



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Uso de anestesia intravenosa parcial en anestesia equina

Use of partial intravenous anesthesia in equine anesthesia

Autor/es

Neus Madera i Amich

Director/es

Sara Fuente Franco

Arantza Vitoria Moraitz

Facultad de Veterinaria

2019

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
5.1.1. ANESTÉSICOS INHALATORIOS.....	6
5.1.2. AGENTES INTRAVENOSOS EMPLEADOS HABITUALMENTE EN PIVA	7
5.1.2.1. LIDOCAÍNA	7
5.1.2.2. KETAMINA	9
5.1.2.3. OPIOIDES	10
5.1.2.4. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES α 2-ADRENÉRGICOS	12
5.1.3. CCOMBINACIONES DE AGENTES INTRAVENOSOS	14
5.1.3.1. LIDOCAÍNA Y KETAMINA	14
5.1.3.2. LIDOCAÍNA, KETAMINA Y OPIOIDES	15
5.1.3.3. α 2-AGONISTAS Y OPIOIDES	15
5.1.3.4. α 2-AGONISTAS Y KETAMINA	16
5.1.3.5. α 2-AGINISTAS Y LIDOCAÍNA	16
5.1.3.6. α 2-AGONISTAS, LIDOCAÍNA Y KETAMINA	17
5.2. ENCUESTA	17
6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	24
7. VALORACIÓN PERSONAL	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. RESUMEN: Uso de anestesia intravenosa parcial en anestesia equina

La especie equina presenta una alta mortalidad perianestésica, siendo el paro cardíaco y las fracturas a la hora de la recuperación anestésica las causas más frecuentes. Ésto hace que sea necesario buscar alternativas que intenten reducir los riesgos que se asocian a la anestesia general (AG). La adición de agentes intravenosos (IV) a una anestesia general inhalatoria se denomina PIVA (*partial intravenous anesthesia*, anestesia intravenosa parcial en español). Ésta reduce los requerimientos de gases anestésicos, disminuyendo la depresión cardiorrespiratoria que éstos producen y su acumulación en el organismo, mejorando así la calidad de la recuperación anestésica. Es por ello que se ha realizado una revisión bibliográfica, con el objetivo de profundizar en el uso de esta técnica, además de una encuesta a veterinarios que practican habitualmente procedimientos anestésicos en caballos, con el fin de alcanzar una perspectiva más realista de este tema. Los agentes IV que con mayor frecuencia se utilizan junto con agentes inhalatorios son la lidocaína, la ketamina, los $\alpha 2$ -agonistas y los opioides, pudiéndose administrar solos o en combinación. La elección de unos u otros, dependerá de los efectos que interese potenciar en la situación quirúrgica concreta en la que nos encontremos. Los resultados de la encuesta indican que la técnica PIVA está ampliamente extendida entre los anestesiólogos veterinarios de caballos, los cuales prefieren utilizar un solo agente IV, siendo los $\alpha 2$ -agonistas los más utilizados.

ABSTRACT: Use of partial intravenous anesthesia in equine anesthesia

The equine species has a higher perianesthetic mortality, being cardiac arrest and fractures during the anesthetic recovery period the most frequent causes. This makes it necessary to look for alternatives that allow the reduction of the risk associated with general anesthesia (GA). The addition of intravenous (IV) drugs to an inhaled general anesthesia is known as PIVA (*partial intravenous anesthesia*). It reduces the anesthetic gas requirements, diminishing the cardiorespiratory depression they produce and its accumulation on the body, thus improving the quality of the anesthetic recovery. This is the reason a literature review has been carried out, with the aim of deepening in the use of this technique, in addition to an enquiry to veterinarians that usually perform anesthetic procedures in the horse, in order to achieve a more realistic perspective on this topic. The most frequently IV agents used together with inhaled agents are lidocaine, ketamine, $\alpha 2$ -agonists and opioids, which can be administered alone or in combination. The choice of one or the other depends on the effects that are intended to maximize in the specific surgical situation we find ourselves.

The inquiry results indicate that PIVA technique is widespread among equine anesthesiologists, who prefer to use a single IV agent, being $\alpha 2$ -agonists the most utilized.

2. INTRODUCCIÓN

La anestesia general (AG) es un procedimiento frecuentemente utilizado en cirugía, tanto humana como animal, que consiste en instaurar en el paciente una depresión transitoria y reversible del sistema nervioso central (SNC)¹. En équidos, la mortalidad perianestésica es considerablemente mayor que en personas y otras especies domésticas, principalmente debido a problemas cardiovasculares derivados de la misma, así como problemas asociados al periodo de recuperación anestésica^{2,3}, siendo el paro cardiaco (32%) y las fracturas ocurridas durante el periodo de recuperación (23%) las causas más frecuentes³.

Para llevar a cabo este procedimiento el anestesta recurre a la administración de determinados fármacos que producen la pérdida de conciencia, percepción y reflejos¹. En función de la vía de administración de estos fármacos, podemos clasificar dicha AG en dos grupos: anestesia inyectable y anestesia inhalatoria¹, cada una de las cuales presenta tanto ventajas como inconvenientes.

Por un lado, los agentes intravenosos (IV) poseen efectos hipnóticos y analgésicos, y mantienen los parámetros cardiovasculares dentro de límites aceptables. Sin embargo, cuando se emplean en procedimientos quirúrgicos de larga duración se acumulan en el organismo, empeorando la calidad de la recuperación anestésica⁴.

Por otro lado, los agentes inhalatorios actuales permiten una correcta monitorización del plano anestésico y no se acumulan en el organismo en exceso. Sin embargo, también poseen ciertos inconvenientes, como que carecen de efecto analgésico, deprimen significativamente el sistema cardiorrespiratorio y producen ataxia a la hora de la recuperación anestésica⁵, además de requerir un equipamiento específico para su administración^{6,7}.

La potencia de los agentes inhalatorios se mide con la CAM, que es la concentración alveolar mínima de un anestésico inhalatorio que a 1 atmósfera de presión previene el movimiento brusco e intencionado de la mitad de la población frente a un estímulo nociceptivo estandarizado⁸. Es un parámetro específico de cada individuo, ya que está sometido a numerosos factores de variación, como pueden ser la edad, la presión arterial (PA), la sensibilidad al agente inhalatorio, estímulos externos, la duración de la anestesia, el hematocrito, la temperatura corporal, la administración simultánea de otras drogas o una gestación, entre otros⁷.

Podemos combinar el uso de ambos protocolos anestésicos con el objetivo de minimizar los requerimientos de agentes volátiles y permitir un buen manejo del dolor operatorio y postoperatorio, así como buenos parámetros hemodinámicos y recuperaciones anestésicas de buena calidad, lo cual tiene especial importancia en la especie equina⁹⁻¹². Al hecho de administrar anestésicos IV e inhalatorios conjuntamente se le denomina PIVA (de sus siglas en inglés: *partial intravenous anaesthesia*, anestesia intravenosa parcial en español) o anestesia balanceada¹³, y pretende conseguir tres objetivos primordiales: (1) mantener una función cardiopulmonar intraoperatoria adecuada, (2) reducir las necesidades de anestésico inhalatorio y (3) lograr una buena calidad de la recuperación anestésica del paciente^{9,11,12}.

Esta técnica puede tener dos enfoques diferentes. El primero consiste en la administración del anestésico inyectable mediante dosis únicas intermitentes (bolos), y el segundo se basa en la infusión continua (IC, o sus siglas en inglés CRI, de "*constant rate infusion*") del fármaco¹³. El primer enfoque permite un aumento rápido de la concentración del agente en plasma y un inicio temprano de sus efectos. Sin embargo, puede producir fluctuaciones en dicha concentración plasmática, así como en los parámetros cardiorrespiratorios y en la profundidad del plano anestésico¹⁰.

La IC, en cambio, permite predecir las concentraciones del anestésico inyectable en plasma, así como inducir y mantener las acciones farmacodinámicas esperadas¹⁴. No obstante, tardan en alcanzar la concentración en plasma deseada, por lo que suele ir precedido de una "dosis de carga" en forma de bolo¹⁰.

El ritmo de administración de la IC puede ser constante, a una velocidad que nos permita alcanzar un estado de equilibrio entre la entrada del fármaco y la eliminación de éste¹³, aunque este equilibrio puede tardar en alcanzarse, según el volumen y la velocidad de distribución¹⁴. Además, la velocidad a la que los distintos compartimentos absorben el fármaco puede variar a medida que van saturándose, por lo que puede darse una sobredosificación¹³.

Para dar solución a este último impedimento existe otra modalidad de IC, las llamadas infusiones controladas por objetivo (TCI, de sus siglas en inglés "*Target controlled infusion*"), en las que se establece una concentración objetivo en el compartimento central y el ritmo de infusión va variando según la saturación de los tejidos de distribución¹⁴, aunque su uso requiere de conocimientos sobre las constantes farmacocinéticas específicas por parte del anestesista, además de equipos complejos¹³.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La labor del anestésista a menudo pasa desapercibida, pero es de vital importancia para un correcto desarrollo de la cirugía. En la especie equina, la alta mortalidad y morbilidad perianestésica, así como el alto valor que suelen tener los animales, ya sea sentimental o económico, acentúa la responsabilidad del anestésista. Por tanto, resulta de gran interés invertir esfuerzos en el desarrollo de técnicas que permitan minimizar al máximo los riesgos asociados a los procedimientos anestésicos en caballos, pero a la vez mantengan sus objetivos básicos.

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales fármacos que se emplean y combinan para el mantenimiento de la AG en caballos mediante la técnica PIVA, con el fin de evaluarlos de una forma conjunta, valorando las ventajas y desventajas que puede tener su administración.
- Comparar los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica con los datos recabados sobre el uso de PIVA mediante la realización de una encuesta a anestésistas veterinarios que realicen habitualmente procedimientos anestésicos en équidos.

4. METODOLOGÍA

Para lograr el primer objetivo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre el uso de PIVA en équidos recogida en libros y artículos científicos, empleando motores de búsqueda como ScienceDirect, PubMed, Google Académico o Alcorze.

Para la gestión de los materiales obtenidos se contó con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley y se empleó el estilo de citas de la *American Medical Association* (AMA, 10th edition).

