



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

EFFECTO DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE METADONA EN LOS
REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS Y ANESTÉSICOS INTRAOPERATORIOS EN
PERROS

EFFECT OF A CONTINUOUS INFUSION OF METHADONE ON THE ANALGESIC
AND ANAESTHETIC INTRAOPERATIVE REQUIREMENTS IN DOGS

Autor/es

Sandra Esteban Villalba

Director/es

Cristina Bonastre Ráfales

Amaya de Torre Martínez

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

ÍNDICE	2
RESUMEN/ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OPIOIDES	5
METADONA	7
INFUSIONES CONTINUAS	8
INDICACIONES DE LAS INFUSIONES CONTINUAS	10
FÁRMACOS UTILIZADOS HABITUALMENTE EN INFUSIÓN CONTINUA Y COMBINACIONES FRECUENTES	10
VENTAJAS DEL USO DE INFUSIONES CONTINUAS	11
COMPLICACIONES DEL USO DE INFUSIONES CONTINUAS	12
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
POBLACIÓN	14
PROTOCOLO ANESTÉSICO Y RECOGIDA DE DATOS	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	21
VALORACIÓN PERSONAL	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	28

RESUMEN/ABSTRACT

Las infusiones continuas o infusiones a ritmo constante (CRI) se usan con frecuencia durante procedimientos quirúrgicos para disminuir los requerimientos anestésicos de agentes inhalatorios y para proveer analgesia mediante la administración de fármacos analgésicos, siendo una buena alternativa a la utilización de bolos intermitentes de dichos fármacos.

Los objetivos de este estudio fueron valorar el efecto de un CRI de metadona en la reducción de las necesidades de isoflurano, valorar las necesidades intraoperatorias de analgesia de rescate, así como registrar las posibles complicaciones observadas.

Se incluyeron 12 perras que iban a ser sometidas a ovariectomías electivas, que fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos: A (control) y B (CRI de metadona). Tras una premedicación con dexmedetomidina y metadona se llevó a cabo la inducción con propofol a dosis-efecto, se intubaron y se conectaron a la máquina anestésica. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con isoflurano en una mezcla de oxígeno y aire al 50%. Se monitorizaron a los pacientes y se llevó a cabo la medición y registro de los parámetros como frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura y presión arterial sistólica, previamente a la intervención, en el período intraoperatorio y en el despertar anestésico. A nivel intraoperatorio se registraron las necesidades de analgesia de rescate y la Et ISO. Una vez obtenidos los datos, se realizó un estudio estadístico de los mismos.

Como resultados del estudio, no se encontraron diferencias significativas en las necesidades de isoflurano en ambos grupos. Tampoco se detectaron diferencias significativas en las necesidades de fentanilo como analgesia de rescate a nivel intraoperatorio ni tampoco en la aparición de complicaciones en el momento del despertar.

Atendiendo a esto, el uso de un CRI de metadona a 0,1 mg/kg/h no parece presentar ventajas ni inconvenientes con respecto a la utilización de suero fisiológico.

Palabras clave: infusión continua, metadona, isoflurano, fentanilo, ovariectomía

ABSTRACT

Continuous infusions or constant-rate infusions (CRI) are frequently used during surgical procedures to decrease the anaesthetic requirements of inhalational agents and to provide analgesia by administration of analgesic drugs, as a good alternative to the use of intermittent boluses of such drugs.

The objectives of this study were to assess the effect of a methadone CRI on reducing isoflurane requirements, to assess the intraoperative needs for rescue analgesia and to record the possible complications observed.

Twelve bitches undergo elective ovariohysterectomies were included in the study, which were randomly distributed into two groups: A (control) and B (methadone CRI). After premedication with dexmedetomidine and methadone, induction with propofol at dose-effect was performed; dogs were intubated and connected to the anaesthetic machine. Anaesthetic maintenance was carried out with isoflurane in a mixture of oxygen and air (50%). Patients were monitored and the measurement and recording of the parameters such as heart rate, respiratory rate, temperature and systolic blood pressure were performed, prior to the intervention, in the intraoperative period and in the anaesthetic awakening. At the intraoperative level the needs of rescue analgesia and Et ISO were registered. Once the data were obtained, a statistical study was carried out.

As a result of the study, no significant differences were found for the isoflurane requirements in both groups. There is also no significant difference in fentanyl needs such as rescue analgesia at the intraoperative level or in the appearance of complications at the time of awakening.

In view of this, the use of a methadone CRI at 0.1 mg/kg/h does not appear to have any advantages or disadvantages with respect to the use of physiological serum.

Key words: continuous infusion, methadone, isoflurane, fentanyl, ovariohysterectomy

INTRODUCCIÓN

La analgesia es definida como la ausencia de la percepción del dolor, aunque en la realidad lo que se consigue es la disminución de la percepción de este.

Hoy en día, las técnicas de manejo del dolor se centran en llevar a cabo una analgesia multimodal (combinación de varios fármacos con capacidad analgésica y diferentes técnicas de administración) y preventiva (que hace referencia a su aplicación antes de la exposición a un estímulo doloroso).

El diseño de un buen protocolo de analgesia multimodal permite disminuir las dosis individuales de los fármacos utilizados y así reducir la posibilidad de aparición de efectos secundarios relacionados con estos. Habitualmente se han usado fármacos cuya acción era exclusivamente proporcionar analgesia llamados “analgésicos tradicionales” (AINEs, opiáceos y anestésicos locales), aunque en la actualidad, son usados también diferentes fármacos que no poseen un carácter analgésico como tal, denominados “analgésicos adyuvantes” (antidepresivos, anticonvulsivantes, etc.), y otros como los antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (ketamina) y agonistas $\alpha 2$ (dexmedetomidina)(Salazar et al., 2013).

OPIOIDES

Los opioides son fármacos que proporcionan analgesia por diferentes vías de administración: por vía sistémica (vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa), por vía espinal (por ejemplo en el espacio epidural e intratecal) o por vía periférica, tanto tópicamente (como en el caso de opioides lipofílicos como el fentanilo mediante la aplicación de parches) (Grant, 2006), como a nivel intraarticular (Schäfer, 2010).

Los opioides se metabolizan generalmente en hígado y se eliminan por bilis o por el riñón (Duke-Novakovski, 2014).

Los opioides pueden clasificarse en función del receptor o receptores con los que interactúan, y además por el efecto que producen. Existen tres receptores opiáceos principales que a su vez se dividen en subtipos que se encuentran distribuidos por todo el organismo a nivel de sistema nervioso central y periférico: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ), que se encuentran acoplados a las proteínas G (Salazar, 2013).

