Arndt , J., Mikat, M., & Parasher, C. (1984). Fentanyl's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology*, 355-361.
- Becker, W. M., Mama, K. R., Rao, S., Palmer, R. H., & Erick , E. L. (2013). Prevalence of Dysphoria after Fentanyl in Dogs Undergoing Stifle Surgery. *Veterinary Surgery*, 302-307.
- Bergadano, A., & al, e. (2009). Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *The Veterinary Journal*, 252-260.
- Bernard, J. M., Wouters, P., Doursout, M. F., Florence, B., Chelly, J. E., & Merin , R. (1990). Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 659-662.
- Columbano, N., & al, e. (2012). Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectomy under opioid-based balanced anesthesia. *The Veterinary Journal*, 448-455.
- Congdon, J. M., Marquez, M., Niyom, S., & Boscan, P. (2013). Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 464–471.

- Dantzker, D. R. (1993). Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care. Med.*, S40-S43.
- de Amorim Cerejo, S., de Mattos Junior, E., Toshiko Nishimura, L., Quarterone, C., & Guimarães Franco, L. (2013). Effects of constant rate infusion of anesthetic or analgesic drugs on general anesthesia with isoflurane: A retrospective study in 200 dogs. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, 1807-1822.
- Deryck , Y., Brimiouille , S., & Maggiorini , M. (1996). Systemic vascular effects of isoflurane versus propofol anesthesia in dogs. *Anesth. Analg.*, 958–964.
- Dyson, D. H. (2008). Perioperative pain management in veterinary patients. *The Veterinary Clinics of North America*, 1309-1327.
- Ebner, L. S., & al, e. (2013). Effect of dexmedetomidine, morphinelidocaine- ketamine, and dexmedetomidinemorphine- lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *AJVR*, 963-970.
- Garcia, P. (2001). Terapéutica del Dolor I. Canis et Felis. *Aula Veterinaria*.
- Gutierrez-Blanco, E. V.-M.-C. (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 1-11.
- Haskins, S., Pascoe, P., Ilkiw, J., Fudge , J., Hopper , K., & Aldrich, J. (2005). Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. *Comparative Medicine*, 156-161.
- Hendickx, J. F., & al, e. (2008). Is Synergy the Rule? A Review of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis and Immobility. *Anesthesia and Analgesia*, 494-506.
- Ide , T., Kochi, T., Isono , S., & Mizuguchi , T. (253–257). Diaphragmatic activity during isoflurane anaesthesia in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993.
- Ikeda, T., Kazama, T., Sessler, D. I., Toriyama, S., Niwa, K., Shimada, C., & Sato, S. (2001). Induction of Anesthesia with Ketamine Reduces the Magnitude of Redistribution Hypothermia. *ANESTH ANALG*, 934-938.
- Jan, E. I. (1999). Balanced Anesthetic Techniques in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 27-37.
- Jones, L. &. (2007). *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Iowa: Blackwell.

- Klide , A. M. (1976). Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res* , 127–131.
- Kochi , T., Ide , T., Mizuguchi , T., & Nishino , T. (1990). Different effects of halothane and enflurane on diaphragmatic contractility in vivo. *Anesth Analg*.
- Lemmens, H. (1995). Pharmacokinetic - pharmacodynamic relationship for opioids balanced anaesthesia. *Clinical Pharmacokinetics*, 231-242.
- MacDougall, L. H. (2009). Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 512-522.
- Mannarino, R., Luna, S. P., Monteiro, E. R., Beier, S. L., & Castro, V. B. (2012). Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 160–173.
- Moraes, A. N., Dyson, D. H., O’grady, M. R., Mcdonell, W. N., & Holmberg, D. L. (1998). Plasma Concentrations and Cardiovascular Influence of Lidocaine Infusions During Isoflurane Anesthesia in Healthy Dogs and Dogs With Subaortic Stenosis. *Veterinary Surgery*, 486-497.
- Muir , W., & Sams, R. (2002). *Handbook of Veterinary Pain Management*. St.Louis: Mosby.
- Ngo, L. Y. (1997). Effects of intravenous infusion of lidocaine on its pharmacokinetics in conscious instrumented dogs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 944-952.
- Nishina , K., Mikawa , K., Kodama , S., Kagawa , T., & Uesugi , T. (2003). The effects of enflurane, isoflurane, and intravenous anesthetics on rat diaphragmatic function and fatigability. *Anesth Analg*, 1674–1678.
- Ortega, M. (2011). Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet Journal*, 856-860.
- Otero, P. (2012). *Protocolos anestésicos y manejo del dolor*. Buenos Aires: Inter Medica.
- Paddleford, R. (2000). *Manual de Anestesia en Pequeños Animales*. Inter- Médica.
- Pagel , P. S., Kampine , J. P., & Schmeling , W. T. (1991a). Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*, 900-907.