Las palabras clave utilizadas fueron “*equine*”, “*anaesthesia/anesthesia*”, “*partial intravenous anaesthesia/anesthesia*”, “*balanced anesthesia/anaesthesia*”, “*inhaled anaesthesia/anesthesia*” y sus combinaciones booleanas. A partir de los resultados, se amplió la búsqueda utilizando los nombres de los fármacos o familias de fármacos más empleados para la técnica PIVA en caballos: “*ketamine*”, “*lidocaine*”, “*opioid*” y “*alpha-2-agonist*”.

Se han incluido trabajos publicados en inglés, español y alemán, desde febrero de 1977 hasta agosto de 2019, que hacen referencia a los procedimientos anestésicos PIVA en la especie equina y a los fármacos más empleados en ésta, utilizando material relativo a otras especies cuando ha sido conveniente para la comprensión de ciertos términos o conceptos de carácter

más general sobre anestesia. Se han excluido de esta revisión bibliográfica aquellos trabajos en los que se mencionan drogas que no se emplean de manera frecuente en protocolos PIVA en caballos, dados los límites establecidos para la extensión máxima de este trabajo fin de grado.

Para lograr el segundo objetivo propuesto y alcanzar una perspectiva más realista del tema escogido, el trabajo se ha complementado con una encuesta a 50 veterinarios que llevan a cabo anestias generales en équidos en distintos hospitales del mundo, en la cual se les formulaban preguntas relacionadas con las distintas combinaciones de anestésicos que emplean y las posibles ventajas y desventajas de la técnica PIVA. Los resultados obtenidos de dicha encuesta se han analizado de forma descriptiva y se han comparado con los de la revisión bibliográfica.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el apartado anterior, se obtuvieron 115 artículos científicos y capítulos de libros. De estos, 6 hablan de la AG como un concepto amplio, 9 se centran en la AG inhalatoria y los agentes que se emplean en ella, 61 en el uso de PIVA y 39 estudian características específicas de los fármacos IV más empleados en la anestesia balanceada de équidos.

5. 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1.1. ANESTÉSICOS INHALATORIOS:

Hoy en día se emplean básicamente 4 agentes para la anestesia inhalatoria en équidos: el halotano, el isoflurano, el sevoflurano y, en menor medida, el desflurano. Todos ellos son derivados halogenados del éter y se administran diluyendo su vapor saturado en un gas transportador como puede ser el oxígeno o una mezcla de éste con aire, que luego inhala el paciente. Ello hace que sus efectos sean fácilmente controlables, mediante la regulación de la presión parcial o la concentración del anestésico en el gas que lo transporta^{7,15}.

Producen amnesia por acciones a nivel cerebral e inmovilización y relajación muscular por depresión de redes de motoneuronas a nivel espinal, aunque todavía se desconoce su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, no producen analgesia¹⁵.

De los agentes mencionados, el de mayor potencia anestésica es el halotano, seguido de isoflurano, sevoflurano y desflurano¹⁶, dependiendo ésta de la solubilidad del agente en sangre y en grasa⁷. Cuanto más soluble en sangre, mayor es el tiempo necesario para la

instauración de un equilibrio entre la presión parcial de anestésico en los alvéolos y la del SNC, así como el tiempo de eliminación¹⁵.

Es por esto último que a la hora de la recuperación anestésica, la duración de la anestesia y la dosis de anestésicos administrada juegan un papel fundamental, pues de ellos depende la acumulación de estos agentes en los tejidos. Es decir, aquellos agentes con mayor solubilidad en grasa dan lugar a una recuperación más prolongada⁷.

Además, los agentes inhalatorios deprimen de forma dosis-dependiente el sistema respiratorio y cardiovascular^{17,18}, reduciendo el gasto cardíaco (GC) y la PA, lo cual conlleva un menor flujo sanguíneo a los órganos, como el hígado o el riñón, cuya funcionalidad se ve afectada¹⁹.

5.1.2. AGENTES INTRAVENOSOS EMPLEADOS HABITUALMENTE EN PIVA:

Los agentes intravenosos que más habitualmente se emplean en combinación con agentes inhalatorios para elaborar protocolos de PIVA son la lidocaína, la ketamina, los agonistas de los receptores α 2-adrenérgicos (α 2-agonistas) y los opioides²⁰. A continuación se realiza una revisión de dichos fármacos de manera individual para profundizar en su farmacocinética y farmacodinámica:

5.1.2.1. LIDOCAÍNA

La lidocaína es un fármaco perteneciente a la familia de los anestésicos locales, concretamente a la de las aminoamidas²¹, que actúa mediante el bloqueo de los canales del sodio y se ha usado tradicionalmente como anestésico local, así como antiarrítmico²². Este agente se metaboliza vía hepática mediante el sistema citocromo P450 y sus metabolitos más importantes son la monoetilglicinexilidida y la glicinexilidida, el primero de los cuales es después transformado en componentes que han demostrado tener cierta actividad farmacológica en animales de laboratorio²³. Se trata de un fármaco con una vida media corta, por lo que suele administrarse en forma de IC precedida de una dosis de carga cuando se emplea en PIVA⁹. En cuanto a la vía de excreción, tanto la droga como sus metabolitos se eliminan por vía renal^{24,25}.

Su administración durante la AG permite reducir la cantidad necesaria de anestésicos inhalatorios. Doherty y Frazier en 1998, consiguieron reducciones en los requerimientos de halotano de entre el 20 y el 70% de una forma dosis-dependiente, aunque este efecto reductor solo se daba a partir de concentraciones séricas mayores a 5 μ g/ml²⁵. Otros autores también describen reducciones de las necesidades tanto de isoflurano como sevoflurano entre un 20% y un 27%, en cirugías electivas y también en laparotomías de emergencia²⁶⁻²⁹. Esta reducción

podría asociarse a las acciones analgésica y sedante que se le atribuye, aunque se desconoce el mecanismo exacto de dichas acciones^{22,30}. A éstas últimas características también se les atribuye el hecho de que su administración IV no altera los parámetros cardiovasculares^{25,27,29,31,32}, llegando incluso a mejorarlos^{26,33}.

Sin embargo, concentraciones elevadas de lidocaína en plasma son tóxicas, afectando principalmente al SNC y al sistema musculoesquelético^{22,34}, y se ha sugerido que sus metabolitos activos también pueden tener un papel en la aparición de los signos de toxicidad¹¹.

A concentraciones de 1,85 y 4,53 µg/ml en plasma, caballos conscientes manifestaron temblores musculares y ataxia, así como disfunción visual y ansiedad³⁴. Estos signos quedan enmascarados durante la AG por la acción de los anestésicos inhalatorios, y aparecen principalmente en el momento de la recuperación anestésica⁹.

Aun así, se recomienda que la dosis de carga se administre en un intervalo de 10-15 minutos, a la vez que se reduce la cantidad de agente inhalatorio administrado^{25,26} ya que el descenso en el GC que producen se traduce en una reducción del aclaramiento de la lidocaína en hígado, aumentando su concentración en sangre³⁵. Por el mismo motivo se recomienda emplear dosis menores a las descritas en caballos comprometidos metabólicamente, como pueden ser aquellos que presentan un síndrome abdominal agudo (SAA), debido a la hipovolemia que suelen presentar^{35,36}.

Otro factor que puede afectar a la concentración plasmática de lidocaína es su administración junto a otras drogas, como por ejemplo la ketamina, cuyo metabolismo también está regulado por el sistema citocromo P450 hepático, ya que retrasan su aclaramiento²⁹, así como situaciones de compromiso de la función hepática¹¹.

No obstante, existe también una gran variabilidad individual en cuanto a los niveles séricos de lidocaína en caballos que reciben una misma dosis, lo que puede deberse al nivel de dolor que experimenta cada individuo. El dolor aumenta el GC y éste, a su vez, aumenta el ritmo de aclaramiento, por lo que descienden los niveles del agente en sangre más rápidamente^{26,36}.

En cuanto a la dosis o el ritmo de infusión, no se recomiendan dosis de carga superiores a 2 mg/kg ni ritmos de infusión superiores a 50 µg/kg/min, para evitar niveles plasmáticos tóxicos para el SNC⁹. Además, es aconsejable reducir o detener la IC 30 minutos antes del final de la anestesia, para evitar la aparición de signos de toxicidad que afecten a la recuperación anestésica, ya que su corta vida media hace que desaparezca rápidamente al cesar el aporte del agente^{9,29,31,37}.

Otras características destacable son sus propiedades procinéticas, demostradas in vitro sobre fibras de músculo liso de duodeno equino, y antiinflamatorias^{35,36,38,39}. Ellas han popularizado el uso de lidocaína a la hora de tratar el dolor gastrointestinal y prevenir el íleo post-operatorio, administrándola durante la cirugía y en el post-operatorio^{27,36,39}. Sin embargo, recientemente Freeman (2019) pone en entredicho su eficacia⁴⁰.

5.1.2.2. KETAMINA

La ketamina es un agente disociativo que actúa como antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), así como sobre otro tipo de receptores como los nicotínicos, muscarínicos, opioides o GABAa⁴¹. Su antagonismo con los receptores NMDA y su carácter depresor de la actividad de las estructuras cerebrales responsables de responder a estímulos nocivos, le confiere efecto analgésico, amnésico y psicomimético^{9,42}. Además, tiene efecto inmovilizante⁹ y existe controversia sobre su posible uso como tratamiento de la endotoxemia⁴³. Al igual que la lidocaína, se metaboliza mediante el sistema citocromo P450 y da lugar a la norketamina, un metabolito activo que tiene efectos similares a su precursor pero en menor medida, así como una vida media más corta^{9,41}. Tanto la ketamina como sus metabolitos se excretan por vía renal⁴¹.

Este fármaco está formado por una mezcla racémica de dos enantiómeros, el S (levogiro) y el R (dextrogiro)⁴⁴. El enantiómero S tiene dos veces mayor potencia analgésica que la mezcla racémica⁴⁵ y cuatro veces más que el enantiómero R⁴⁶. Además posee una mayor velocidad de aclarado, lo que se traduce en una mayor calidad en la recuperación anestésica⁴⁷, aunque se ha sugerido que esto también puede suponer una falta de efecto antinociceptivo, al no alcanzarse la concentración plasmática suficiente⁴⁸. Sin embargo, la mezcla racémica es la única forma de la ketamina comercialmente disponible⁹.

