

Estudio experimental comparativo de la analgesia intraoperatoria con remifentanilo en el perro

Evaluamos la calidad analgésica del remifentanilo. Se anestesiaron 11 Beagle con medetomidina, propofol, isoflurano y atracurio. Los analgésicos empleados fueron fentanilo, remifentanilo o un placebo. Los resultados muestran menores necesidades de anestésico con ambos opioides, mejor estabilidad cardiovascular y menores tiempos de recuperación con remifentanilo. Ambos fármacos proporcionan buena calidad analgésica y recuperación.

Palabras clave: Remifentanilo, fentanilo, perro, analgesia intraoperatoria.

Clin. Vet. Peq. Anim., 26 (4): 299-307, 2006

M. Rubio, J.I. Redondo,
J.J. Sopena, C. Soler, C.I. Serra,
J.M. Carrillo

Departamento Medicina
y Cirugía Animal
Facultad de Ciencias
Experimentales y de la Salud
Universidad Cardenal
Herrera-CEU
Avda. Seminario s/n
46113 Moncada
Valencia

Introducción

El remifentanilo es un nuevo opioide sintético de la familia del fentanilo. Como tal, presenta unos efectos farmacológicos típicos de los agonistas μ : analgesia, sedación y depresión respiratoria¹⁻³. Fue sintetizado en 1991 por Feldman *et al.*. En EEUU se aprobó su uso en humana en julio de 1996 y empezó a emplearse en Europa a finales de 1997.

Es un análogo del fentanilo (4-anilidopiperidina) con un enlace metiléster, por lo que puede ser hidrolizado por las esterasas plasmáticas y tisulares. Este metabolismo hace que tenga una vida media plasmática muy breve, lo que le confiere un perfil farmacológico completamente distinto al resto de opiáceos^{3,5}. Estas características nos permiten, por primera vez, utilizar un analgésico opioide a dosis altas hasta el final de la intervención y despertar al paciente de forma rápida, segura⁶, y prácticamente independiente de la duración de la intervención quirúrgica^{7,8}.

Además, su rápido inicio de acción y su metabolismo, hacen que podamos controlar fácilmente la profundidad analgésica deseada. Estas características son también su mayor "inconveniente", ya que obligan a planificar e iniciar la analgesia postoperatoria antes del final del acto quirúrgico^{3,5,9}.

El objetivo de este trabajo es evaluar y comparar la analgesia intraoperatoria del remifentanilo y caracterizar sus efectos cardiovasculares y respiratorios y la calidad de la recuperación en el perro. Para ello hemos realizado un estudio comparativo con el fentanilo y un placebo.



Material y métodos

Este trabajo ha sido aceptado por el comité de ética de nuestra universidad y cumple las normas referentes a bienestar y experimentación animal (Real Decreto 223/1988 sobre la protección de los animales de experimentación y otras pruebas científicas –Boletín Oficial del Estado del 18 de marzo, que adecua la directiva comunitaria 86/609/CEE). Hemos empleado 11 perros de raza Beagle clínicamente sanos, 4 hembras y 7 machos. Su edad media fue de 34 ± 15 meses (rango 15-96 meses) y su peso medio de $12,5 \pm 2,1$ kg (rango 5,5-17,1 kg). Se anestesiaron tres veces (con una semana de separación) con un protocolo analgésico diferente.

Todos los animales fueron sometidos a una exploración previa a cada anestesia. Se realizaron una exploración física y pruebas complementarias para evaluar la función cardio-respiratoria y la funcionalidad hepática y renal. Estas pruebas fueron dos radiografías torácicas (laterolateral y ventrodorsal), un electrocardiograma, un análisis hematológico y una bioquímica sanguínea completa. Como resultado, todos los pacientes fueron clasificados como ASA I según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists).

Antes de cada procedimiento, los animales estuvieron en ayunas durante 12 horas de alimento sólido y 2 horas de agua.

Protocolo anestésico

Inicialmente se canuló la vena cefálica con un catéter venoso, a través del cual se administró, como fluidoterapia de mantenimiento, solución glucosalina isotónica, a una dosis de 10 ml/kg/h mediante bomba de infusión.