- Pagel , P. S., Kampine , J. P., & Schmeling , W. T. (1991b). Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology*, 1103-1114.
- Pascoe, P. (2000). Opioid Analgesics. *Veterinary Clinics of North America*, 757-772.
- Plump , D. C., & D, P. (2010). *Manual de Farmacología Veterinaria*. Buenos Aires: Intermedica.
- Sano, T. e. (2006). Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 160-173.
- Solano, A., Pypendop, B., Boscan, P., & Ilkiw, J. (2006). Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*.
- Sousa, M. G., Carareto, R., De-Nardi, A. B., Brito, F. L., Nunes, N., & Camacho, A. A. (2008). Effects of isoflurane on echocardiographic parameters in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 185–190.
- Steffey, E. P. (1977). Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res*, 1833-1849.
- Steffey, E. P., & Howland, D. (1977). Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet*, 1833–1836.
- Thurmon , J., Tranquilli, W., & Benson, G. (2003). *Fundamentos de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales*. Barcelona: Masson.
- Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Iowa. USA: Blackwell publishing.
- Valverde, A., Doherty, T. J., Hernandez, J., & Davies, W. (2004). Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 264–271.
- Wagner , A., Walton, J., Hellyer, P., Gaynor, J., & Mama, K. (2002). Use of low doses of ketamine administered ant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *JAVMA*, 72-75.
- Wei-Hua , C., Madden, C. M., & Shaun , F. (2010). Inhibition of brown adipose tissue thermogenesis by neurons in the ventrolateral medulla and in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 277-290.

West , E., Pettitt, R., Jones, R. S., Cripps , P. J., & Mosing , M. (2013). Acid-base and electrolyte balance following administration of three crystalloid solutions in dogs undergoing elective orthopaedic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 482-493.

William, W., & al, e. (2003). Effects of morphine, lidocaine, ketamine and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *AJVR*.

Wilson, J. e. (2008). Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 289-296.

Zsigmond , E. K., Kelsch , R. C., & Kothary , S. P. (1974). Rise in plasma free norepinephrine during anesthetic induction with ketamine. *Behav. Neuropsychiatry*, 81-84.

Capítulo II Materiales y métodos

Este trabajo contó con el aval del Comité de Ética para la Experimentación Animal de la Universidad de Antioquia, según Acta del 10 de Junio de 2014.

Tipo de estudio: Estudio prospectivo experimental

Muestra. Pacientes del Hospital Veterinario de la Universidad de Antioquia que ingresan para ovariectomía electiva, de especie canina entre 6 meses y 8 años de edad, sexo hembra y con clasificación ASA I.

Lugar de estudio: Hospital Veterinario de la universidad de Antioquia

Criterios de inclusión de los animales a muestrear:

Pacientes en clasificación ASA I.

Pacientes que ingresan para ovariectomía electiva

Pacientes entre 6 meses y 8 años de edad.

Criterios de exclusión:

Pacientes con los resultados de Hemograma, ALT, Creatinina y TPT anormales.

Pacientes que estén en terapia con opioides 12 horas previas al estudio.

Variables que se midieron

Las variables medidas fueron frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación parcial de oxígeno (SpO₂), presión arterial no invasiva (PANI), dióxido de carbono tidal final (EtCO₂), electrocardiograma (ECG) fueron medidas con el equipo multiparametros Mindray MEC2000®; La medición de presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), pH, bicarbonato (HCO₃), Exceso de bases y dióxido de carbono total (TCO₂) fueron realizadas con el analizador de gases I´STAT 300®. El gasto cardiaco se midió con un ecógrafo Esaote Mylab Vet30® y se realizó * ecocardiografía en la región subxifoidea donde se midió el diámetro aórtico (D) y la integral velocidad tiempo (ITV) en un ciclo cardiaco. Se halló el área de sección (AS) por medio de la siguiente formula: $\pi (D/2)^2$ que luego multiplicada por el ITV da como resultado el volumen sistólico, DL x AS=VS. El cual se multiplicó por la frecuencia cardiaca y dio como resultado el gasto cardiaco. Finalmente este resultado se multiplicó por el área en metros cuadrados de cada animal para tener como resultado el índice cardiaco.