Es importante recordar que los anestésicos disociativos mantienen ciertos reflejos normalmente empleados para la monitorización del plano anestésico, por lo que, con el fin de evitar errores y sobredosificaciones a lo largo de la monitorización, se recomienda emplear parámetros alternativos como el grado de relajación muscular o la ausencia de nistagmo⁹. Además, la ketamina estimula el sistema simpático, aumentando la frecuencia cardíaca (FC), la PA y el GC, parámetros que los anestésicos inhalatorios suelen deprimir, haciendo que la adición de ketamina a una AG inhalatoria resulte beneficiosa^{49,50}.

Muir y Sams en 1992 consiguen reducciones de entre el 15 y el 37% en los requerimientos de halotano al añadir ketamina al protocolo anestésico⁴⁹, y Pöppel en 2015 lo hace en un 20% al utilizar isofluorano⁵¹. Estas disminuciones en la CAM de los anestésicos inhalatorios se deben al efecto analgésico de este fármaco^{49,51}.

Tanto la ketamina como sus metabolitos se acumulan en grasa y músculo⁴⁹, lo que puede provocar excitación del SNC⁴¹ al redistribuirse en sangre y cerebro durante la recuperación anestésica, disminuyendo así la calidad de ésta⁴⁹. Es por ello que no se recomienda su administración como agente único en IC en procedimientos quirúrgicos de más de 60 minutos o más de 2 mg/kg en total en forma de bolos repetidos⁴¹. Se aconseja reducir progresivamente su administración y parar 15-20 minutos antes del fin de la anestesia^{9,52}, así como la administración de un α 2-agonista justo antes del despertar para contrarrestar dicha excitación⁵³.

5.1.2.3. AGENTES OPIOIDES

Se trata de componentes alcaloides cuyo principal sitio de acción son los receptores opioides, localizados tanto en el SNC como en nervios periféricos⁵⁴, que al ser estimulados inhiben la actividad adenil-ciclasa y la apertura de canales de potasio y de calcio dependientes de voltaje⁵⁵. Estos receptores pueden dividirse en μ , δ y κ , y presentar, a su vez, varios subtipos⁵⁵.

Los receptores tipo μ son los principales responsables del potente efecto analgésico que se atribuyen a los opioides. No obstante, son también responsables del desarrollo de dependencia y de efectos adversos como excitación, bradicardia, constipación y depresión respiratoria⁵⁶. En cambio, la activación de los receptores tipo κ tiene un efecto sedante, pero su efecto analgésico es menor⁵⁵.

Los opioides pueden clasificarse en categorías según su afinidad y selectividad por los distintos tipos de receptores ya nombrados, diferenciándose entre agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas⁵⁵. Ejemplos de agentes pertenecientes a cada uno de estos grupos son⁵⁷:

- Agonistas puros: morfina, petidina, metadona, heroína, fentanilo
- Agonistas parciales: buprenorfina
- Agonistas-antagonistas: butorfanol, nalbufina, pentazocina, decocina
- Antagonistas: nalaxona, naltrexona

De todos los opioides mencionados anteriormente, los más utilizados y estudiados en clínica equina son la morfina y el butorfanol, por lo que este apartado se centra básicamente en estos dos agentes.

La morfina, tiene gran afinidad por los receptores μ , lo cual le proporciona una gran potencia analgésica, pero también multitud de efectos secundarios⁵⁸. El butorfanol, por otro lado, actúa como antagonista de los receptores μ y como agonista de los κ , por lo que produce efectos adversos menos severos, aunque también menor analgesia⁵⁹.

El córtex cerebral de los équidos presenta un mayor número de receptores μ que otras especies como la humana o la canina, y ello puede ser el motivo por el que en esta especie se da una mayor excitación del SNC^{13,54}, manifestándose disforia, euforia e incremento de la actividad motora y del tono muscular de forma dosis-dependiente⁵⁸. Esta excitación, junto con un efecto reductor de la motilidad gastrointestinal, hacen impopular su uso en anestesia balanceada de équidos¹² ya que esto último incrementa el riesgo de aparición de íleo post-quirúrgico, siendo este riesgo menor en caballos recibiendo butorfanol que en los que reciben morfina^{59,60}.

Aunque los opioides han demostrado un claro efecto reductor de los requerimientos de anestésicos inhalatorios en animales como los roedores^{61,62} o los perros^{63,64}, en los équidos este efecto presenta una gran variabilidad individual^{65,66}. Matthews y Lindsay en 1990, al adicionar butorfanol a una AG mantenida con halotano, obtuvieron tanto incrementos como reducciones de hasta el 30% en los requerimientos del anestésico inhalatorio⁶⁵. Steffey en 2003 obtuvo resultados similares en caballos anestesiados con isofluorano y recibiendo bolos de morfina, con disminuciones de hasta el 20% en la CAM e incrementos que llegaban al 56%⁶⁷.

Los opioides han demostrado tener acción analgésica por medio de la inhibición directa de la transmisión de información nociceptiva, así como por la activación de circuitos de control del dolor, en varios estudios sobre la especie equina^{55,58,59,68}, a pesar de que otros no han podido demostrarlo^{69,70}. Esta discrepancia podría deberse a que algunos de los métodos de estudio empleados podrían estar causando la aparición de movimientos reflejos al estimular fibras no específicas para la conducción del dolor⁷¹. De hecho, los efectos analgésicos de los opioides se aprecian mejor en estudios clínicos que en experimentales⁵⁹.

Cabría esperar de la administración de opioides una mejora en los parámetros cardiovasculares que los agentes inhalatorios deprimen, por estimulación del tono simpático^{58,67,71}. Estos son los efectos que describe Steffey en 2003 tras administrar dosis de 2 mg/kg de morfina a caballos

anestesiados con isofluorano, aunque dosis más bajas, de entre 0,1 y 0,25 mg/kg, no lo alteraron de forma significativa^{67,72-76}. En el caso del butorfanol, ningún autor aprecia cambios en los parámetros cardiovasculares al incluirlo en protocolos de PIVA^{65,66,75}.

Los efectos excitatorios que tienen estos fármacos sobre el SNC aparecen en la recuperación anestésica, pudiendo reducir su calidad^{56,67,74}. Sin embargo, otros autores describen mejoras en la calidad de ésta, atribuyéndola a sus efectos sedantes^{72,73,76,77}.

Por tanto, es de esperar que la morfina, con mayor afinidad por los receptores tipo μ , de lugar a recuperaciones anestésicas de menor calidad que el butorfanol⁷¹, cuya administración durante la anestesia no influye de forma significativa en la recuperación^{71,75}.

5.1.2.4. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES α 2-ADRENÉRGICOS (α 2-AGONISTAS)

Como su nombre indica, son agentes agonistas de los receptores α 2-adrenérgicos, aunque también tienen cierto efecto sobre los adrenoreceptores tipo α 1⁷⁸. Al actuar sobre los primeros, inhiben la liberación de noradrenalina al espacio sináptico, inactivando la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje a la vez que activan los de potasio, entre otros efectos⁷⁹. La estimulación de dichos receptores tiene efectos sobre la presión sanguínea, la función renal y la liberación de insulina, así como de la cognición, la memoria y el comportamiento⁸⁰.

Los α 2-agonistas empleados de manera habitual en anestesia balanceada son la dexmedetomidina, la medetomidina, la detomidina, la xilacina y la romifidina¹³. Cada uno de ellos tiene diferente afinidad por los receptores α 2-adrenérgicos, la cual se puede valorar mediante el ratio de especificidad α 2/ α 1, siendo 160/1 en la xilacina, 260/1 en la detomidina, 340/1 en la romifidina⁷⁸ y 1620/1 tanto en la medetomidina como su enantiómero, la dexmedetomidina⁸¹.

Se caracterizan por ser potentes sedantes, analgésicos y relajantes musculares, de una forma dosis-dependiente¹³, teniendo efectos equiparables a los producidos por la estimulación de receptores opioides tipo μ , ya que ambos receptores se localizan en regiones similares del cerebro⁸². Son estos potentes efectos los que permiten reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios de forma dosis y tiempo-dependiente^{51,74,83-88}.

Parece darse un efecto techo en cuanto a la sedación, que a partir de determinadas dosis solo se prolonga, sin incrementarse. Éste se da a dosis de 20-40 μ g/kg de detomidina y de entre 1,1 y 2,2 mg/kg de xilacina⁸¹. Sin embargo, no se ha hallado una dosis de romifidina a partir de la

cual se dé este efecto, aunque sí se ha determinado que éste es el α 2-agonista cuyos efectos tienen mayor duración, seguido de la detomidina, la medetomidina y la xilacina⁸⁹⁻⁹¹.

Al igual que ocurre con la ketamina, el uso de α 2-agonistas en IC en caballos bajo AG provoca que planos anestésicos adecuados den la impresión de ser superficiales, debido a que los reflejos oculares están más activos que cuando se administra únicamente anestesia inhalatoria^{37,92,93}. Sin embargo, las dosis empleadas clínicamente de estos agentes sí que deprimen de manera importante al sistema cardiovascular^{12,90}, ya que producen una vasoconstricción periférica inicial que da lugar a una hipertensión transitoria y luego evoluciona a una hipotensión moderada pero prologada en el tiempo⁹⁴. Esto se debe a la instauración de una bradicardia secundaria a un descenso en la actividad simpática del SNC y un aumento del tono vagal^{13,37,81,82,90,94}, así como un descenso inicial del GC que luego vuelve a los niveles basales¹³.

Sin embargo, al estudiar los efectos de la romifidina sobre los parámetros cardiovasculares al incluirla en un protocolo PIVA, éstos no fueron diferentes a los obtenidos en caballos anestesiados únicamente con agentes inhalatorios⁹⁵, o incluso fueron mejores⁸⁷. En el caso de la medetomidina y la dexmedetomidina, su alto ritmo de aclaramiento y su corta vida media obligan a su administración en forma de IC al emplearse como adyuvante de anestésicos inhalatorios^{92,96}. Esta forma de administración permite mantener la hipertensión inicial mencionada, contrarrestando así el efecto hipotensor de los agentes volátiles⁹⁰ y demostrando mantener los parámetros cardiovasculares dentro de rangos aceptables⁹². La xilacina, en cambio, se caracteriza por tener un efecto hipotensor ligeramente menor, así como una menor duración de la bradicardia, seguramente debido a que es el agente de esta familia con mejor afinidad por los adrenoreceptores α 2⁹⁰.

Es importante recordar, pues, que estos efectos depresores de los α 2-agonistas van a exacerbar los que ya producen los anestésicos inhalatorios por sí solos^{10,13}, aunque el descenso en los requerimientos de estos últimos puede llegar a permitir una mejor función cardiovascular que si lleváramos a cabo una anestesia exclusivamente inhalatoria^{13,97}.