La interacción de los opioides con los receptores μ proporciona analgesia profunda y sedación moderada (morfina, metadona, fentanilo o remifentanilo), sobre los receptores κ dan lugar a leve analgesia y sedación discreta (butorfanol), y sobre los receptores δ que en medicina veterinaria no tienen gran importancia. Como antagonista de los receptores μ existe la naloxona (posee alta afinidad pero sin actividad intrínseca) (Salazar et al.,2013; Duke-Novakovski, 2014).

Los opiáceos así pues se clasifican en función de la interacción de estos con los receptores que se han citado anteriormente.

De acuerdo con esto los hay:

Agonistas puros, que generalmente estimulan los receptores μ aunque tienen una leve afinidad por los κ y δ (DellaRocca, 2009).

Agonistas parciales, que tienen una acción agonista más débil o parcial (p.ej. la buprenorfina, que es un agonista parcial de los receptores μ).

Antagonistas-agonistas, que engloban fármacos tanto agonistas con algunos receptores y al mismo tiempo antagonistas hacia otros (p.ej. el butorfanol, agonista de receptores κ y a la vez antagonista de receptores μ).

Antagonistas, (p.ej. naloxona), que tienen elevada afinidad por los receptores μ pero no tienen ningún efecto ya que ocupan el receptor pero no activan la transducción de la señal, simplemente evitan la unión de los agonistas (DellaRocca, 2009).

Así pues, el efecto analgésico de los agonistas puros de los receptores μ es mayor que los agonistas parciales y los antagonistas. Por ello, su uso es apropiado para conseguir una buena analgesia preventiva y aún mejor si se combina con el uso de AINES y anestésicos locales (Gogny, 2006).

Este efecto analgésico se consigue por la inhibición de las vías descendentes del dolor, así como por la disminución de la actividad de las neuronas del cuerno dorsal debido a una hiperpolarización postsináptica de estas, ya que todo esto da lugar al bloqueo del impulso (Grant, 2006).

La sedación debida a los opioides es más relevante en la especie canina y por ello se incluyen dichos fármacos en muchas ocasiones en los protocolos de premedicación previa a la anestesia. Se cree además que la administración de opioides provoca un estado de euforia tanto en animales como en la especie humana (Grant, 2006).

Dentro de los opioides los principales efectos secundarios de dichos fármacos suelen ser:

Depresión respiratoria (sobre todo si se administran altas dosis por vía intravenosa y durante la anestesia cuando se asocian a otras drogas como los anestésicos inhalatorios (KuKanich et al., 2015).

Efectos cardiovasculares tales como bradicardia (se puede producir estimulación del sistema parasimpático con la introducción de altas dosis de agonistas de los receptores μ) (Borer-Weir, 2014) e hipotensión (Maiante et al, 2008).

Efectos gastrointestinales tales como vómitos, náuseas, parálisis intestinal, constipación, etc. (Schäfer, 2010).

Retención urinaria, por inhibición de los músculos vesicales, o por un aumento de la secreción de la hormona ADH que da lugar a un efecto antidiurético (DellaRocca, 2006).

Efectos en la termorregulación, generalmente varían en función de la especie. Por lo general, la disminución de la temperatura es mayor cuando se introducen a altas dosis o en combinación con otros fármacos (KuKanich et al., 2015).

Despertares disfóricos, Puede influir la raza en la respuesta del paciente (p.ej. razas nórdicas como

el Siberian Husky). La disforia puede llegar a durar varias horas y dar lugar a ataxia, hipersensibilidad, vocalización, etc. (KuKanich et al., 2015). Se asocia sobre todo al uso de agonistas puros de receptores μ (metadona, morfina, fentanilo), de agonistas parciales del mismo receptor (buprenorfina), y agonistas del receptor κ (butorfanol) (Clarke et al., 2014).

A pesar de sus efectos secundarios no deseados, también producen efectos beneficiosos como el efecto antitusivo (Grant, 2006).

Además, los opioides tienen la capacidad de disminuir las necesidades de anestésico inhalatorio durante las cirugías. Esta reducción varía en función de la especie y la dosis de fármaco. Para conseguir este efecto de reducción de la CAM se infunden los opioides en bolos únicos de fármacos que tienen acción prolongada, en infusiones continuas intravenosas (KuKanich et al., 2015).

Todos los efectos y las dosis de los opioides son muy variables en función de la población de pacientes. Esta variabilidad se debe a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas individuales, así como también se deben a diferencias ambientales, de conducta, genéticas, sexuales y de razas. Todo esto puede modificar la respuesta del paciente. En cuanto a la dosis de los opioides, debe ser establecida de manera específica para cada paciente (siempre tomando como referencia las dosis recomendadas) (KuKanich et al., 2015).

METADONA

La metadona es un opioide agonista puro (alta afinidad y elevada actividad) que proporciona buena analgesia, siendo una adecuada elección en casos de dolor agudo severo.

En el caso de ésta, se trata de un agonista puro de los receptores μ (Thomas, 2011). Su potencia analgésica es ligeramente menor que la de la morfina según algunos autores (Grant, 2006; Kerr, 2007; Corletto, 2010; Fossum, 2013) aunque su acción es prolongada. Pero algunos estudios demuestran que si la metadona es combinada con otro sedante su capacidad de analgésica será igual o mayor que la de la morfina.

Se puede proporcionar por vía intravenosa (en bolo o en infusión), intramuscular o subcutánea para tratar tanto el dolor moderado como el dolor severo, pero puede producirse irritación de los tejidos si se realiza la administración de la metadona por éstas últimas vías (KuKanich et al., 2015). La vía de administración oral se ha demostrado que tiene baja biodisponibilidad en la especie canina (KuKanich et al., 2005).

La capacidad analgésica de la metadona depende de la dosis (dosis-dependiente), y en comparación con la morfina es mayor que ésta última (Vaupel et al., 1997). Se ha demostrado que su poder analgésico es mayor que el tramadol en cirugías ortopédicas de la especie canina (Cardozo et al., 2014).

Los principales efectos secundarios generales de la metadona, comunes a los demás opioides, son la depresión respiratoria y los efectos cardiovasculares como la hipotensión (Maiante et al., 2008).