Recolección de la información:

- Se realizó una previa evaluación clínica del paciente.
- Se hizo depilación de un miembro anterior para canalizar la vena cefálica.
- Se escogió el calibre del catéter, este variaba con la talla de cada paciente.
- Se desinfectó la zona con alcohol repitiendo el proceso tres veces de tal manera que se evite la inoculación de algún microorganismo en la colocación del catéter.
- Postura de guantes de látex.

- Se canalizó la vena cefálica.
- Se inició fluidoterapia a una rata de 5 ml/Kg/hora con Cloruro de Sodio al 0,9 % vía intravenosa.
- Se preparó el paciente conectando los transductores de presión no invasiva, temperatura, electrocardiograma y pulsoximetría.
- Se indujo con Propofol a una dosis de 3 mg/Kg y Fentanilo 5mcg/Kg vía intravenosa.
- Se realizó intubación oro-traqueal con la ayuda de un laringoscopio y se insufló el neumotapón, procurando que quedara con una presión adecuada.
- Se posicionó el paciente en decúbito dorsal, atando sus extremidades a los ojales de la mesa con cuerda de algodón sin apretar fuertemente.
- Posteriormente se inició la administración de Isoflurano a una fracción inspirada constante de 2,5% hasta llegar a un estadio III y fase 3 del plano anestésico. Donde se mantuvieron durante el procedimiento quirúrgico y se hizo modificación del porcentaje según la respuesta de cada paciente.
- Pasados 30 minutos desde la premedicación se hizo la primera medición de variables, únicamente bajo el efecto del Isoflurano. ++++
- Se inició la infusión de Fentanilo 0,08mcg/kg/min + Lidocaina 30mcg/kg/min + Ketamina 15 mcg/Kg/min en solución salina de 0,9% y se administró con un infusor marca Nipro®.
- 20 minutos después de iniciada la infusión se realiza ovario histerectomía con una duración de 45 minutos.
- Se termina el procedimiento y se hace la última medición de variables.
- Se suspende la infusión de FLK luego de la medición.
- Al final del procedimiento se aplicó tramadol 3 mg/Kg, meloxicam 0,2 mg/kg y ampicilina 10 mg/kg, dipirona 28 mg/Kg vía intravenosa y ranitidina 2 mg/Kg vía subcutánea.

Punto final

- Paro cardio respiratorio que requiera de la aplicación de medicamentos y maniobras de resucitación.
- Reacción alérgica inducida por alguno de los medicamentos utilizados en la anestesia evidenciada por eritema cutáneo generalizado, hipotensión y taquicardia.
- Efectos adversos asociados a los medicamentos como convulsiones, hipertermia y arritmias.
- Hemorragia masiva que implique un riesgo para la vida del paciente.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se aplicó técnica multivariada de la varianza MANOVA con contraste canónico de tipo ortogonal, determinando vía máxima verosimilitud el último valor propio, el cual permitió determinar la dimensionalidad del contraste. Lo anterior se aplicó en los grupos de variables cardiovasculares y hemodinámicas, respiratorias y del estado ácido básico. Se realizó estadística descriptiva y comparación de medias entre los tiempos uno y dos por el método de Tukey con base en un nivel de significancia del 5%. Se utilizó el paquete estadístico SAS UNIVERSITY.

Capitulo III Resultados

Se evaluaron un total de 9 pacientes entre 6 meses y 4 años de edad con un peso promedio de 9,8 Kg. Para evaluar los efectos cardiovasculares, hemodinámicos, respiratorios y acido básicos, se realizaron mediciones para las variables FC, FR, PAS, PAM, PAD, ECG, gasto cardiaco, PO₂, PCO₂, HCO₃, Bec, SaO₂, pH, TCO₂, EtCO₂, T° y lactato en el tiempo uno donde el paciente se encontraba bajo el efecto del isoflurano y tiempo dos bajo el efecto del isoflurano más el FLK a una dosis de 0,08 µg/Kg/min de Fentanilo, 30 µg/Kg/min de Lidocaina y 10 µg/Kg/min de Ketamina.

Los datos fueron analizados por medio de una técnica multivariada MANOVA a través del software autorizado SPSS. Se realizó también análisis descriptivo con el fin de obtener medias aritméticas, desviación típica y coeficiente de variación. Se aceptó un $p < 0,05$ como significancia estadística.