Además, los α 2-agonistas también producen arritmias cardíacas, como bloqueos auriculo-ventriculares de segundo grado o, más raramente, bloqueos sino-atriales^{81,90}.

Estos agentes también se han relacionado con un descenso de la motilidad intestinal, especialmente en ciego y colon ventral, y depresión en los mecanismos termorreguladores^{91,98}, además de con incrementos en la presión intrauterina en yeguas⁸¹, aunque varios estudios apoyan que es seguro su uso en yeguas gestantes tanto en cirugías electivas como de emergencia¹³.

La administración de dosis bajas de α 2-agonistas durante la AG, así como previamente a la recuperación anestésica, permite que ésta sea tranquila y con un menor número de intentos de levantarse, aunque de mayor duración^{37,51,53,85,88,92,99-102}. Esto se atribuye principalmente a los efectos sedantes y analgésicos de estos agentes^{9,12,53}. De entre los distintos α 2-agonistas, la romifidina ha demostrado producir un menor nivel de ataxia al compararla con dosis equisedantes de xilacina y detomidina^{89,103}, lo que puede mejorar la recuperación anestésica. Sin embargo, en los estudios realizados por Devisscher en 2010 y Niimura del Barrio en 2017, en los que se compara la calidad de la recuperación de caballos recibiendo isoflurano con la de aquellos que, además, reciben romifidina, no se aprecian diferencias significativas^{95,104}.

5.1.3. COMBINACIONES DE AGENTES INTRAVENOSOS

5.1.3.1. LIDOCAÍNA Y KETAMINA

Se han combinado lidocaína y ketamina con agentes inhalatorios en las especies caprina¹⁰⁵ y canina⁶³, dándose en ambas una reducción de la CAM mayor a la que producen estos agentes por separado, a la vez que no aparecen los efectos secundarios normalmente asociados a la ketamina.

Este efecto reductor de la CAM también se da en la especie equina. Enderle (2008) describe un descenso en los requerimientos de isoflurano de hasta un 40%¹⁰⁶, y Villalba (2011) llega a reducirlos en un 49%¹⁰⁷. Estos resultados sugieren un efecto sinérgico entre ambos agentes^{26,27,29,33,49,51,108}.

Su administración durante la AG inhalatoria también disminuye las necesidades de tiopental para profundizar el plano anestésico y de dobutamina para mantener la PA dentro de rangos aceptables¹⁰⁶, debiéndose seguramente a dos factores: el menor aporte de anestésico inhalatorio y la acción estimulante de la ketamina sobre el sistema cardiovascular^{50,51,107}.

Al igual que en las otras especies mencionadas, en caballos la lidocaína también contrarresta los efectos indeseables de la ketamina, como son la rigidez muscular, la sudoración y la excitación, aunque no se aprecian diferencias significativas en la calidad de la recuperación anestésica al compararla con la de aquellos caballos que recibían únicamente anestésico inhalatorio^{106,107}. Es por ello que se recomienda la administración de un α 2-agonista a la hora del despertar anestésico de caballos que reciben esta combinación en PIVA, para minimizar las complicaciones que ésta implica¹⁰⁶.

5.1.3.2. LIDOCAÍNA, KETAMINA Y OPIOIDES

En el único estudio en la especie equina que se menciona esta combinación, realizado por Villalba en 2011, la adición de morfina a un protocolo de PIVA que incluía lidocaína, ketamina e isoflurano no redujo de forma adicional la CAM¹⁰⁷ del agente inhalatorio, lo que concuerda con la mayoría de estudios sobre efecto de los opioides sobre los requerimientos de anestésico inhalatorio disponibles hasta el momento^{65-67,72,74-77,109}.

En ese mismo estudio, aunque sin llegar a ser significativa, se aprecia cierta diferencia en cuanto a la recuperación anestésica, obteniéndose mejores resultados con la segunda combinación¹⁰⁷. Sin embargo, hoy en día se desconoce si la administración de opioides durante la anestesia inhalatoria supone un beneficio o no para la recuperación anestésica^{67,72-74,76}, aunque algunos autores concluyen que en el caso del butorfanol, un opioide muy utilizado en clínica equina, no parece influir de manera importante^{71,75}.

5.1.3.3. α 2-AGONISTAS Y OPIOIDES

Es habitual en la clínica equina la adición de un opioide y un α 2-agonista a la AG inhalatoria, aún no habiéndose registrado datos suficientemente representativos que apoyen esta práctica⁷⁰.

En perros, la combinación de butorfanol y medetomidina ha conseguido reducir hasta un 20% los requerimientos de isoflurano, además de mostrar un efecto sinérgico en cuanto la analgesia⁶⁴.

La misma combinación de fármacos se empleó posteriormente en un estudio en caballos¹⁰⁹, no hallándose diferencias significativas en cuanto a la reducción de las necesidades del gas anestésico, así como tampoco en los parámetros cardiovasculares ni en la recuperación anestésica, en comparación con caballos que recibieron únicamente medetomidina junto con el gas anestésico.

Bennett (2004) tampoco logra reducir la CAM del agente inhalatorio, en este caso halotano, al comparar caballos recibiendo xilacina con otros recibiendo, además, morfina⁷⁰. Los parámetros cardiovasculares obtenidos en este estudio tampoco se ven alterados significativamente por la adición de morfina al protocolo anestésico, ni tampoco la calidad de la recuperación anestésica. Lo mismo sucede en el estudio de Benmansour en 2014¹¹⁰.

Estos resultados fundamentan la afirmación antes mencionada sobre la adición de opioides a protocolos PIVA que administran α 2-agonistas como único agente IV en PIVA⁷⁰

5.1.3.4. α 2-AGONISTAS Y KETAMINA

Canola en 2015 menciona esta combinación como la más empleada en AG equina⁵⁰.

Aunque ambos agentes se caracterizan por reducir el aporte necesario de anestésico inhalatorio al emplearse en PIVA^{49,51,70,74,83-88,102}, al administrar conjuntamente romifidina y ketamina a caballos anestesiados con isoflurano, la CAM se reduce únicamente en un 29%¹¹¹. Estos resultados no parecen indicar una sinergia entre los agentes en cuanto a la reducción de las necesidades de anestésicos inhalatorios.

Aunque cabría esperar una mayor estabilidad a nivel hemodinámico de la combinación de ketamina y α 2-agonistas, ya que el efecto simpaticomimético de la primera contrarresta el cardiodepresor de los segundos^{12,49,51,90}, en el estudio anteriormente mencionado, los parámetros cardiovasculares no difirieron significativamente entre los grupos, a pesar de ser estables y de buena calidad en ambos.

La administración de α 2-agonistas en el momento de la recuperación anestésica está ampliamente extendida en medicina equina, ya que su efecto sedante permite recuperaciones tranquilas y sin incidentes⁵³. Éstos parecen enmascarar la rigidez muscular y la excitación del SNC asociadas a la ketamina en este periodo, aunque se prolongue la duración de la recuperación^{20,49,112}. Sin embargo, Nannanore en 2012 no aprecia diferencias ni en la duración ni en la calidad de la recuperación entre los grupos estudiados¹¹¹.

5.1.3.5. α 2-AGONISTAS Y LIDOCAÍNA

Valverde en 2010 consigue una reducción del 34% la CAM de isoflurano respecto a la definida en la especie equina¹⁸ al emplear lidocaína y medetomidina en su protocolo PIVA¹¹³. Esta reducción es mayor que las descritas para anestésias balanceadas basadas únicamente en lidocaína^{25-29,33} o medetomidina^{37,85,86}, por lo que se puede deducir de ello un efecto sinérgico entre estos fármacos a la hora de reducir los requerimientos de anestésicos inhalatorios. Además, en el mismo estudio se describe un mejor mantenimiento del plano anestésico respecto a caballos cuya anestesia se basa en isoflurano y lidocaína¹¹³. Ambos resultados podrían atribuirse a la sedación adicional que supone la adición de medetomidina al protocolo anestésico^{31,34}, así como al efecto analgésico de ambas drogas^{13,22,30}.

En el mismo estudio, los valores del GC fueron similares en los dos grupos, pero la PA del grupo que recibía medetomidina fue mayor, perdiéndose atribuir al efecto hipertensor que tiene ésta al ser administrada en IC⁹². Sin embargo, se sospecha que dichos resultados fueron consecuencia del mantenimiento de los caballos en un plano anestésico insuficientemente profundo¹¹³.

No se describen diferencias significativas entre los grupos a la hora de la recuperación anestésica, a pesar de los efectos beneficiosos que la medetomidina tienen sobre ella^{37,85,92}.

Cabe recordar que los agentes α 2-agonistas deprimen la motilidad intestinal, lo cual puede predisponer al desarrollo de un íleo postoperatorio⁹⁸ y que, además, pueden inducir la aparición de arritmias cardíacas^{81,90}. La lidocaína posee efectos procinéticos³³ y antiarrítmicos²² que podrían disminuir el riesgo de que esto suceda.

5.1.3.6. α 2-AGONISTAS, LIDOCAÍNA Y KETAMINA

Kruger en 2009 afirma que la combinación de drogas IV que se emplea con mayor frecuencia en anestesia balanceada equina es la de lidocaína, ketamina y medetomidina¹¹⁴. En el estudio realizado por Kempchen (2012) en el que se comparan caballos anestesiados con isoflurano y recibiendo los agentes IV mencionados con otros que solo reciben lidocaína y ketamina, la CAM disminuye hasta un 35%¹¹². Esto supone una reducción del 50% respecto a la CAM de isoflurano descrita para esta especie¹⁸. Kruger (2009), consigue reducir el aporte de halotano en un 39% al administrar la misma combinación de drogas IV a 5 caballos bajo condiciones clínicas, aunque a dosis diferentes¹¹⁴.

Los parámetros cardiovasculares obtenidos con esta combinación son de buena calidad^{112,114}, ya que al disminuir el aporte de gas anestésico, también se reducen sus efectos sobre este sistema¹⁵, a lo que se añade el efecto simpaticomimético de la ketamina^{49,51} y el vasoconstrictor de la medetomidina⁹².

La administración de una dosis de medetomidina a los caballos que no la habían recibido durante la anestesia consiguió resultados similares en cuanto a la calidad de la recuperación que aquellos que sí que lo habían hecho. Estos resultados confirman que la administración de un α 2-agonistas en IC durante la AG permiten no tener que administrar una dosis adicional de éste al final del procedimiento anestésico¹¹².