Como efectos secundarios más específicos de la metadona se observan miosis, depresión cardiovascular moderada y respiratoria (en función de la dosis), así como hipotermia. Grandes dosis intravenosas de metadona provocan depresión generalizada, pérdida de control de la postura así como salivación y defecación, por lo que es recomendable que durante la anestesia se emplee el capnógrafo y se ventile mecánicamente si el CO₂ espirado es >55-60 mmHg (Rioja, 2013; Salazar et al., 2013). Además, se ha demostrado que el uso de este fármaco cuando se administra a dosis elevadas por vía intravenosa da lugar a disforia (administrada sin combinación con otros fármacos en perros conscientes) (Herzberg, 2012).

No suelen ser frecuentes las náuseas y vómitos cuando se usa metadona, su incidencia es menor que con la morfina (Grant, 2006). Además, su efecto suele ser más antiemético, debido posiblemente a su rápida absorción en el sistema nervioso central, inhibiendo así el centro del vómito (Schurig et al., 1982; Monteiro et al., 2009). A pesar de todos estos efectos secundarios, la metadona tiene un gran uso generalmente en la premedicación anestésica y también en el tratamiento del dolor postoperatorio (analgésico), debido a su poder de sedación y a la posibilidad de ser administrada por diferentes vías. La posibilidad de poder ser combinada junto con otros fármacos permite disminuir la dosis de las sustancias que van a utilizarse en premedicación, así como hacer uso de menores dosis de fármacos durante la anestesia (tanto en la inducción como en el mantenimiento) (Corletto, 2010).

Como se ha explicado anteriormente, los opioides tienen la capacidad de disminuir las necesidades de anestésicos inhalatorios. Los agonistas puros (p. ej. morfina y fentanilo) tienen mayor capacidad de reducción de la concentración alveolar mínima de los gases anestésicos que los agonistas parciales (p. ej. buprenorfina) (Ilkiw et al., 2002), por ello sería interesante realizar un estudio sobre cómo afecta la administración de metadona en infusión a ritmo constante durante la realización de una determinada cirugía para valorar si se reduce la CAM de gases anestésicos puesto que dicho fármaco se trata de un agonista puro y no se ha realizado ningún experimento previo.

La dosis de la metadona en la especie canina oscila entre 0,1-0,5 mg/kg (Thurmon et al., 2003). Tiene una duración de efecto de entre 1,53 y 4,3 horas (KuKanich et al., 2005; KuKanich et al., 2008) y alcanza su mayor intensidad de efecto a los 15-30 minutos después de ser administrada por vía intravenosa (Maiante et al., 2008).

La administración de drogas como opioides, otros agentes analgésicos o sedantes puede llevarse a cabo a nivel perioperatorio a través de la administración de bolos intravenosos intermitentes o bien mediante el uso de infusiones continuas.

INFUSIONES CONTINUAS

La infusión a ritmo constante, *Constant Rate Infusion* en inglés (CRI), consiste en la administración de uno o varios fármacos por vía intravenosa a una tasa de infusión constante hasta alcanzar

progresivamente una concentración en meseta de este en el organismo. También se denominan infusiones continuas, aunque la diferencia entre ambos conceptos radica en que cuando hablamos de estas últimas no implica necesariamente un ritmo de infusión constante.

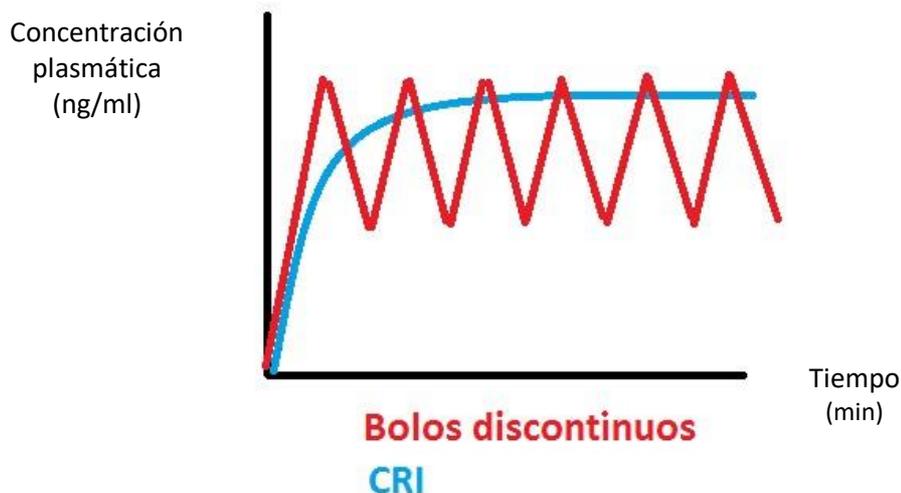


Figura 1. Gráfica comparativa entre concentraciones séricas de un fármaco en bolos intravenosos discontinuos o en CRI. (CRI, infusión a ritmo constante). (Adaptada de Otero, 2004)

Al iniciar la infusión no hay fármaco en el organismo, por lo tanto tampoco habrá eliminación. A medida que pasa el tiempo, aumenta la concentración sérica de fármaco en el animal hasta alcanzarse el efecto deseado (Figura 1). Para evitar la falta de efecto antes de que se alcance la concentración necesaria en el organismo, casi siempre se administra un bolo del fármaco como dosis de carga antes del comienzo del CRI (Whittem et al., 2015) para así alcanzar la concentración plasmática terapéutica rápidamente (Rioja, 2013).

Para el mantenimiento de la concentración de fármaco en el organismo, la cantidad de este que es infundido debe ser la misma que la cantidad de fármaco que se elimina (Whittem et al., 2015). Así pues, el tiempo que tarda en alcanzarse la meseta se debe al tiempo que tarda el fármaco en eliminarse (dependiente de la depuración y del volumen de distribución).

El CRI se puede administrar mediante goteo, con jeringas o bombas de infusión, que ofrecen mayor fiabilidad cuando se trabaja con grandes volúmenes (Paul-Murphy et al., 1999; Otero, 2004; Taylor et al., 2010).

Para realizar un CRI es necesario calcular la dosis de fármaco necesaria a infundir en mg/kg/h e incorporar la dosis en un gotero de solución electrolítica adecuada según el paciente (por ejemplo: suero salino fisiológico, Ringer Lactato, etc.). Previamente se extrae el volumen de solución

electrolítica del gotero equivalente a la dosis del fármaco. Seguidamente se infunde a la velocidad que se haya establecido (Otero, 2004).