Cardiovasculares y hemodinámicos

Para las variables cardiovasculares y hemodinámicas se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre los tiempos uno y dos al efectuar el análisis de MANOVA. (Véase tabla 1) En el tiempo 1 el valor de FC fue de 106 lpm (± 17), PAS 84 mmHg (± 23), PAD 32 mmHg (± 19), PAM 53 mmHg (± 21), SaO₂ 100 % (± 0), Lactato 1,35 mmol/Lt (± 1), GC 2,4 Lt/min ($\pm 1,4$), IC 5,1 Lt/min/m² ($\pm 1,7$) y DO₂ 540 ml/min (± 306). Y para el tiempo dos el valor de FC 105 lpm (± 22), PAS 108 mmHg (± 30), PAD 44 mmHg (± 22), PAM 58 mmHg (± 29), SaO₂ 99 % (± 1), Lactato 1,14 mmol/Lt ($\pm 0,5$), GC 2,8 Lt/min ($\pm 1,8$), IC 5,8 Lt/min/m² ($\pm 2,3$) y DO₂ 639 ml/min (± 441). La variable electrocardiograma no se analizó debido a que su comportamiento fue constante en todos los paciente en ambos tiempos siendo normal en el tiempo uno y dos.

	Pr > F
Wilks' Lambda	0.3473
Pillai's Trace	0.3473
Hotelling-Lawley Trace	0.3473
Roy's Greatest Root	0.3473

Tabla 1 MANOVA variables cardiovasculares y hemodinámicas

Respiratorios

Las variables respiratorias no presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) al aplicar la técnica multivariada de la varianza MANOVA. (Véase tabla 2) En el tiempo uno se presentó los valores de FR 26 rpm (± 16), ETCO₂ 30 mmHg (± 5), PCO₂ 48,4 mmHg ($\pm 7,9$) y PO₂ 363,2 mmHg ($\pm 36,8$). En el tiempo dos los se obtuvo los valores FR 21 rpm (± 19) ETCO₂ 32 mmHg (± 9), PCO₂ 57,8 mmHg (± 21) y PO₂ 289,4 mmHg (± 116).

	Pr > F
Wilks' Lambda	0.2552
Pillai's Trace	0.2552
Hotelling-Lawley	0.2552
Roy's Greatest Root	0.2552

Tabla 2. MANOVA variables respiratorias

Temperatura y estado ácido básico

El análisis de las variables del estado ácido básico y temperatura, indicó que sí existe diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos uno y dos por medio del método de MANOVA ($p < 0.05$). (Véase tabla 3) Adicionalmente por medio del método de Tukey se identificó que la diferencia de medias fue significativa en las variables temperatura y pH. Siendo este el resultado de las variables para el tiempo uno, $T^{\circ} 37,2^{\circ} \text{C} (\pm 1)$, $\text{pH } 7,2 (\pm 0,04)$, $\text{Bec } -5,5 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,5)$, $\text{HCO}_3 21,4 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,2)$ y $\text{TCO}_2 22,7 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,4)$. Y para el tiempo dos, $T^{\circ} 35,7^{\circ} \text{C} (\pm 1,3)$, $\text{pH } 7,14 (\pm 0,09)$, $\text{Bec } -6,2 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,4)$, $\text{HCO}_3 22 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,4)$ y $\text{TCO}_2 23,8 \text{ mmol/Lt } (\pm 2,6)$. (Véase tabla 4)

	Pr > F
Wilks' Lambda	0.0040
Pillai's Trace	0.0040
Hotelling-Lawley Trace	0.0040
Roy's Greatest Root	0.0040