5.2. ENCUESTA:

Se realizó una encuesta a un total de 50 veterinarios que ejercen en diferentes países y que realizan habitualmente procedimientos anestésicos en équidos. Las cinco primeras cuestiones de la encuesta buscan dar una idea general del perfil de los participantes y se muestran en la **tabla 1**. El resto de cuestiones se centran en el uso de PIVA y su opinión personal respecto a ella.

Tabla 1: perfil general de los encuestados

1. ¿En qué país ejerce actualmente?	Australia (4%), Austria (2%), Bélgica (2%), Canadá (4%), España (26%), Estados Unidos de América (16%), Estonia (2%), Francia (8%), Grecia (2%), Holanda (2%), Nueva Zelanda (2%), Perú (4%), Suiza (2%), Sudáfrica (2%) y Reino Unido (22%).
2. ¿Es la persona que realiza normalmente los procedimientos anestésicos en el centro en el que trabaja?	Sí (90%) No (10%)
3. ¿Realiza AG exclusivamente en la especie equina?	Sí (46%) No (54%)
4. Años de experiencia en cuanto al manejo anestésico de équidos	Menos de 1 año (8%) Entre 1 y 5 años (30%) Más de 5 años (62%)
5. ¿Qué experiencia tiene en el manejo anestésico de équidos?	De 0 a 5 (26%) De 5 a 10 (26%) De 10 a 20 (13%) Más de 20 (36%)

6. Del 1 al 10 (siendo 1 “nunca” y 10 “siempre”) ¿con qué frecuencia diría que utiliza PIVA como técnica de elección para sus AG?

Entendiéndose que un valor a partir de 6 significa que utilizan esta técnica de manera habitual dentro de sus protocolos anestésicos y por debajo no lo hacen, los resultados indican que el 66% de los encuestados hacen uso de esta técnica habitualmente, frente al 34% que no lo hacen. Cabe destacar que del 100% de los encuestados, el 50% elige valores entre “9” y “10”. En la **tabla 2** se muestran los resultados obtenidos a esta pregunta.

Tabla 2: frecuencia de uso de protocolo PIVA como técnica de elección
1 = nunca, 10 = siempre

Frecuencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
N	0	5	5	1	6	0	2	6	12	13	50
%	(0%)	(10%)	(10%)	(2%)	(12%)	(0%)	(4%)	(12%)	(24%)	(26%)	

7. ¿Cuáles de los siguientes agentes intravenosos diría que utiliza de manera habitual para suplementar una anestesia general inhalatoria? (Respuesta múltiple: α 2-agonistas, ketamina, lidocaína y opioides)

Al ser una pregunta de respuesta múltiple, cada participante ha podido seleccionar más de un fármaco y es por ello que la suma de los porcentajes no es 100.

La ketamina y los α 2-agonistas fueron los principales agentes seleccionados, ambos por el 84% de los participantes, seguidos de la lidocaína (70%) y, en último lugar, los opioides (42%).

El uso de ketamina ha demostrado reducir los requerimientos de gases anestésicos^{49,51}, los cuales causan, como se ha mencionado anteriormente, depresión cardiovascular^{17,18}. Ello, junto a su efecto beneficioso sobre los parámetros hemodinámicos^{49,51}, lo hacen un buen candidato para su uso en caballos comprometidos metabólicamente.

En cuanto a los α 2-agonistas, además de reducir la CAM de los agentes inhalatorios^{51,74,83-88}, gracias a su efecto sedante¹³, proporcionan recuperaciones anestésicas de mejor calidad^{37,51,53,85,88,92,99-102}.

Como se verá más adelante, la lidocaína es el agente más empleado en casos de cirugía de cólico, atribuyéndose esto a sus propiedades antiinflamatorias y procinéticas^{35,36,38,39}.

Por otro lado, la menor predilección por los opioides respecto al resto de agentes IV puede estar relacionada con la excitación del SNC y la disminución en la motilidad intestinal que producen^{12,13,54}.

8. Escriba los 3 protocolos de PIVA que cree que utiliza con mayor frecuencia (respuesta abierta)

Mientras algunos participantes contestaron de forma muy específica, otros no profundizaron excesivamente en su respuesta. Además, no todos los participantes mencionaron un total de tres combinaciones, por lo que el número de protocolos anestésicos obtenidos es de 106 frente a los 150 que cabría esperar. Sin embargo, se descartaron 10 protocolos del total obtenido (106) debido a que incluyen agentes diferentes a los incluidos en la revisión bibliográfica de este trabajo por los criterios de exclusión mencionados anteriormente en la metodología, por lo que el total de protocolos será 96.

La mayoría de los protocolos (64/96, 66,67%) hacen referencia al uso de un solo agente IV junto al gas anestésico, frente al 33,33% (32/96) que mencionan el uso de combinaciones de dos o tres agentes.

Dentro de los protocolos que incluyen un solo agente IV, el 42,19% (27/64) hacen referencia a un α 2-agonista, entre los que se mencionan, por orden de frecuencia, la romifidina (10/27,

37,04%), la dexmedetomidina (6/27, 22,22%), la medetomidina (6/27, 22,22%), la detomidina (3/27, 11,12%) y la xilacina (1/27, 3,70%). En el 3,70% (1/27) restante no se menciona el tipo de α 2-agonista empleado.

En solo 11 de estos 27 protocolos se especifica la forma de administración, siendo 9 en IC y 2 en bolos.

El uso tan extendido de los α 2-agonistas es comprensible, pues presentan numerosas ventajas: son analgésicos y sedantes¹³, lo cual permite reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios^{51,74,83-88} y proporciona recuperaciones anestésicas más seguras y de mayor calidad^{37,51,53,85,88,92,99-102}. Sin embargo, también deprimen la función cardiovascular y dan lugar a arritmias cardíacas^{12,81,90}, aunque cabe destacar que los tres α 2-agonistas más empleados por los participantes de la encuesta son también los que producen menores efectos indeseados sobre la función cardiovascular^{87,92,95,96}. La romifidina ha demostrado dar lugar a parámetros cardiovasculares mejores⁸⁷ o iguales⁹⁵ a los que se presentan en las AG basadas únicamente en agentes inhalatorios, al igual que la dexmedetomidina y la medetomidina^{81,87,92,96}. Además, el efecto sedante de la romifidina es el más prolongado que en el resto de α 2-agonistas⁸⁹⁻⁹¹, lo que puede jugar también un papel importante en la mayor predilección por este agente entre los anestesiistas encuestados.

El segundo agente en solitario más utilizado es la lidocaína (21/64, 32,81%). A pesar de que el 42,86% (9/21) no especifican su forma de administración, más de la mitad de los protocolos (11/21, 52,38%) son en IC, mientras que solo un 4,76% (1/21) lo administra en forma de bolos. Su popularidad puede estar relacionada con sus efectos procinéticos, analgésicos y antiinflamatorios^{22,30,35,36,38,39}, los cuales permiten reducir notablemente los requerimientos de gases anestésicos^{25-27,29,108}, así como la probabilidad de aparición de íleo postoperatorio^{35,36,38,39}.

El siguiente agente IV más utilizado en solitario es la ketamina (13/64, 20,31%). En la mayoría de los casos, los encuestados especifican la forma de administración (9/13, 69,23%), siendo IC en un 38,46% (5/13) y bolos en un 30,77% (4/13). El 30,77% restante no lo menciona.

Este fármaco reduce las necesidades de agentes inhalatorios y mejora los parámetros cardiovasculares^{49,51}, pero la excitación que produce sobre el SNC y su efecto acumulativo en el organismo⁴¹ da lugar a recuperaciones anestésicas de mala calidad^{41,49}, lo que puede ser el motivo de que sea elegido en menor medida que los α 2-agonistas y la lidocaína por los anestesiistas participantes en esta encuesta.

La baja tasa de elección de los opioides como único agente IV empleado en un protocolo PIVA (3/64, 4,69%) se asocia a la preocupación que generan en los veterinarios sus efectos excitatorios sobre el SNC^{12,13,54,56,58} y la depresión en la motilidad intestinal que producen^{59,60}. Dado que el total de los encuestados que mencionan el uso de opioides como agente IV único matizan que los administran en forma de bolos, los participantes podrían estar empleándolos como analgesia de rescate durante la AG, por su potente efecto analgésico^{55,58,59,68}.

El 33,33% (32/96) de los protocolos restantes hacen referencia al uso de combinaciones de dos o tres agentes IV en PIVA. Aunque Kruger en 2009 afirma que la más empleada en anestesia balanceada de équidos es la que incluye lidocaína, ketamina y medetomidina¹¹⁴ y Canola en 2015 defiende que ésta es la que mezcla $\alpha 2$ -agonistas con agentes disociativos (como es la ketamina)⁵⁰, la combinación más utilizada por los participantes de la encuesta fue la que co-administra lidocaína y ketamina (7/32, 21,88%), combinación que ha dado lugar a reducciones en la CAM de hasta el 49%¹⁰⁷, lo cual indica una sinergia entre los fármacos ante el efecto reductor de los requerimientos de gases anestésicos. Esto, junto al efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular^{49,51}, da lugar a parámetros hemodinámicos estables^{106,107}, especialmente importante en aquellos pacientes comprometidos metabólicamente, como puede ocurrir con los caballos sometidos a una AG por un SAA, a los cuales les resulta especialmente beneficioso el efecto procinético y antiinflamatorio que posee la lidocaína^{35,36,38,39}.

Las siguientes combinaciones más utilizadas por los encuestados son la ketamina con $\alpha 2$ -agonistas (6/32, 18,75%) y la ketamina con lidocaína y opioides (6/32, 18,75%).

La administración conjunta de ketamina y $\alpha 2$ -agonistas no ha demostrado un efecto sinérgico en cuanto a la reducción de la CAM de los anestésicos inhalatorios, ni tampoco una mayor estabilidad cardiovascular en comparación con caballos anestesiados únicamente con isoflurano¹¹¹, a pesar de los efectos de la ketamina sobre el sistema nervioso simpático^{49,51}. Sin embargo, su co-administración sí que permite evitar los efectos desfavorables de la ketamina sobre la recuperación anestésica, gracias a los efectos sedantes de los $\alpha 2$ -agonistas^{20,49,53,63}, siendo probablemente éste el motivo de elección de esta combinación por los encuestados.