Los pacientes se premedicaron con medetomidina^a a dosis de 10 mg/kg IV. Quince minutos después de la sedación se indujo la anestesia con un bolo de propofol^b a dosis de 3 mg/kg IV. Una vez alcanzado el plano anestésico adecuado, se procedió a la intubación endotraqueal.

Después se conectó a una máquina anestésica^c con un circuito circular^d y ventilador digital y se administró isoflurano^e vaporizado en oxígeno al 100% durante 120 minutos. El porcentaje de isoflurano^e utilizado fue el mínimo necesario para mantener un plano anestésico que aboliera la respuesta del paciente a los estímulos dolorosos, que consistió en comprimir los pulpejos y los espacios interdigitales con una pinza hemostática de Halstead cada 5 minutos durante un minuto. Se estimó que había respuesta dolorosa si la frecuencia cardiaca o la presión arterial medida de forma invasiva aumentaban más de un 10% con respecto a los valores tomados 5 minutos antes. Si ocurría esto, se subía la fracción inspirada del agente un 15%, y se reducía un 10% en caso contrario, hasta encontrar la fracción final de isoflurano mínima necesaria que aboliera la respuesta al estímulo doloroso.



Figura 1. Protocolo anestésico.

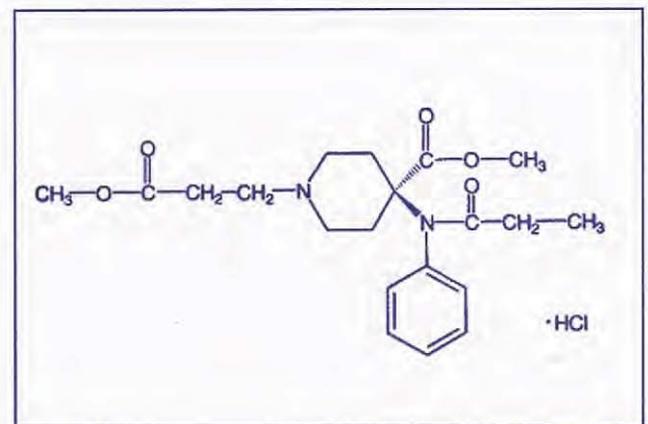


Figura 2. Fórmula remifentanilo.

Diez minutos después de la inducción, y después cada 30 minutos, se administró atracurio^f -150 µg/kg IV- para provocar una relajación muscular completa que facilitara la instauración de la ventilación mecánica controlada. En ese momento se conectó el ventilador digital. Los valores de frecuencia respiratoria y volumen tidal se modificaron para mantener al paciente en normocapnia sin que la presión pico en las vías aéreas superara los 15 cm H₂O.

A los 120 minutos de la inducción se administró neostigmina^g —50 µg/kg IV—, que se aplicó junto con atropina^h —0,01 mg/kg IV— en la misma jeringa para bloquear sus efectos muscarínicos y se cortó la administración de isoflurano.

Protocolos analgésicos

Se han estudiado 3 protocolos analgésicos diferentes. Al principio, junto con la inducción anestésica administramos un bolo de inducción de remifentaniloⁱ, fentanilo^j o un placebo (Suero glucosado 5%)^k, seguido de una perfusión de mantenimiento del mismo fármaco durante dos horas. Para la perfusión, los fármacos se diluyeron en suero glucosado hasta completar un volumen total de 2 ml/kg, que fue administrado con perfusor a la velocidad de 1 ml/kg/h.

(a) Medetomidina, Doctor® Pizer Salud animal SA, Madrid, España.

(b) Propofol, Propofol Lipuro 1%® B-Braun Medical SA, Melsungen, Alemania.

(c) Máquina anestésica. Máquina Excel 210 SE Datex-Ohmeda® Datex-Ohmeda, Madrid, España.

(d) Circuito circular. Tubos corrugados de longitud y diámetro adaptables a las necesidades del animal. Bolsa reservorio y cánister de cal sodada. Dates-Ohmeda, Madrid, España.

(e) Isoflurano, Isoflurano Inibsa® Laboratorios Inibsa SA, Llísa de Vall, Barcelona, España.

(f) Atracurio, Tracrium® Wellcome farmacéutica, Madrid, España.

(g) Neostigmina, Prostigmine® CN Ibérica SA, Corbera del Llobregat, Barcelona, España.

(h) Atropina, Atropina Braun® B-Braun Medical SA, Melsungen, Alemania.