INDICACIONES DE LAS INFUSIONES CONTINUAS

Las infusiones continuas se usan en el mantenimiento de anestias durante cirugías con el objetivo de proporcionar analgesia, así como reducir las concentraciones necesarias de gases anestésicos y por lo tanto disminuir los efectos cardiovasculares de estos (Sabine, 2007). Además, tienen la ventaja de proporcionar una concentración plasmática sin las fluctuaciones que supondría la administración de bolos repetidos (Rioja, 2013).

También son de interés para proporcionar analgesia postoperatoria (Chitro et al., 2016).

Además de su uso en cirugías para proporcionar analgesia, también pueden administrarse otros medicamentos y soluciones a ritmo constante, y su uso es habitual sobre todo en la unidad de cuidados intensivos de los hospitales y clínicas de pequeños animales, como por ejemplo en el tratamiento de ataques epilépticos que no cesan (CRI diazepam), insuficiencias cardíacas (CRI nitroprusiato), arritmias (CRI lidocaína), etc. (Font, 2001).

FÁRMACOS UTILIZADOS HABITUALMENTE EN INFUSIÓN CONTINUA Y COMBINACIONES FRECUENTES

Los fármacos que se emplean con mayor frecuencia en CRI en la especie canina incluyen drogas de todo tipo, tanto opioides (morfina, fentanilo), α -2 agonistas adrenérgicos (dexmedetomidina, medetomidina), lidocaína, o ketamina entre otros. Además, pueden utilizarse solos o en combinación de varios fármacos (Chitro et al., 2016).

A lo largo de los años se han ido realizando diferentes estudios con varias combinaciones de anestésicos:

- Se han utilizado CRI de lidocaína-ketamina en combinación con morfina (MLK) o bien con fentanilo (FLK), observándose que en el caso del FLK se obtenía una mayor reducción en la CAM de isoflurano que con MLK (Aguado et al., 2010).
- También se han utilizado CRI de dexmedetomidina, morfina-lidocaína-ketamina (MLK) o dexmedetomidina-morfina-lidocaína-ketamina (DMLK), en el cual se observó que en el grupo DMLK se reducía la CAM de isoflurano en mayor proporción que en el resto de grupos (Ebner et al., 2013).
- Se han estudiado también los efectos de la utilización de morfina, lidocaína, ketamina por separado y morfina-lidocaína-ketamina combinadas (MLK) sobre la concentración alveolar mínima en perros anestesiados con isoflurano, concluyéndose que las dosis bajas de infusión de morfina, lidocaína, ketamina y MLK disminuyeron la CAM del isoflurano en perros (Muir et al., 2003).

- Se han evaluado los efectos fisiológicos y analgésicos de la administración de morfina, butorfanol, tramadol o metadona mediante CRI en caballos que sufrían sinovitis en la articulación carpo-radial. En dicho estudio se observó que los parámetros cardiorrespiratorios y la temperatura estaban incrementados tanto al principio de la administración de los opiáceos como a lo largo del CRI. Además, se observó que con la administración de morfina, butorfanol y metadona disminuyeron los sonidos intestinales, y que los pacientes que recibieron morfina y metadona redujeron el grado de cojera tras la infusión continua (Carregaro et al., 2014).

La mayoría de estudios sobre infusiones continuas tienen como objetivo la observación de las necesidades de isoflurano (disminución de la Concentración Alveolar mínima) a nivel intraoperatorio. La Concentración Alveolar Mínima (CAM) es la mínima concentración de agente inhalatorio requerida para evitar el movimiento voluntario del 50% de animales en respuesta a un estímulo doloroso. En el caso de los perros la CAM para el isoflurano se establece en torno al 1,3% (Rioja, 2013).

La anestesia inhalatoria es un tipo de anestesia general basada en el uso de agentes inhalatorios. Dichos gases no poseen capacidades analgésicas por lo que deben ser administrados en combinación con otros fármacos (Rioja, 2013).

Los agentes inhalatorios más utilizados en la actualidad son el isoflurano y el sevoflurano. El isoflurano tiene una menor velocidad de actuación puesto que es más soluble en sangre que el sevoflurano. Además, el isoflurano no produce irritación en las vías aéreas, no ocasiona hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad, aunque su olor no resulta agradable a los pacientes (Rioja, 2013).

VENTAJAS DEL USO DE INFUSIONES CONTINUAS

Las infusiones continuas permiten alcanzar a corto plazo concentraciones estables de los fármacos anestésicos en sangre, evitando así las oscilaciones que provoca la administración de éstos en bolos (Laredo et al., 2014).

Esta técnica, muy utilizada en anestesia, proporciona un efecto mucho más suave con el uso de menor cantidad de fármaco en comparación con la terapia basada en la administración de bolos intermitentes (Otero, 2004), aunque se debe ajustar la infusión a las necesidades del paciente (Whittem et al., 2015). También se disminuyen así los requerimientos de anestésicos inhalatorios y así se reducen los efectos secundarios que estos provocan (como la depresión cardiovascular) (Chitro et al., 2016).

COMPLICACIONES DEL USO DE INFUSIONES CONTINUAS

Si no son administradas mediante bombas o jeringas de infusión, las infusiones continuas pueden administrarse a una velocidad demasiado rápida, así como puede extravasarse la vía, infundirse aire o producirse fallos mecánicos (como falta de batería), aunque la mayoría de instrumentos actuales avisan de cualquiera de estos problemas técnicos (Whittem et al.,2015).

A medida que pasa el tiempo, la concentración de fármaco irá aumentando en el animal, y si se prolonga en el tiempo, la concentración de éste en el plasma puede llegar a provocar efectos secundarios (Whittem et al.,2015).

Así pues, si se administra a una mayor velocidad de la que debería, o si no se realiza un buen cálculo de la dosis necesaria de fármaco, se podría sobrepasar la dosis tóxica de éste en el organismo.

Tras la revisión de varios artículos se ha observado que no hay gran cantidad de estos relacionados con la infusión continua de metadona. Uno de ellos es el trabajo de fin de grado de Fabris (2015) en el cual se ha encontrado gran cantidad de información y ha servido de ayuda para la realización de este trabajo. En este estudio se valoraron los efectos analgésicos así como los efectos adversos de un CRI de metadona en comparación con tramadol o buprenorfina a nivel postoperatorio de perros que fueron sometidos a ovariectomía. También cabe destacar el trabajo sobre los efectos fisiológicos y analgésicos de la administración de morfina, butorfanol, tramadol o metadona mediante CRI en caballos que sufrían sinovitis en la articulación carpo-radial (Carregaro et al., 2014).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los agentes halogenados como isoflurano o sevoflurano son esenciales a nivel intraoperatorio para llevar a cabo un mantenimiento anestésico inhalatorio en nuestros pacientes. En función de las concentraciones utilizadas en el mantenimiento, los agentes halogenados tienen un gran efecto a nivel cardiovascular y tienden a provocar en el animal una marcada vasodilatación y como consecuencia dan lugar a hipotensión.