En cuanto a la inclusión de ketamina junto a lidocaína y opioides a un protocolo de PIVA, Villalba en 2011 no aprecia reducción adicional en la CAM de los agentes inhalatorios más allá de la que producen la combinación de lidocaína y ketamina, ni tampoco diferencias significativas en la

recuperación anestésica¹⁰⁷. El motivo de la decisión de los participantes de incluir un opioide en este protocolo podría relacionarse con su potente efecto analgésico^{55,58,59,68}.

La cuarta combinación más empleada es la que incluye lidocaína, ketamina y α 2-agonistas (5/32, 15,62%), suponiendo el 60,00% (3/5) de estos últimos agentes, la dexmedetomidina y el 20,00% (1/5) romifidina. En el 20,00% (1/5) restante no se especifica el tipo de α 2-agonista empleado. Estos resultados chocan de nuevo con la idea de Kruger en 2009 que, como se ha mencionado, afirma que el más utilizado en esta combinación es la medetomidina¹¹⁴, agente que ningún encuestado menciona al hablar del uso de lidocaína con ketamina y α 2-agonistas.

Esta combinación parece cumplir con la totalidad de los objetivos que se pretenden conseguir con el uso de PIVA: reduce los requerimientos de isoflurano hasta en un 50%, mantiene parámetros cardiovasculares de buena calidad y permite recuperaciones anestésicas tranquilas sin necesidad de administrar sedación adicional^{13,112,114}. Es por ello que llama la atención que solo suponga el 15,62% (5/32) del total de combinaciones mencionadas por los encuestados.

Tanto la combinación de lidocaína con α 2-agonistas como la de estos últimos con opioides se menciona en el 9,37% (3/32) de las respuestas que incluyen combinaciones.

La combinación de lidocaína con α 2-agonistas permite reducir los requerimientos de agentes inhalatorios de forma sinérgica, sin producir alteraciones a nivel cardiovascular¹¹³. Uno de los motivos que puede llevar a los encuestados a elegir este protocolo son las propiedades procinéticas de la lidocaína^{35,36,38}, que podrían contrarrestar la depresión de la motilidad intestinal que producen los α 2-agonistas^{97,98}.

En cuanto al uso de α 2-agonistas junto a opioides en anestésias balaceadas, Bennett en 2004 afirma que ésta es una práctica habitual en la clínica equina, a pesar de no existir evidencias suficientemente representativas para apoyar esta práctica⁷⁰. Los estudios realizados no han conseguido demostrar una reducción de la CAM de los anestésicos inhalatorios, ni mejoras en los parámetros cardiovasculares así como en la calidad de la recuperación anestésica más allá de los que consiguen los α 2-agonistas cuando se administran en solitario^{70,109}. La justificación que podríamos dar a que este protocolo sea empleado de forma habitual por algunos veterinarios podría relacionarse con el efecto analgésico de los opioides^{55,58,59,68}.

El resto de combinaciones incluyen la co-administración de ketamina y opioides (1/36, 3,13%) y ketamina, opioides y α 2-agonistas (1/36, 3,13%). Estas son combinaciones que no se han comentado en la revisión bibliográfica debido a la falta de estudios sobre su uso en équidos.

9. ¿Hay alguna situación concreta en la que utilizaría un determinado protocolo de PIVA?

(respuesta abierta)

Cabe destacar que en esta pregunta existieron ciertas limitaciones a la hora de valorar las respuestas obtenidas ya que se trataba de una pregunta abierta en la que el encuestado no tiene que seleccionar entre distintas opciones, sino escribir su respuesta. Algunos participantes no contestaron a la pregunta y otros aportaron más de una respuesta, teniendo un total de 50 respuestas, de las cuales 5 se descartaron al hacer los participantes una interpretación de la pregunta distinta a la que se pretendía. Por tanto, el total analizado fue de 45 situaciones. De entre estas destacan, por la frecuencia en la que son mencionadas, dos: el SAA (22/45, 48,89%) y las cirugías ortopédicas (11/45, 24,44%).

Del total de participantes que indicó que utilizaban protocolos PIVA en SAA (22), un 18,18% (4/22) no especifica el/los agentes utilizados. En los casos en los que sí que se indican (18/22, 81,82%), utilizan la lidocaína de rutina en sus protocolo PIVA, tanto como agente único (14/18, 77,78%) como en combinación con ketamina (4/18, 22,22%), debiéndose seguramente al efecto antiinflamatorio y procinético que se relaciona con la lidocaína^{35,36,38,39}.

En cuanto a las cirugías ortopédicas, la mayoría de las respuestas no se menciona el/los fármacos utilizados (7/11, 63,64%). Sin embargo, el 36,36% (4/11) restante especifican el uso de α 2-agonistas (2/11, 18,18%), la ketamina (1/11, 9,09%) y la combinación de ketamina, opioides y α 2-agonistas (1/11, 9,09%) como protocolo de PIVA en estas situaciones. Dado el bajo número de encuestados que especifican el agente empleado en esta determinada situación resulta difícil discutir este resultado.

El resto de respuestas incluyen: cirugías electivas (2/45, 4,44%) en las que no se especifica el tipo de cirugía, mastectomías (1/45, 2,22%), cirugías de vías aéreas (1/45, 2,22%), cirugías dentales (1/45, 2,22%) y procedimientos anestésicos en neonatos (1/45, 2,22%), no especificándose los agentes empleados en cada una de ellas.

10. ¿Qué ventajas cree que tiene PIVA sobre la anestesia exclusivamente con agentes inhalatorios? (respuesta abierta)

11. ¿Qué desventajas cree que tiene PIVA sobre la anestesia exclusivamente con agentes inhalatorios? (respuesta abierta)

Al describir las ventajas de PIVA sobre la anestesia inhalatoria, algunos encuestados mencionan más de una, por lo que el total de respuestas es 97. El 92,78% (90/97) de las respuestas hacen

referencia a cinco ideas principales, que además coinciden con los principales objetivos que tiene el uso de PIVA^{9,11,12}: da mayor estabilidad hemodinámica (29,9%), permite un mantenimiento más estable del plano anestésico (18,56%), reduce los requerimientos de gases anestésicos (16,49%), mejora la recuperación anestésica (16,49%) y aporta analgesia intraperitoneal (11,34%). El 7,21% restante menciona otras ventajas.

En cuanto a las desventajas, se obtuvieron un total de 53 respuestas, siendo casi un 20,00% de las respuestas “ninguna”. Entre las que sí mencionan algún inconveniente de esta técnica respecto a la AG puramente inhalatoria, la principal es el coste y el equipamiento necesario (24,53%), seguida de una peor recuperación anestésica (18,87%). Esta última afirmación se asume que hace referencia a aquellas anestесias que incluyen agentes distintos a los α 2-agonistas, pues, como se ha mencionado anteriormente, tienen efectos beneficiosos sobre la recuperación anestésica^{9,12,53}, mientras que el resto de agentes que se mencionan en este trabajo tienen un efecto más bien desfavorable sobre la calidad de la recuperación^{9,49,56,67,74,75}. En una menor medida (11,32%), los encuestados mencionan que la monitorización de PIVA es más compleja que la AG puramente inhalatoria y que los que la realizan tienen mayor probabilidad de cometer un error humano.

Del resto de desventajas mencionadas se han agrupado como “otros” y constituyen el 7,21% de las respuestas.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de este trabajo, se concluye que:

- La técnica PIVA pretende principalmente disminuir la dosis de gases anestésicos a aportar, reduciendo así la depresión cardiovascular que a ellos se asocia y mejorando la calidad de la recuperación anestésica al acumularse en el organismo en menor medida.
- La lidocaína es una buena elección ante casos de SAA, ya que es procinética, antiinflamatoria y analgésica, además de reducir los requerimientos de gases anestésicos. La calidad de la recuperación anestésica no se verá afectada por sus signos de toxicidad si se maneja de forma adecuada.
- La ketamina posee efecto analgésico y mejora la función cardiovascular, reduciendo los requerimientos de gas anestésico. Sin embargo, su acumulación en el organismo y la excitación que produce sobre el SNC repercute sobre la calidad de la recuperación anestésica, por lo que no es aconsejable emplearla como agente IV único en procedimientos de larga duración.

- Los opioides son potentes analgésicos y no alteran los parámetros cardiovasculares. Por otro lado, deprime la motilidad gastrointestinal, no han demostrado reducir la CAM de agentes inhalatorios y sus efectos sobre el SNC pueden empeorar la recuperación anestésica. Por todo ello, son poco idóneos para su inclusión en un protocolo PIVA.
- Los alfa2agonistas han demostrado reducir los requerimientos de gases anestésicos así como mejorar la calidad de la recuperación anestésica. Sin embargo, producen depresión cardiovascular y arritmias cardíacas, así como descenso de la motilidad intestinal. A pesar de estos efectos, su uso está ampliamente extendido en la clínica equina.
- El protocolo PIVA más idóneo parece ser el que combina la administración, en IC, de ketamina, lidocaína y α 2-agonistas, ya que permite una gran reducción de la CAM del agente inhalatorio, mejora los parámetros cardiovasculares y la calidad de la recuperación anestésica.
- La técnica PIVA se utiliza ampliamente a nivel práctico, principalmente en cirugías por SAA y ortopédicas. La mayoría de anestelistas prefieren emplear un solo agente IV, siendo los α 2-agonistas y la ketamina los más utilizados, aunque la combinación más frecuentemente usada es la de ketamina con lidocaína.

CONCLUSIONS

After completing this work, it is concluded that:

- The main aim of PIVA technique is to cut down the dose of inhaled agents, in order to reduce the cardiovascular depression associated with them and to improve the quality of the anesthetic recovery by lessening their accumulation in the body.
- Lidocaine is a good agent of choice for acute abdominal syndrome (AAS) cases because of its prokinetic, anti-inflammatory and analgesic effect, and also diminishes the anesthetic gas requirements. The quality of the anesthetic recovery should not be affected by its toxicity signs if handled properly.
- Ketamine has analgesic effect and improves cardiovascular function, reducing anesthetic gas requirements. However, its accumulation in the body and the excitement it produces on the central nervous system (CNS) has an impact on the quality of the anesthetic recovery, so it is not advisable to use it as a single IV agent in long-term procedures.
- Opioids are potent analgesics and do not alter cardiovascular parameters. On the other hand, they depress gastrointestinal motility, have not proven to reduce the inhaled

agents requirements and their effect on the CNS can worsen the anesthetic recovery. Therefore, they are not very suitable for inclusion in a PIVA protocol.