Tabla 3. MANOVA variables estado ácido básico y temperatura

Variable	T1			T2		
	Media	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Media	Desviación estándar	Coefficiente de variación
FC (Lpm)	106a	±17	16	105a	±22	21
PAS(mmHg)	84a	±23	27	108a	±30	29
PAD(mmHg)	32a	±19	60	44a	±22	50
PAM(mmHg)	53a	±21	40	58a	±29	51
SaO ₂ (%)	100a	±0	0	99a	±1	1.3
LAC(mmol/Lt)	1.35a	±1.0	73.8	1.14a	±0.5	44
GC (Lt/min)	2.4a	±1.4	58.8	2.8a	±1.8	68.3
IC(Lt/min/m ²)	5.1a	±1.7	33.6	5.8a	±2.3	42.4
DO ₂ (ml/min)	540a	±306	56.7	639a	±441	72.8
FR (rpm)	26a	±16	63	21a	±19	100
ETCO ₂ (mmHg)	30a	±5	16	32a	±9	29
PCO ₂ (mmHg)	48.4a	±7.9	16.4	57,8a	±21	34
PO ₂ (mmHg)	363.2a	±36.8	10.1	289,4a	±116	39
T (°C)	37.2a	±1	2.8	35.7b	±1.3	3.6
PH	7.22a	±0.04	0.6	7.14b	±0.09	1.3
Bec (mmol/Lt)	-5.52a	±2.5	-45	-6.2a	±2.4	-35.1
HCO ₃ (mmol/Lt)	21.4a	±2.2	10.5	22a	±2.4	11.4
TCO ₂ (mmol/Lt)	22.7a	±2.4	10.9	23.8a	±2.6	11.3

Tabla 4. Resultados de media, desviación estándar, coeficiente de variación y prueba de Tukey en los tiempo 1 y 2 para las variables cardiovasculares, hemodinámicas, respiratorias, temperatura y ácido básicas. Letras diferentes indican diferencia estadística

Capitulo IV Discusión general

Este estudio describe los efectos cardiovasculares, hemodinámicos, respiratorios, en la temperatura corporal y el estado ácido básico en pacientes caninos ASA I, sometidos a ovario_histerectomía y anestesiados con Isoflurano, luego de iniciada la infusión vía intravenosa de Fentanilo 0,08 $\mu\text{cg/Kg/min}$, Lidocaina 30 $\mu\text{cg/Kg/min}$ y ketamina 15 $\mu\text{cg/Kg/min}$.

Nuestros resultados indican que la infusión de FLK no tiene influencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) sobre las variables cardiovasculares, hemodinámicas ni respiratorias. Pero si tiene una influencia significativa ($p<0.05$) sobre el estado ácido básico y la temperatura. A pesar de estos hallazgos se encontró que de alguna manera existen unos cambios y tendencias que pueden estar indicando que si existe un grado de influencia.

Como primer grupo de variables se evaluaron las cardiovasculares y hemodinámicas. En estas no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo uno y el tiempo dos ($p>0.05$). Sin embargo cuando se realizó la evaluación de cada variable se identificó que hay cambios en la función cardiovascular y hemodinámica donde se aprecia que hay un incremento de la presión arterial sistólica, media y diastólica en el tiempo 2 respecto al tiempo 1 (Véase gráfico 1). También hay un incremento en el gasto cardiaco y en el DO_2 mejorando la contractilidad cardiaca y la disponibilidad de oxígeno respectivamente; resultado que coincide con lo descrito en trabajos anteriores donde se ha utilizado el FLK como coadyuvante en la anestesia general pero sin lograr especificar una dosificación exacta (de Amorim Cerejo, de Mattos Junior, Toshiko Nishimura, Quarterone, & Guimarães Franco, 2013)- (Véase gráfico 2). No se encontró en ninguno de los pacientes taquicardia o hipertensión asociados a la aplicación de la ketamina como lo reporta algunos autores (Garcia, 2001). Esta diferencia puede estar dada por el efecto del fentanilo que puede llegar a presentar bradicardia y de la Lidocaina por sus propiedades antiarrítmicas, (William & al, 2003) (Thurmon , Tranquilli, & Benson, 2003) alcanzando un punto de equilibrio que permite darle a la infusión en la dosis estudiada ventajas sobre el uso individual de cada uno de los fármacos.