El uso de opiáceos en infusión continua durante el mantenimiento anestésico se ha demostrado que reduce las necesidades intraoperatorias de gases anestésicos así como sus efectos secundarios. En cuanto a la metadona hay pocos estudios que evalúen su uso en infusión continua durante el mantenimiento anestésico.

Los objetivos principales de este estudio han sido:

- Valorar el efecto del CRI de metadona en la reducción de las necesidades de anestésico inhalatorio.
- Valorar el efecto del CRI de metadona en las necesidades de analgesia de rescate a nivel intraoperatorio.
- Registrar las posibles complicaciones observadas a lo largo de la cirugía y en el despertar asociadas al uso del CRI.

METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio prospectivo, ciego y randomizado en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza durante los meses de Febrero a Julio de 2017, en el que se ha estudiado el efecto de una infusión continua de metadona en los requerimientos anestésicos de isoflurano, en las necesidades de analgesia de rescate intraoperatoria y las complicaciones observadas durante la cirugía y en el despertar relacionados con ésta.

POBLACIÓN

En este estudio se incluyeron un total de 12 perras de diferentes razas y edades, a las que se iba a realizar una ovariectomía electiva y que habían sido clasificadas previamente con un riesgo anestésico ASA I o ASA II en la valoración preoperatoria.

PROTOCOLO ANESTÉSICO Y RECOGIDA DE DATOS

Antes de comenzar el procedimiento anestésico, a cada uno de los pacientes se le realizó una valoración preanestésica con el fin de determinar su riesgo anestésico. En dicha valoración se llevaba a cabo una anamnesis, exploración física del animal, y una analítica sanguínea que incluía la realización de un hemograma y un análisis bioquímico. La clasificación ASA establece el riesgo anestésico en función del estado del paciente (American Society of Anesthesiologists, 2014). Como criterios de inclusión en el estudio se estableció que fuesen hembras que iban ser sometidas a una esterilización electiva y que su riesgo anestésico hubiese sido clasificado como grados ASA I-II tras la valoración preoperatoria.

Todas las perras fueron premedicadas antes de comenzar la cirugía con dexmedetomidina a dosis de 4 µg/kg y metadona a 0,4mg/kg por vía intramuscular. Previamente se tomaron datos de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica (PAS), temperatura, así como el tiempo de relleno capilar y el color de las mucosas, que fueron recogidos en una ficha clínica diseñada para el estudio (Anexo 1).

Una vez conseguido el efecto de la premedicación, a cada paciente se le permeabilizó una vía venosa y se le pautó la fluidoterapia administrando Suero Salino Fisiológico (SSF) a 3 ml/kg/h. En función del grupo al que fuera asignado cada paciente de manera aleatoria, podían recibir una infusión continua de únicamente SSF (en el caso del grupo A, control) o de SSF con metadona a 0,1 mg/kg/h (en el caso del grupo B).

Una vez rasurada y preparada la zona quirúrgica, los pacientes eran trasladados a la sala de quirófano donde eran inducidos con propofol a dosis-efecto. Tras la inducción se registraban de nuevo los datos que se habían registrado en la ficha técnica en la premedicación, así como los fármacos utilizados, la dosis de éstos y la valoración del efecto en el tiempo.

Seguidamente los animales eran intubados y conectados a la máquina anestésica mediante un circuito circular para proceder al mantenimiento anestésico. Durante la cirugía, los animales fueron mantenidos con isoflurano en una mezcla de oxígeno y aire en proporción 1:1.

Durante el mantenimiento anestésico se monitorizaron la función respiratoria y cardiovascular mediante capnografía, pulsioximetría, electrocardiografía y presión arterial sistólica mediante Doppler. Las mediciones fueron registradas en una hoja de seguimiento anestésico cada cinco minutos.

Así mismo se recogieron los datos de las mediciones de los requerimientos anestésicos de isoflurano en cada paciente. Una vez alcanzado el plano de mantenimiento anestésico, el vaporizador se ajustaba lo máximo posible tratando de reducir el % de isoflurano sin que el animal presentase reflejo palpebral, tono muscular mandibular o que recuperase el reflejo laríngeo. En el caso de necesitar analgesia de rescate se estableció la administración de fentanilo a 5 µg/kg en bolo intravenoso lento.

Una vez finalizada la cirugía, durante el despertar anestésico, se llevaba a cabo el último registro de presión arterial sistólica, temperatura y frecuencias cardíaca y respiratoria. Se evaluaba también si el despertar era disfórico o no, así como si se acompañaba de vómito, sialorrea u otro efecto secundario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de datos se realizó en quirófano mediante la ficha clínica citada anteriormente (Anexo 1), y posteriormente fueron trasladados a una tabla Excel.

Se realizaron comparativas entre el grupo control y el grupo con CRI en los momentos de premedicación, durante la cirugía y en el momento de despertar.

El estudio estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desviación estándar y se utilizaron los tests de Shapiro-Wilk o de Kolmogorov-Smirnov, según el número de datos, para comprobar la normalidad de las distribuciones. Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos y porcentajes.

Se compararon medias mediante t de Student para muestras independientes como prueba paramétrica y U de Mann-Whitney como no paramétrica y se utilizó el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio se han incluido un total de 12 animales, todas ellas hembras, con un riesgo anestésico valorado como ASA I-II, que iban a ser sometidas a una ovariectomía electiva en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. La mitad de ellas se incluyeron de forma aleatoria en el grupo A o grupo control y la otra mitad en el Grupo B (CRI de metadona).

NÚMERO DE CASO	PESO (kg)	CLASIFICACIÓN ASA	GRUPO	EDAD (años)
1	18,5	1	A	1
2	11	1	B	2
3	2,25	2	A	8
4	14,5	1	B	2,5
5	30,5	1	B	3
6	19	1	B	1
7	18	1	A	1
8	17	1	A	1,5
9	5,8	1	B	2
10	14	1	A	1
11	7,7	1	B	1
12	18	1	A	1

Tabla 1. Datos generales de los pacientes incluidos en el estudio.