- α 2- agonists have been shown to reduce anesthetic gas requirements as well as improve the quality of the anesthetic recovery. However, they produce cardiovascular depression and cardiac arrhythmias, as well as decreased intestinal motility. Despite these effects, its use is widespread in the equine clinic.
- The most suitable PIVA protocol seems to be the one that combines the administration, in CRI, of ketamine, lidocaine and α 2- agonists, since it allows a large reduction in the MAC of the inhaled agent, improves cardiovascular parameters and the quality of anesthetic recovery.
- PIVA technique is widely used at a practical level, mainly in AAS and orthopedic surgeries. Most anesthesiologists prefer to use a single IV agent, although the most frequently used combination is ketamine with lidocaine.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo ha sido para mí una gran fuente de aprendizaje. En primer lugar, me ha permitido profundizar en el campo de la anestesiología equina, un tema prácticamente desconocida para mí hasta hace poco, pero de gran importancia y ciertamente delicado, dada la alta mortalidad que se asocia a la anestesia en veterinaria equina.

Por otro lado, me ha permitido formarme en la elaboración de trabajos académicos, ámbito en el que carecía de experiencia.

Quisiera dar las gracias a todos los anestesiólogos veterinarios que han contribuido a la elaboración de este trabajo al responder a la encuesta, así como a Laura Barrachina por su ayuda y consejos a la hora de analizarla.

También a todos los profesionales del Servicio de Medicina y Cirugía Equina en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ), por permitirme participar en el programa de internado voluntario durante estos dos últimos años y proporcionarme con ello numerosos conocimientos en el ámbito de la medicina equina, y por orientarme en los momentos de duda que surgieron durante la elaboración de este proyecto. De entre ellos, agradezco especialmente a mis tutoras, Sara Fuente y Arantza Vitoria, el esfuerzo invertido en este trabajo y el hecho de encontrar tiempo para ayudarme en su realización, a veces incluso sacrificando su tiempo libre.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. General considerations. In: *Veterinary Anaesthesia 10th Edition.*; 2000:1-28.
2. Young SS, Taylor PM. Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Equine Vet J.* 1993;25(2):147-151.
3. Johnston GM, Eastment JK, Wood JLN, Taylor PM. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaesth Analg.* 2002;29(4):159-170.
4. Muir WW. Intravenous Anesthetic Drugs. In: *Equine Anesthesia (Second Edition).* ; 2009:243-259.
5. Matthews NS, Hartsfield SM, Merder D, Bealeu MH, MacKenthun A. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg.* 1998;27(5):480-485.
6. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology.* 1994;80(4):906-922.
7. Steffey EP. Inhalation Anesthetics and Gases. In: *Equine Anesthesia (Second Edition).* ; 2009:288-314.
8. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology.* 1965;26(6):756-763.
9. Bettschart-Wolfensberger R, Larenza MP. Balanced anesthesia in the equine. *Clin Tech Equine Pract.* 2007;6(2):104-110.
10. Yamashita K, Muir WW. Intravenous anesthetic and analgesic adjuncts to inhalation Anesthesia. In: *Equine Anesthesia (Second Edition).* ; 2009:260-276.
11. Gozalo-Marcilla M, Gasthuys F, Schauvliege S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 1: lidocaine and ketamine. *Vet Anaesth Analg.* 2014;41(1):335-345.
12. Gozalo-Marcilla M, Gasthuys F, Schauvliege S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: A review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia: Part 2: Opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. *Vet Anaesth Analg.* 2015;42(1):1-16.
13. Valverde A. Balanced Anesthesia and Constant-Rate Infusions in Horses. In: *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice.* Vol 29. Elsevier Inc; 2013:89-122.
14. Hill SA. Pharmacokinetics of drug infusions. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2004;4(3):76-80.
15. Brosnan RJ. Inhaled Anesthetics in Horses. In: *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice.* Vol 29. Elsevier Inc; 2013:69-87.

16. Correa Natalini C. Sevoflurane , Desflurane , and Xenon New Inhaled Anesthetics in Veterinary Medicine. *Ciência Rural*. 2001;31(1):177-183.
17. Farber NE, Pagel PF, Pratt F, Warltier DC. Pulmonary Pharmacology. In: *Miller's Anesthesia (Seventh Edition)*. ; 2010:595-632.
18. Steffey EP, Howland D, S G, Eger EI. Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. *Am J Vet Res*. 1977;38(7):1037-1039.
19. Manohar M, Goetz TE. Cerebral, renal, adrenal, intestinal, and pancreatic circulation in conscious ponies and during 1.0, 1.5, and 2.0 minimal alveolar concentrations of halothane-O₂ anesthesia. *Am J Vet Res*. 1985;46(12):2492-2497.
20. White K. Total and partial intravenous anaesthesia of horses. *In Pract*. 2015;37(4):189-198.
21. Skarda RT, Muir WW, Hubbell JAE. Local Anesthetic Drugs and Techniques. In: *Equine Anesthesia (Second Edition)*. ; 2009:210-242.
22. Robertson SA, Sanchez LC, Merritt AM, Doherty TJ. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet J*. 2005;37(2):122-127.
23. Atkinson AJ, Stec GP, Lertora JJ, Ruo TI, Thenot J. Impact of active metabolites on monitoring plasma concentrations of therapeutic drugs. *Ther Drug Monit*. 1980;2(1):19-27.
24. Engelking LR, Blyden GT, Lofstedt J, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 1987;10(1):73-82.
25. Doherty TJ, Frazier DL. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J*. 1998;30(4):300-303.
26. Dzikiti TB, Hellebrekers LJ, Van Dijk P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J Vet Med Ser A Physiol Pathol Clin Med*. 2003;50(4):190-195.
27. Wagner AE, Mama KR, Steffey EP, Ferreira TH, Rezende ML. Comparison of the cardiovascular effects of equipotent anesthetic doses of sevofurane alone and sevofurane plus an intravenous infusion of lidocaine in horses. *Am J Vet Res*. 2011;72(4):452-460.
28. Rezende ML, Wagner AE, Mama KR, Ferreira TH, Steffey EP. Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevofurane in horses. *Am J Vet Res*. 2011;72(4):446-451.
29. Schuhbeck MM, Kuhn M, Spadavecchia C, Levionnois OL. Continuous intravenous

- lidocaine infusion during isoflurane anaesthesia in horses undergoing surgical procedures. *Pferdeheilkunde*. 2012;28(3):252-257.
30. Murrell JC, White KL, Johnson CB, Taylor PM, Doherty TJ, Waterman-Pearson AE. Investigation of the EEG effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32(4):212-221.
 31. Valverde A, Gunkel C, Doherty TJ, Giguère S, Pollak AS. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. *Equine Vet J*. 2005;37(6):559-564.
 32. Nannarone S, Cenani A, Gialletti R, Pepe M. Clinical comparison of two regimens of lidocaine infusion in horses undergoing laparotomy for colic. *Vet Anaesth Analg*. 2015;42(2):150-156.
 33. Driessen B. Intravenöse lidokain-Infusion bei der kombinationsnarkose in der bauchhöhlenchirurgie: Hintergrund und klinische erfahrungen. *Pferdeheilkunde*. 2005;21(2):133-141.
 34. Meyer GA, Lin HC, Hanson RR, Hayes TL. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J*. 2001;33(5):434-437.
 35. Feary DJ, Mama KR, Thomasy SM, Wagner AE, Enns RM. Influence of gastrointestinal tract disease on pharmacokinetics of lidocaine after intravenous infusion in anesthetized horses. *Am J Vet Res*. 2006;67(2):317-322.
 36. Brienceau P, Chevalier H, Karas A, et al. Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med*. 2002;16(6):736-741.
 37. Ringer SK, Kalchofner K, Boller J, Fürst A, Bettschart-Wolfensberger R. A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Vet Anaesth Analg*. 2007;34(4):257-268.
 38. Malone E, Ensink J, Tuner T, et al. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg*. 2006;35(1):60-66.
 39. Malone E, Graham L. Management of gastrointestinal pain. *Vet Clin North Am - Equine Pract*. 2002;18(1):133-158.
 40. Freeman DE. Is there still a place for lidocaine in the (postoperative) management of colic? *Vet Clin North Am - Equine Pract*. 2019;35(2):275-288.
 41. Knobloch M, Portier CJ, Levionnois OL, et al. Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamien in ponies under target-controlled drug infusion. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;216(3):373-386.

42. Muir WW. NMDA Receptor Antagonists and Pain: Ketamine. In: *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*. Vol 26. Elsevier Ltd; 2010:565-578.
43. Alcott CJ, Sponseller BA, Wong DM, et al. Clinical and immunomodulating effects of ketamine in horses with experimental endotoxemia. *J Vet Intern Med*. 2011;25(4):934-943.
44. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Vet Pharmacol Ther*. 1992;260(3):1209-1213.
45. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Pettersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth*. 1996;77(5):625-631.
46. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Oye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol*. 1990;187(3):513-518.
47. Larenza MP, Ringer SK, Kutter APN, et al. Evaluation of anesthesia recovery quality after low-dose racemic or S-ketamine infusions during anesthesia with isoflurane in horses. *Am J Vet Res*. 2009;70(6):710-718.
48. Peterbauer C, Larenza PM, Knobloch M, et al. Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35(5):414-423.
49. Muir WW, Sams R. Effects of ketamine infusion on halotane minimal alveolar concentration in horses. *Am J Vet Res*. 1992;53(10):1802-1806.
50. Canola PA, Valadão CAA, Borges JHS, Canola JC. Evaluation of cardiovascular function during S(+)-Ketamine constant rate infusion in dorsally recumbent halothane-anesthetized horses. *J Equine Vet Sci*. 2015;35(1):41-48.
51. Pöppel N, Hopster K, Geburek F, Kästner S. Influence of ketamine or xylazine supplementation on isoflurane anaesthetized horses - a controlled clinical trial. *Vet Anaesth Analg*. 2015;42(1):30-38.
52. Spadavecchia C, Stucki F, Moens Y, Schatzmann U. Anaesthesia in horses using halothane and intravenous ketamine-guaiphenesin: A clinical study. *Vet Anaesth Analg*. 2002;29(1):20-28.
53. Santos M, Fuente M, Garcia-Iturralde P, Herran R, Lopez-Sanroman J, Tendillo FJ. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Vet J*. 2003;35(2):170-175.
54. Hellyer PW, Bai L, Supon J, et al. Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet Anaesth Analg*. 2003;30(3):172-182.