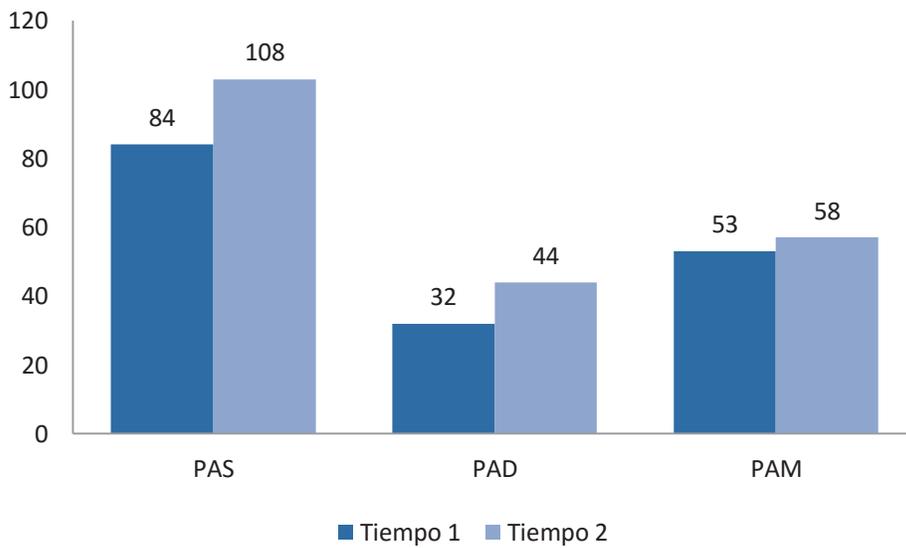


Gráfico 1. Presión arterial sistólica, media y diastólica en los tiempos 1 y 2

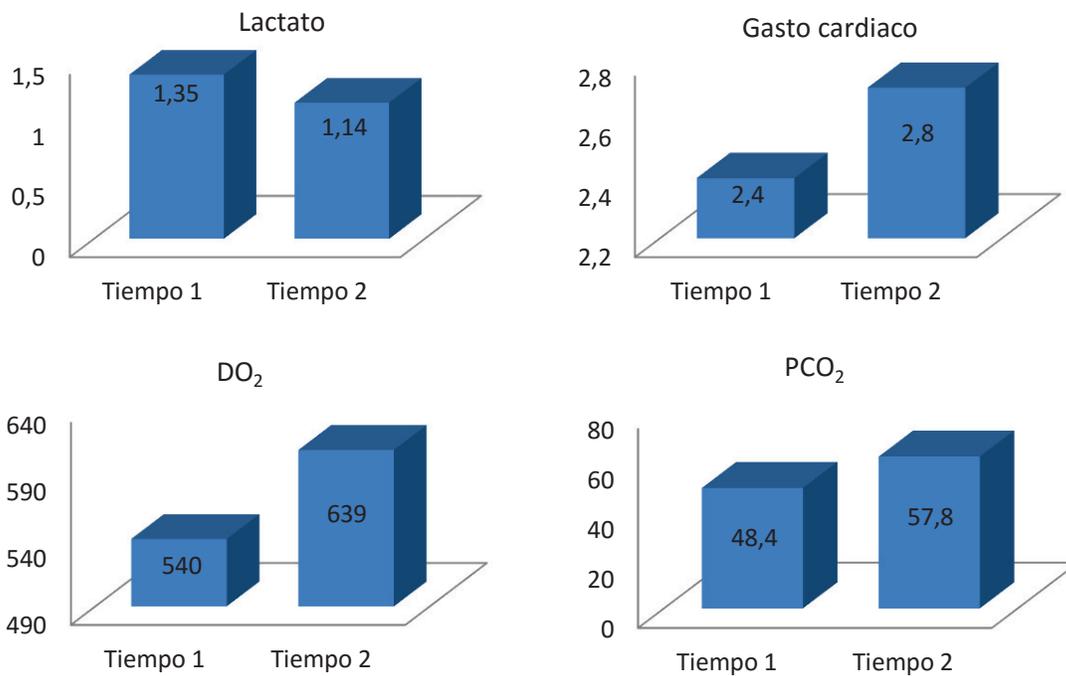


Gráfico 2. Lac, GC y DO2 en tiempo 1 y 2

El lactato tuvo una reducción de los niveles en el tiempo 2 respecto al tiempo 1 (Véase gráfico 2). Como buen indicador de perfusión tisular sus valores están relacionados con otras variables hemodinámicas como el gasto cardiaco, la presión arterial y la DO_2 (Allen & Holm, 2008) Es importante resaltar que las principales complicaciones durante el acto anestésico se relacionan a una deficiente perfusión de los órganos, principalmente a nivel de cerebro, corazón y riñones. Esto puede poner en riesgo la vida de los pacientes y puede generar consecuencias a largo plazo de tipo irreversible y más cuando llegan en estado crítico y previamente vienen con un déficit en su perfusión por cuadros sépticos y está comprometida su vida (Dantzker, 1993). Los hallazgos de este estudio sugieren que la aplicación del FLK en las dosis especificadas mantiene los rangos aceptables de las variables cardiovasculares y hemodinámicas.