En primer lugar se compararon los resultados de las mediciones basales de ambos grupos registradas antes de la premedicación de los pacientes. Los resultados pueden observarse en la Tabla 2.

	Grupo A (control)			Grupo B (CRI metadona)			P
	n	Media	DS	n	Media	DS	
Peso (kg)	6	14,62	6,27	6	14,75	9,05	0,978*
Edad (años)	6	2,41	2,76	6	2,08	0,91	0,785*
Frecuencia cardíaca (lpm)	6	73,83	22,75	6	65,50	39,41	0,663*
Frecuencia respiratoria (rpm)	5	19,00	2,23	5	24,40	6,30	0,690**
Presión arterial sistólica (mmHg)	4	139,25	11,29	4	120,75	2,98	0,042*
T (°C)	6	38,55	0,3271	6	38,92	0,5495	0,198*

Tabla 2. Comparación de los parámetros basales medidos antes de la premedicación.

lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; n, número de pacientes en los que se recogieron cada uno de los parámetros.

*Prueba t de Student para muestras independientes

**Prueba U de MannWhitney de muestras independientes

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros estudiados a excepción de la presión arterial sistólica, que resultó ser significativamente menor ($p=0,042$) en el grupo B, el grupo que recibió el CRI de metadona, aunque este dato resulta poco valorable clínicamente dado que el número de datos recogido para este parámetro fue muy bajo ($n=4$). Además, en el valor de la presión arterial de los perros influyen factores como la ansiedad, estrés,... que pueden incrementar los valores. Por todo ello se consideró que ambos grupos eran comparables entre si y la aleatorización de los animales fue correcta.

Aunque todos los animales se sometieron a la misma intervención quirúrgica (ovariohisterectomía), la experiencia de los equipos quirúrgicos y, por tanto, la duración del procedimiento no fue la misma en todos los casos. Dado que la duración de la anestesia puede influir en los parámetros de monitorización y la posibilidad de aparición de complicaciones, se compararon los tiempos quirúrgicos de ambos grupos (Tabla 3). No se detectaron diferencias significativas entre ellos ($p=0,210$).

	Grupo A control (n=6)		Grupo B CRI metadona (n=6)		P*
	Media	DS	Media	DS	
Duración de la cirugía (min)	80,83	19,85	64,17	22,23	0,210

Tabla 3. Comparación de la duración de la intervención en ambos grupos.

*t de Student para muestras independientes

En la tabla 4 figuran los datos de monitorización y las necesidades de isoflurano para ambos grupos durante el mantenimiento de la anestesia. Tanto la frecuencia cardiaca como la respiratoria fueron más bajas en el grupo B (CRI metadona) que en el grupo A, aunque los resultados no fueron significativos ($p=0,104$ y $p=0,419$ para las frecuencias cardiaca y respiratoria respectivamente). Esto contrasta con el estudio realizado por Carregaro et al. (2014) en el cual se observó que después del inicio del CRI con cualquiera de los tratamientos aumentó la frecuencia cardíaca, aunque el aumento fue más marcado en el grupo de butorfanol y en el de morfina.

En nuestro estudio, tan sólo la presión arterial mostró diferencias significativas ($p=0,009$), siendo mayor en el grupo del CRI de metadona lo cual nos desconcertó puesto que no sería lo previsible atendiendo a los efectos esperados de esta droga. A pesar de estas diferencias estadísticamente significativas, la media de la presión arterial en ambos grupos indicaba valores normales de este parámetro.

Al igual que en nuestro caso, en el estudio de Carregaro et al. (2014) una vez iniciado el tratamiento con el CRI se vio aumentada la PAS en todos los grupos.

Los requerimientos anestésicos de isoflurano en nuestro estudio fueron muy similares en ambos grupos, no observándose diferencias significativas entre ellos ($p=0,148$). En el grupo A se redujo en un 0,23 % y en el grupo B en un 0,20%.

Teniendo en cuenta las medias de las necesidades de isoflurano (EtISO) de ambos grupos, se puede observar que en el grupo A el Et ISO estuvo en torno al 1,07% y en el grupo B en torno al 1,10%. Según Rioja (2013) la CAM del isoflurano en la especie canina debe estar alrededor del 1,3%. En nuestro caso los requerimientos de isoflurano estuvieron por debajo de este porcentaje, lo cual puede no ser representativo debido al escaso número muestral del estudio y también puede verse influido por la premedicación con metadona que recibieron todos los pacientes del estudio.

	Grupo A, (control)			Grupo B, (CRI metadona)			p*
	n	Media	DS	n	Media	DS	
Frecuencia cardíaca (lpm)	100	74,33	25,42	76	64,16	15,94	0,104
Frecuencia respiratoria (rpm)	100	14,47	5,23	77	13,53	5,11	0,419
Presión arterial sistólica (mmHg)	82	123,34	23,41	73	132,62	24,76	0,009
EtISO(%)	102	1,07	0,22	79	1,10	0,13	0,148

Tabla 4. Comparación de los parámetros de monitorización durante la cirugía y de los requerimientos anestésicos de isoflurano en el mantenimiento anestésico.

lpm, latidos por minuto; rpm, respiraciones por minuto; Et ISO, cantidad de isoflurano al final de la espiración; n, número total de datos tomados para cada parámetro* U de Mann-Whitney de muestras independientes

Las necesidades del isoflurano se han estudiado en otros trabajos como en el de Aguado et al. (2010) en el cual se observó que la reducción de la CAM del isoflurano durante la administración de MLK y FLK fue de 45% y 97% respectivamente. También en el estudio de Ebner et al. (2013), en el cual el grupo con infusión constante de DMLK se reducía mayormente la CAM de isoflurano en un 90% con respecto al resto de grupos en el estudio. Así como en el estudio de Muir et al. (2003) basado en la administración de morfina, lidocaína, ketamina por separado y morfina-lidocaína-ketamina combinadas (MLK) sobre la CAM de isoflurano, se observó que en todos había disminución.

En cuanto a las necesidades de analgesia de rescate durante la cirugía, tampoco se encontraron diferencias significativas ($p=0,999$) entre ambos grupos (Tabla 5), si bien estos resultados de nuevo son poco valorables debido al escaso tamaño muestral. Por otra parte, en el estudio de Carregaro et al. (2014) ninguno de los animales del grupo con CRI de metadona necesitó analgesia de rescate. En la misma línea, en el estudio de Fabris (2015) sólo se observó la necesidad de analgesia de rescate en un total de 3 perros (20%) a nivel intraoperatorio en el grupo con CRI de metadona de un total de 70 perros (37,8%).