(i) Remifentanilo, Ultiva® Glaxo Wellcome SA, Madrid, España.

(j) Fentanilo, Fentanest® Kern-Pharma, Madrid, España.

(k) Suero glucosado, Suero glucosado 5%® B-Braun Medical SA, Melsungen, Alemania.

Grupo placebo (PCB). Inducción: suero glucosado. Mantenimiento: suero glucosado.

Grupo fentanilo (FEN). Inducción: fentanilo 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV. Mantenimiento: fentanilo 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV.

Grupo remifentanilo (RMF). Inducción: remifentanilo 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV. Mantenimiento: remifentanilo 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV.

La analgesia postoperatoria se consiguió administrando morfina⁽¹⁾ (0,2 mg/kg IM), y meloxicam^(m) (0,2 mg/kg IV) veinte minutos antes de terminar la perfusión del analgésico intraoperatorio.

Monitorización

La toma de valores se hizo a doble ciego, de forma que ni la persona que administró los fármacos y mantuvo la anestesia, ni la que recogía los datos, conocían qué protocolo se estaba estudiando. Inicialmente se tomaron los valores basales de la frecuencia cardíaca (FC) por auscultación, presiones arteriales no invasivas media (PM), sistólica (PS) y diastólica (PD) mediante el método oscilométrico —colocando el manguito en el antebrazo, sobre la arteria cubital (Fig. 4)—, frecuencia respiratoria (FR) —observando la arcada costal— y temperatura rectal (TA), con un termómetro digital. Diez minutos después de la administración del sedante se procedió de nuevo a la toma de estos valores (Fig. 5).

Tras la inducción se conectó el animal a la máquina anestésica y comenzó la administración de isoflurano y se procedió a la monitorización completa para registrar cada 5 minutos los diferentes valores estudiados (Fig. 6).

- **Variables hemodinámicas.** Se registraron con el monitor AS3[®] de Datex-Ohmeda, módulo hemodinámico y fueron: frecuencia cardíaca (FC); presión arterial no invasiva media (PM), sistólica (PS) y diastólica (PD); presiones arteriales invasivas media (PMI), sistólica (PSI) y diastólica (PDI) y presión venosa central (PVC). La presión arterial invasiva se midió a través de un catéter situado en la arteria femoral por la técnica de Seldinger (Fig. 7).

- **Variables respiratorias.** Tomadas desde el módulo respiratorio del monitor AS3[®]. La toma de muestra de gas se situó en una pieza en T entre el tubo endotraqueal y el circuito anestésico. Fueron: frecuencia respiratoria (FR); saturación arterial de oxígeno (SpO_2); fracción final espirada de CO_2 (EtCO_2) y fracciones inspirada y final espirada de isoflurano —Filso y EtIso—.

- **Ventilometría y espirometría.** Tomadas por espirometría de flujo lateral del ventilómetro AS3[®], fueron: volumen tidal espirado (VTE); volumen minuto espirado (VME); presión pico (Ppico); presión meseta (Pplat); presión positiva espiratoria al final de la espiración (PEEP); complianza (Comp); volumen 0.5 (V05) y relación inspiración/espiración (I:E).

- **Temperatura esofágica.** TA.

También se registraron otras variables, como la calidad de la sedación (anotada como satisfactoria si el manejo preanestésico fue correcto, e insatisfactoria si el paciente se mostró nervioso, agresivo, el manejo fue difícil o fueron necesarias do-



Figura 3. Sedación.



Figura 4. Medición de la presión arterial por oscilometría tras la sedación.



Figura 5. Inducción.



Figura 6. Mantenimiento anestésico. Animal monitorizado intraquirúrgicamente.



Figura 7. Monitorización. Imagen de la cateterización de la arteria femoral por el método de Sedlinger.