Para las variables respiratorias tampoco hubo diferencias estadísticas entre los tiempos 1 y 2. Sin embargo se observa que en el tiempo 2 hay un incremento de la PCO_2 respecto al tiempo 1 (Véase gráfico 2). La hipercarbia pueden estar relacionados con una deficiente ventilación, donde el intercambio de dióxido de carbono a nivel alveolar es menor y tiende a acumularse a nivel sanguíneo (Gutiérrez, 2010). Los pacientes de este estudio fueron ventilados de manera espontánea con el fin de valorar los efectos generados por la infusión y no se ventilaron de manera controlada o asistida. Se conoce que el isoflurano genera depresión respiratoria al igual que fentanilo tiene como efecto secundario la depresión respiratoria y tórax leñoso cuando se utiliza en bolos o en infusión (Steffey & Howland, 1977) (Becker, Mama, Rao, Palmer, & Erick , 2013). Aunque la frecuencia respiratoria se mantuvo en rangos normales en ambos tiempos, es probable que la presión inspiratoria pico se reduzca debido a que la musculatura diafragmática, intercostal y pectoral disminuye su trabajo.

Se encontró que hubo un cambio significativo en el pH sanguíneo entre el tiempo 1 y 2 ($p < 0.05$), con un valor de 7,22 a 7,14 respectivamente. Considerando que el rango ideal en caninos está entre 7,36 y 7,4 (Haskins, y otros, 2005). Los pacientes se encontraban en un estado de acidemia desde que se inició la anestesia con el isoflurano y se incrementó con la infusión de FLK (Véase gráfico 3). Estudios similares han descrito el aumento del PCO_2 como la principal causa de acidosis respiratoria (Congdon, Marquez, Niyom, & Boscan, 2013) Y como los valores de PCO_2 hallados en el tiempo 2 superaron el límite superior de 43,5 mmHg (Haskins, y otros, 2005), los pacientes se encontraban en un estado de hipercarbia. Los fármacos utilizados en la infusión no han tenido hasta el momento reportes en la literatura de que puedan alterar el estado ácido –básico. Existen reportes de acidosis dilucional por fluidoterapia a volúmenes mayores de

10ml/Kg/h (West , Pettitt, Jones, Cripps , & Mosing , 2013) por lo tanto se descarta que su origen sean los fluidos administrados.

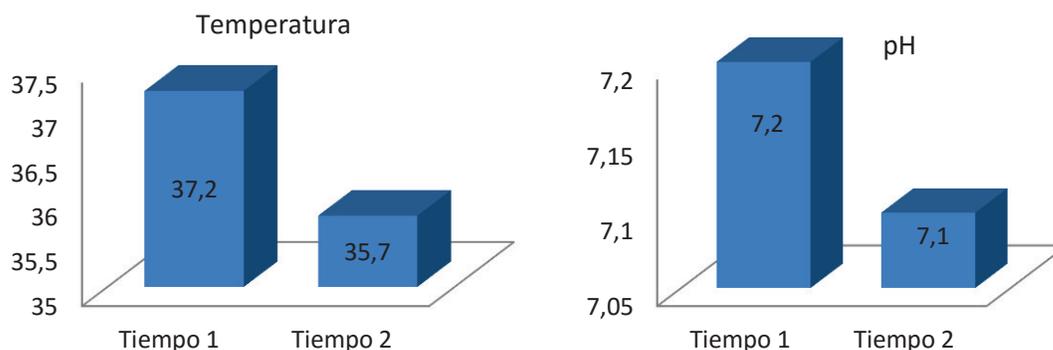


Gráfico 3. Temperatura y pH en los tiempos 1 y 2

La temperatura presentó diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos 1 y 2 ($p < 0.05$), con valores de 37,2 y 35,7 °C respectivamente (Véase gráfico 3). La principal causa del descenso de temperatura transquirúrgico son los anestésicos generales en especial los halogenados como el isoflurano, que producen vasodilatación e inhibición del centro termorregulador. Y como consecuencia de esto se genera un fenómeno de redistribución de la temperatura corporal que se da en la primera hora (Bernard, y otros, 1990). La Ketamina es una excepción debido a que no produce vasodilatación porque promueve la liberación de catecolaminas por estimulación del sistema simpático (Ikeda, y otros, 2001) (Zsigmond , Kelsch , & Kothary , 1974). También se ha encontrado que el Fentanilo participa en el aumento de la temperatura por estímulo de tejido adiposo marrón, generando calor que aumenta la temperatura corporal (Wei-Hua , Madden, & Shaun , 2010). En nuestro estudio no se observó la relación entre la administración de FLK con algún incremento de la temperatura que confirme estos hallazgos. En este estudio los pacientes no tuvieron control de temperatura por medios externos y el lugar donde se realizó la intervención manejaba temperaturas ambientales de 22-23°C y además los pacientes tuvieron exposición de vísceras por la intervención quirúrgica, factores que se pudieron sumar para generar la hipotermia.