En general, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos respecto a las complicaciones postoperatorias estudiadas: sialorrea ($p=0,500$) y disforia ($p=0,591$).

Entre los casos del grupo B (CRI metadona), cabe destacar un caso de salivación excesiva, a pesar de que los resultados no fueron significativos. A diferencia de esto, en el estudio realizado por Fabris (2014), en el grupo con CRI de metadona se observó dicho efecto en 5 pacientes (33,3%) y en 1

paciente en el grupo de CRI de tramadol (6,7%) de un total de 6 casos con salivación en las 24 horas después de la cirugía.

		Grupo A	Grupo B	p*
		Control (%)	CRI metadona (%)	
Analgesia de rescate	Si	2 (33,33%)	2(33,33%)	0,999
	No	4(66,66%)	4(66,66%)	
Disforia	Si	1 (16,66%)	2 (33,33%)	0,591
	No	5 (83,33%)	4 (66,66%)	
Sialorrea	Si	0 (0%)	1 (16,66%)	0,500
	No	6 (100%)	5 (83,33%)	

Tabla 5. Necesidades de analgesia de rescate a nivel intraoperatorio y complicaciones observadas en el momento del despertar.

*Test exacto de Fisher

En ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio se produjo vómito en el despertar de la anestesia, por lo que tampoco hubo diferencias significativas en la aparición de vómito entre ambos grupos. Esto está en línea con lo que afirma Grant (2006) que no suelen ser frecuentes las náuseas y vómitos cuando se usa metadona.

En esto también coincidimos con el estudio de Fabris (2014) en el que no se observaron ningún caso de vómito relacionado con el CRI de metadona.

Como limitación principal de este estudio debemos resaltar que el número de animales incluidos en cada grupo es bajo y que esto influye sin duda en los resultados obtenidos. Además, en algún caso fue imposible determinar la presión arterial sistólica, reduciéndose más el número de muestra.

CONCLUSIONES

Atendiendo a los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que:

- El uso del CRI de metadona a nivel intraoperatorio en ovariectomías electivas no disminuyó los requerimientos anestésicos de isoflurano respecto del grupo control.
- Los requerimientos intraoperatorios de analgesia de rescate no se vieron influidos por la administración o no del CRI de metadona.
- El uso del CRI de metadona no incrementó ni disminuyó la aparición de complicaciones a nivel intraoperatorio ni en el momento de despertar anestésico respecto al grupo control.

CONCLUSIONS

Taking into account the results obtained in our study we can conclude that:

- The intraoperative use of the methadone CRI in elective ovariohysterectomies did not decrease the anaesthetic requirements of isoflurane in relation to the control group.
- The intraoperative requirements of rescue analgesia were not influenced by the administration or not of the methadone CRI.
- The use of the methadone CRI did not increase or decrease the occurrence of complications intraoperatively nor at the time of anaesthetic awakening compared to the control group.

VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo ha contado con una parte experimental, la cual ha requerido varios meses de asistencia a cirugías, tanto ovariectomías que son las que tuvimos en cuenta para el trabajo, como otro tipo de estas. Este hecho me ha permitido familiarizarme mucho más con el ámbito quirúrgico pero sobre todo adentrarme mucho más en anestesiología, ya que como el estudio fue realizado durante período docente, pude asistir a la explicación de las prácticas de esta asignatura que se realizaba previamente y durante la cirugía.

Así pues, he adquirido muchos conocimientos sobre la utilización de fármacos y drogas anestésicas de importancia en el momento de premedicación así como durante el período intraoperatorio y también sobre el manejo de la máquina de anestesia y monitorización del paciente.

Gracias a este trabajo he aprendido a preparar y aplicar infusiones continuas y a apreciar sus ventajas de aplicación en comparación con el uso de bolos intravenosos.

He conseguido soltura en las labores propias de preanestesia tales como la preparación de la bandeja con el material necesario para la inducción y mantenimiento anestésico (laringoscopio, esparadrapo, drogas y antídotos, etc.), permeabilización de vías intravenosas, oxigenación del paciente en todo momento... y también en las labores del anestesista para el mantenimiento durante la cirugía (conocimiento de las variaciones en la monitorización, de las necesidades de analgesia de rescate, etc.).

Con todo ello he llegado a la conclusión de lo importante que es esta rama de la veterinaria y de las responsabilidades que conlleva ser anestesista.

En cuanto a la parte bibliográfica he sido consciente del increíble trabajo que supone buscar información y contrastarla, así como de la dificultad de realizar una bibliografía correctamente y citar todas las referencias en el texto.

En todo momento me he sentido arropada por el profesorado y los residentes del Hospital Clínico Veterinario durante la realización de la parte experimental a los cuales estoy completamente agradecida, y especialmente agradezco a Alicia Laborda García su ayuda en la realización de toda la parte estadística así como en la explicación de los resultados, a Amaya de Torre Martínez en la aportación de casos clínicos así como su paciencia y explicaciones reiteradas sobre cómo preparar y aplicar un CRI, y sobre todo a Cristina Bonastre Ráfales por su dedicación, por la aportación de bibliografía, por su excepcional profesionalidad y por enseñarme y compartir conmigo sus extensos conocimientos en cuanto a anestesiología.

BIBLIOGRAFÍA

Aguado D, Benito J, Gómez de Segura I. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *The Veterinary Journal* 2010;189(1):63-66.

American Society of Anesthesiologists –ASA Physical Status Classification System [Internet].Asahq.org. 2014. Disponible en: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>

Borer-Weir K. Analgesia. En: Clarke KW, Trim CM, Hall LW, editors. *Veterinary Anaesthesia*. 11ª ed.: Saunders; 2014. p. 101-126.

Cardozo LB, Lourenço CC, Kahvegiam MAP, Rizzo MF, Otsuki DA, Ferrigno CRA, et al. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research* 2014;10:194.

Carregaro A, Freitas G, Ribeiro M, Xavier N, Dória R. Physiological and analgesic effects of continuous-rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horse with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. *BMC Veterinary Research* 2014;10:966.

Chitro N, Banderas E, Benito J, Cediell R, Gomez de Segura A, Canfrán S. Valoración clínica intraoperatoria de la infusión continua de fentanilo-lidocaína-ketamina (FLK) en perros: estudio retrospectivo (2006-2013). *Clin Vet PeqAnim* 2016;36(4):275-283.