55. Muir WW. Anxiolytics, Nonopioid Sedative- Analgesics, and Opioid Analgesics. In: *Equine Anesthesia (Second Edition)*. ; 2009:185-209.
56. Kamerling S, Weckman T, Donahoe J, Tobin T. Dose related effects of the kappa agonist U-50, 488H on behaviour, nociception and autonomic response in the horse. *Equine Vet J*. 1988;20(2):114-118.
57. Rancaño AA. Fármacos que actúan sobre receptores de péptidos (II): opioides. In: *Farmacología Veterinaria, Fundamentos y Aplicaciones Terapéuticas*. ; 2016:231-244.
58. Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heath RB. Effects of putorphanol, flunixin, levophanol, morphine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res*. 1984;45(2):217-223.
59. Sellon DC, Roberts MC, Blikslager AT, Ulibarri C, Papich MG. Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *J Vet Intern Med*. 2004;18(4):555-563.
60. Boscan P, Van Hoogmoed LM, Farver TB, Snyder JR. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Am J Vet Res*. 2006;67(6):992-997.
61. Abreu M, Agudo D, Benito J, Gómez de Segura IA. Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats. *Lab Anim*. 2012;46(3):200-206.
62. Criado AB, Gómez de Segura IA, Tendillo FJ, Marisco F. Reduction of isoflurane MAC with buprenorphine and morphine in rats. *Lab Anim*. 2000;34:252-259.
63. Muir, William W, Wiese AJ, March P a. 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.
64. Ko JC, Lange DN, Mandsager RE, et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isofluorane in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2000;21(7):1025-1028.
65. Matthews NS, Lindsay SL. Effect of low dose butorphanol on halotane minimum alveolar concentrartion in ponies. *Equine Vet J*. 1990;22(5):325-327.
66. Doherty TJ, Geiser DR, Rohrbach BW. Effect of acepromazine and butorphanol on halotane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J*. 1997;29(5):374-376.
67. Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD. Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res*. 2003;64(2):166-175.
68. Kamerling S, Wood T, DeQuick D, et al. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine Vet J*. 1989;21(1):4-12.
69. Bennett RC, Steffey EP. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses.

- Vet Clin North Am - Equine Pract.* 2002;18(1):47-60.
70. Bennett RC, Steffey EP, Kollias-Baker C, Sams R. Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *Am J Vet Res.* 2004;65(4):519-526.
 71. Clutton RE. Opioid analgesia in horses. *Vet Clin North Am - Equine Pract.* 2010;26(3):493-514.
 72. Mircica E, Clutton RE, Kyles KW, Blissitt KJ. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Vet Anaesth Analg.* 2003;30(3):147-155.
 73. Clark L, Clutton RE, Blissitt KJ, Chase-Topping ME. Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg.* 2005;32(1):10-15.
 74. Gozalo-Marcilla M, Steblaj B, Schauvliege S, Duchateau L, Gasthuys F. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Res Vet Sci.* 2013;95(3):1186-1194.
 75. Nolan AM, Chambers JP, Hale GJ. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetised under clinical conditions. *Vet Anaesth Analg.* 1991;18(1):19-24.
 76. Love EJ, Geoffrey Lane J, Murison PJ. Morphine administration in horses anaesthetized for upper respiratory tract surgery. *Vet Anaesth Analg.* 2006;33(3):179-188.
 77. Clark L, Clutton RE, Blissitt KJ, Chase-Topping ME. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(1):22-29.
 78. Lemke KA. Anticholinergics and Sedatives. In: *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (Fourth Edition)*. ; 2007:203-240.
 79. Surprenant A, Horstman DA, Akbarali H, Limbird E. A point mutation of the alpha 2-adrenoceptor that blocks coupling to potassium but not calcium currents. *Science (80-)*. 1992;257(5072):977-980.
 80. Belfer I, Buzas B, Hipp H, et al. Haplotype-base analysis of alpha 2A, 2B and 2C adrenergic receptor genes captures information on common functional loci at each gene. *J Hum Genet.* 2005;50:12-20.
 81. England GCW, Clarke KW. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse - A review. *Br Vet J.* 1996;152(6):641-657.
 82. Belda E, Laredo FG, Escobar M, Agut A, Soler M, Lucas X. Agonistas α -2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. *An Vet Murcia.* 2005;33:23-33.

83. Wagner AE, Duplon CI, Heath RB, Turner AS, Trotter GW. Hemodynamic function during neurectomy in halothane anesthetized horses with or without constant dose detomidine infusion. *Vet Surg.* 1992;21(3):248-255.
84. Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ, Berryman ER. Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am J Vet Res.* 2000;61(10):1225-1231.
85. Lendl CH, Bettschart RW, Clarke KW. Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies. *Vet Rec.* 2001;148(9):264-267.
86. Neges K, Bettschart-Wolfensberger R, Müller J, Fürst A, Kästner S. The isofluorane sparing effect of a medetomidine constant rate infusion in horses. *Vet Anaesth Analg.* 2003;30(1):87-98.
87. Kuhn M, Köhler L, Fenner A, Enderle A, Kampmann C. Isofluran-reduktion und beeinflussung kardiovaskulärer und pulmonaler parameter durch kontinuierliche romifidin-Infusion während der narkose bei pferden - Eine klinische studie. *Pferdeheilkunde.* 2004;20(6):511-516.
88. Risberg AI, Ranheim B, Krontveit RI, Lervik A, Haga HA. The cardiovascular status of isofluorane-anaesthetized horses with and without dexmedetomidine constant rate infusion evaluated at equivalent depths of anaesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2016;43(4):412-423.
89. England GCW, Clarke KW, Goossens L. A comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 1992;15(2):55-57.
90. Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci.* 2000;62(10):1025-1032.
91. Freeman SL, England GCW. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet Rec.* 2000;147(18):507-511.
92. Kalchofner KS, Ringer SK, Boller J, Kästner SBR, Lischer C, Bettschart-Wolfensberger R. Clinical assessment of anesthesia with isoflurane and medetomidine in 300 equidae. *Pferdeheilkunde.* 2006;22(3):301-308.
93. Marcilla MG, Schauvliege S, Segaeert S, Duchateau L, Gasthuys F. Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(1):49-58.
94. Bryant CE, Thompson J, Clarke KW. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Res Vet Sci.* 1998;65:149-154.
95. Devisscher L, Schauvliege S, Dewulf J, Gasthuys F. Romifidine as a constant rate infusion in isoflurane anaesthetized horses: A clinical study. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(5):425-

- 433.
96. Grimsrud KN, Mama KR, Steffey EP, Stanley SD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(1):38-48.
 97. Valverde A. Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. *Vet Clin North Am - Equine Pract.* 2010;26(3):515-532.
 98. Sutton DG, Preston T, Christley RM, Cohen ND, Love S, Roussel AJ. The effects of xylazine, detomidine, acepromazine and butorphanol on equine solid phase gastric emptying rate. *Equine Vet J.* 2002;34(5):486-492.
 99. Sacks M, Ringer SK, Bischofberger AS, Berchtold SM, Bettschart-Wolfensberger R. Clinical comparison of dexmedetomidine and medetomidine for isoflurane balanced anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(5):1128-1138.
 100. Marcilla MGM, Schauvliege S, Duchateau L, Gasthuys F. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(4):311-321.
 101. Marcilla MG, Schauvliege S, Segaert S, Duchateau L, Gasthuys F. Influence of a constant rate infusion of dexmedetomidine on cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(1):49-58.
 102. Gozalo-Marcilla M, Hopster K, Gasthuys F, Hatz L, Krajewski AE, Schauvliege S. Effects of a constant-rate infusion of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. *Equine Vet J.* 2013;45(2):204-208.
 103. Jöchle W, Hamm D. Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet Scand Suppl.* 1986;82:69-84.
 104. Niimura del Barrio MC, Bennett RC, Hughes JML. Effect of detomidine or romifidine constant rate infusion on plasma lactate concentration and inhalant requirements during isoflurane anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(3):473-482.
 105. Doherty TJ, Redua MA, Queiroz-Castro P, Egger C, Cox SK. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34(2):125-131.
 106. Enderle AK, Levionnois OL, Kuhn M, Schatzmann U. Clinical evaluation of ketamine and lidocaine intravenous infusions to reduce isoflurane requirements in horses under general anaesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(4):297-305.
 107. Villalba M, Santiago I, De Segura IAG. Effects of constant rate infusion of lidocaine and ketamine, with or without morphine, on isoflurane MAC in horses. *Equine Vet J.*

- 2011;43(6):721-726.
108. Rezende ML, Boscan P, Stanley SD, Mama KR, Steffey EP. Evaluation of cardiovascular, respiratory and biochemical effects, and anesthetic induction and recovery behavior in horses anesthetized with a 5% micellar microemulsion propofol formulation. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(5):440-450.
 109. Bettschart-Wolfensberger R, Dicht S, Vullo C, Fortzler A, Kuemmerle JM, Ringer SK. A clinical study on the effect in horses during medetomidine-isoflurane anaesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and on recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(3):186-194.
 110. Benmansour P, Husulak ML, Bracamonte JL, Beazley SG, Withnall E, Duke-Novakovski T. Cardiopulmonary effects of an infusion of remifentanyl or morphine in horses anesthetized with isoflurane and dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg.* 2014;41(4):346-356.
 111. Nannarone S, Spadavecchia C. Evaluation of the clinical efficacy of two partial intravenous anesthetic protocols, compared with isoflurane alone, to maintain general anesthesia in horses. *Am J Vet Res.* 2012;73(7):959-967.
 112. Kempchen S, Kuhn M, Spadavecchia C, Levionnois OL. Medetomidine continuous rate intravenous infusion in horses in which surgical anaesthesia is maintained with isoflurane and intravenous infusions of lidocaine and ketamine. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(3):245-255.
 113. Valverde A, Rickey E, Sinclair M, et al. Comparison of cardiovascular function and quality of recovery in isoflurane-anaesthetised horses administered a constant rate infusion of lidocaine or lidocaine and medetomidine during elective surgery. *Equine Vet J.* 2010;42(3):192-199.
 114. Kruger K, Stegmann GF. Partial intravenous anaesthesia in 5 horses using ketamine, lidocaine, medetomidine and halothane. *J S Afr Vet Assoc.* 2009;80(4):233-236.
 115. Muir, William W, Skarda RT, Milne DW. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am J Vet Res.* 1977;38(2):195-201.