Conclusiones

La infusión FLK a dosis de 0,08, 30 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en pacientes anestesiados con isoflurano sí generó cambios significativos en el pH sanguíneo y la temperatura corporal. Por lo tanto, al controlar estas variables, ayudaría a mantener a los pacientes en un estado ácido básico y una temperatura normales. Hubo cambios en las variables de gasto cardiaco, presión arterial, lactato, DO_2 y PCO_2 , que aunque no tuvieron significancia estadística, sí cumplieron con una importancia fisiológica para los pacientes. Los cambios que se observaron a nivel de temperatura, respiración y estado ácido básico, se atribuyen a los mecanismos que se desencadenan en todo tipo de acto anestésico. Se recomienda utilizar en pacientes ASA I en procedimientos donde se realice abordaje abdominal.

Recomendaciones

Con el fin de poder asegurar una estabilidad con esta infusión es necesario mantener controladas la temperatura y la ventilación por medio del soporte convencional y así evitar los cambios del pH y la temperatura observados en el presente estudio.

Para poder aclarar los cambios a nivel cardiovascular, hemodinámicos y respiratorios es necesario realizar estudios con un número mayor de individuos.

Se recomiendan otros estudios donde haya una variación en las dosis de los fármacos y en procedimientos quirúrgicos diferentes.

Anexos

NOMBRE	DEFINICIÓN	METODO DE REGISTO	CODIGO	NATURALEZA	TIPO
Frecuencia cardiaca	Cantidad de complejos por minuto	Cardioscopio	FC	Cuantitativa	Continua
Frecuencia respiratoria	Cantidad de ventilaciones por minuto	Capnómetro	FR	Cuantitativa	Continua
Temperatura	Temperatura a nivel esofágico en grados centígrados	Termistor	°C	Cuantitativa	Intervalo
Presión de oxígeno en sangre arterial	Mide la presión parcial de oxígeno en sangre	Gasometría	PaO ₂	Cuantitativa	Continua
Presión parcial del dióxido de carbono en la sangre arterial	presión parcial del dióxido de carbono en la sangre arterial mmHg	Gasometría	PCO ₂	Cuantitativa	Continua

Oximetría de pulso	Medición de la saturación de oxígeno en la hemoglobina %	Pulsoxímetro	SpO ₂	Cuantitativa	Continua
Lactato	Medición de la concentración de lactato en sangre mmol/L	Gasometría	Lactato	Cuantitativa	Continua
Gasto Cardíaco	Cantidad de sangre impulsada por cada uno de los ventrículos del corazón por minuto.	Ecógrafo	GC	Cuantitativa	Continua
Índice cardíaco	Cantidad de sangre impulsada por cada uno de los ventrículos del corazón por minuto por metro cuadrado	Ecógrafo	IC	Cuantitativa	Continua
pH	Medida de acidez o alcalinidad en la sangre	Gasometría	pH	Cuantitativa	Continua

Bicarbonato	Concentración de bicarbonato plasmático mmol/L	Gasometría	HCO_3^-	Cuantitativa	Continua
Presión arterial no invasiva	Medición de presión arterial no invasiva mmHg PAS,PAM,PAD	Oscilometría	PANI	Cuantitativa	Continua
Electrocardiograma	Medición de la actividad eléctrica cardiaca.	Cardioscopio	ECG	Cualitativa	Nominal
CO ₂ final tidal	Concentración de dióxido de carbono al final de la expiración.	Capnometría	EtCO ₂	Cuantitativa	Continua
Exceso de bases	Cantidad de ácido necesario para llevar el pH a 7,4	Gasometría	BE _{ect}	Cuantitativa	Continua
CO ₂ total	CO ₂ total disuelto en sangre	Gasometría	TCO ₂	Cuantitativa	Continua