Clarke KW. General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia. En: Clarke KW, Trim CM, Hall LW, editors. *Veterinary Anaesthesia*. 11ª ed.: Saunders; 2014. p. 147.

Corletto F. Dolore e analgesia. En: Corletto F, editor. *Anestesia del cane e del gatto*. 2ª ed.: Ed. PolettoEditoresrl; 2010. p. 88-91.

DellaRocca G. Analgesicioppioidi. En: Carli S, Ormas P, Re G, Soldani G, editors. *Farmacologia veterinaria: Idelson Gnocchi srl*; 2009. p. 309-319.

DellaRocca G. Tranquillantimaggiori e farmaci alfa-2 adrenergici. En: Carli S, Ormas P, Re G, Soldani G, editors. *Farmacologia veterinaria: Idelson Gnocchi srl*; 2009. p. 321-328.

Duke-Novakovski T, Seymour C. Opioids. En: Egger CM, Love L, Doherty T, editors. Pain management in Veterinary practice. 1ª ed.: Wiley Blackwell; 2014. p. 41-60.

Ebner L, Lerche P, Bednarski R, Hubbell J. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am J Vet Res* 2013;74(7):963-970.

Fabris C. Preliminary comparative study of analgesic effects of Buprenorphine, Tramadol or Methadone in post-operative period of canine ovariohysterectomy. 2014.

Font A. Utilización en bomba de infusión continua de medicamentos y sueros en el perro. *Clínica veterinaria de pequeños animales* 2001;21(2):86.

Fossum TW. Anesthesia and perioperative multimodal therapy. En: Fossum TW, editor. *Small animal surgery*. 4ª ed.: Elsevier; 2013. p. 141-144.

Gogny M. Pain management in the critical care patient. *WALTHAM Focus* 2006;16(3).

Grant D. Assessing Pain in Animals. *Pain management in small animals*. 1ª ed.: Elsevier; 2006. p. 52-61.

Herzberg D. Anestesia y analgesia en el paciente sometido a intervenciones ortopédicas. *REDVET* ;13(12C):2012-<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121212C/121206C.pdf>.

Ilkiw JE, Pascoe PJ, Tripp LD. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2002;63:1198-1202.

Kerr C. Pain management I: systemic analgesics in Small animal. En: Seymour C, Duke-Novakovski T, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2ª ed.: BSAVA; 2007. p. 92-96.

KuKanich B, Lascelles BD, Papich MG. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *JVPT* 2005;28:271-376.

KuKanich B, Borum SL. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *VetAnaesthAnalg* 2008;35(3):242-248.

KuKanich B, Wiese A. Opioids. In: Kurt A, Leigh A, William J, Stephen A, Sheilah A, editors. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5ª ed.: WileyBlackwell; 2015. p. 207-226.

Laredo F, Belda E, Granados M, Morgaz J, editors. *Actualización en anestesia y analgesia*. Avepa 2014 Formación Continuada; 2014.

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardiorespiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2008;32:317-328.

Monteiro ER, Junior AR, Addis HM, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009;36:25-33.

Muir W, Wiese A, March P. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003;64(9):1155-1160.

Otero P. Manejo del dolor agudo de origen traumático y quirúrgico. En: Otero P. *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. 1ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 2004. p. 119-136.

Paul-Murphy JR, Brunson DB, Miletic V. Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots: *Am J Vet Res*; 1999. p. 60-1218-1221.

Rioja E. Anestesia general. En: Rioja E, Salazar V, Martínez M, Martínez F, editors. *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales* Zaragoza: Servet editorial; 2013. p. 53-65.

Sabine BR. Intravenous anaesthetics. En: Seymour C, Duke-Novakovski T, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2ª ed.: BSAVA; 2007. p. 133-149.

Salazar V, Rioja E, Martínez F. Analgesia. En: Rioja E, Salazar V, Martínez M, Martínez F, editors. *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales*. Zaragoza: Servet editorial; 2013. p. 67-84.

Schäfer M. Opioids in Pain Medicine. En: Kopf A, Patel NB, editors. *Guide to Pain Management in low-resource settings*: IASP Seattle; 2010. p. 39-45.

Schurig JE, Florczyk AP, Rose WC, Bradner WT. Antiemetic activity of butorphanol against cisplatin-induced vomiting in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982;66:1831-1835.

Taylor PM, Kirby JJ, Robinson C. A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *J Feline Med Surg* 2010;12:247-255.

Thomas JA. Analgesia. En: Thomas JA, Lerche P, editors. *Anesthesia and Analgesia*. 4ª ed.: Mosby Elsevier; 2011. p. 219.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. *Farmacología. Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales* Barcelona: MASSON; 2003. p. 101-107.

Vaupel DB, Jasinski DR. I-alpha-Acetylmethadol, I- alphaacetyl-N-normethadol and I-alpha-acetyl-N, N-dinormethadol: comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997;283:833-842.

Whittem T, Beths T, Bauquier S. *General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs*. En: Kurt A, Leigh A, William J, Stephen A, Sheilah A, editors. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5ª ed. India: Wiley Blackwell; 2015. p. 147-177.

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA CLÍNICA PARA LA TOMA DE DATOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

CASOS TFG:

• EN LA PREMEDICACIÓN:

- HORA:
- Fármacos utilizados:
- Dosis:
- Valoración del efecto y tiempo (HORA DEL EFECTO):
- FC:
- FR:
- TRC:
- Color de las mucosas:
- Doppler:
- Temperatura:
- HORA DE COMIENZO DEL CRI:
- RITMO DE CRI:

• MOMENTO DE LA INDUCCIÓN:

- Fármacos utilizados:
- Dosis:
- Valoración del efecto y tiempo:
- FC:
- FR:
- TRC:
- Color de las mucosas:
- Doppler:
- Temperatura:

• MOMENTO DE LA CIRUGÍA (P.ej: tracción del ovario)

- HORA DE INICIO DE LA CIRUGÍA:
- DROGAS UTILIZADAS PARA MANTENIMIENTO:
- Dosis:
- Valoración del efecto y tiempo:
- FC:
- FR:
- TRC:
- Color de las mucosas:
- Doppler:
- Et ISO (%):
- MOMENTO DE TRACCIÓN DEL OVARIO (HORA):
- Temperatura:

• AL DESPERTAR

- FC:
- FR:
- TRC:
- Color de las mucosas:
- Doppler:
- Disforia:
- Temperatura:
- Sialorrea: SI /NO
- Vómito: SI / NO