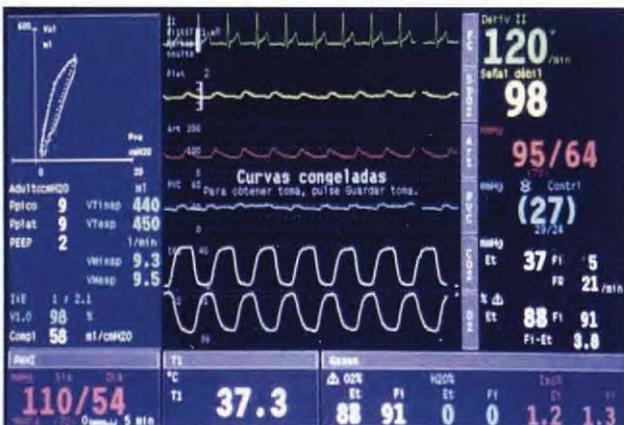


Figura 8. Monitor.

sis adicionales de sedante); calidad de la inducción (clasificada como satisfactoria si fue rápida y suave y el sondaje endotraqueal fue sencillo, e insatisfactoria si hubo excitación o hubo problemas durante la intubación); calidad de la recuperación (registrada como satisfactoria si fue suave, tranquila y sin complicaciones e insatisfactoria si fue violenta; tiempo de destete (TD) (tiempo en minutos desde que se administra la mezcla de neostigmina y atropina hasta que el paciente recupera la ventilación espontánea); tiempo de extubación (TE) (tiempo en minutos que transcurre desde que cesa la administración de anestésico, hasta que el paciente recupera el reflejo deglutor); tiempo de decúbito esternal (TDE) (tiempo en minutos desde que aparece el reflejo deglutor hasta que el animal adopta el decúbito esternal); tiempo en pie (TP) (tiempo que pasa, en minutos, desde que el animal adopta el decúbito esternal hasta que se pone en pie) y tiempo total de recuperación (TTR) (tiempo que pasa, en minutos, desde que se desconecta la administración de anestésico hasta que el animal se pone en pie. Es decir, $TTR = TE + TDE + TP$) e Incidencia de efectos colaterales.

Análisis estadístico

Los resultados han sido analizados con el programa informático Statistica® for Windows® versión 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, EEUU). En primer lugar hemos hecho una descripción de los datos recogidos de las variables estudiadas en el estado basal y postsedación y, cada 5 minutos, el de la media de los valores postinducción (A).

También se establecieron tres estudios comparativos entre analgésicos: entre los registros basales (B), postsedación (S) y anestésicos (A). Las diferencias en FC, PM, PS, PD, FR, SpO₂, EtCO₂, TA y EtIso fueron evidenciadas empleando un análisis de varianza (ANOVA) y un test de comparación de medias para grupos no equilibrados (Tukey HSD for unequal N –Spjotvoll/Stoline test). Los valores basales y postsedación de las variables FC, PM, PS, PD FR y TR de cada protocolo fueron comparados entre sí con el mismo procedimiento. También se compararon para cada protocolo los valores basales, postsedación y los tomados cada 5 minutos tras la inducción. Otro ANOVA fue realizado para comparar las variables TE, TDE, TP y TTR. En las pruebas estadísticas hemos considerado que las diferencias son significativas si $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados se muestran como media±desviación estándar. No hubo diferencias significativas en las variables estudiadas ni en el tiempo basal ni postsedación, encontrándose estos valores dentro de lo normal.

Los valores hemodinámicos registrados durante la anestesia aparecen en la Tabla 1. La FC fue un parámetro muy estable y se mantuvo dentro de los valores normales durante el mantenimiento. Es lógico, ya que los cambios en esta variable

se consideraron signo de dolor y en el momento que aumentaba un 10% sobre la medida previa se subía la Filso para volver a un valor similar al anterior. Hubo diferencias significativas entre los tres grupos, siendo el grupo PCB el que presentó los valores mayores seguido del FEN y, en último lugar, del RMF.

La frecuencia cardíaca fue superior en el grupo PCB, la presión arterial no invasiva no mostró diferencias entre grupos, mientras que medida de forma invasiva fue mayor en el grupo FEN. La presión venosa central del grupo RMF fue mayor que la de los otros dos.

Variable	Anestesia-A		
	PCB	FEN	RMF
Frecuencia cardíaca	93±13 ^a	83±16 ^b	77±10 ^c
Presión arterial media	69±12 ^a	66±13 ^a	68±11 ^a
Presión arterial sistólica	97±13 ^a	97±15 ^a	99±13 ^a
Presión arterial diastólica	50±22 ^{a b}	45±12 ^b	46±11 ^b
Presión arterial media invasiva	67±12 ^{a b}	68±15 ^b	65±10 ^a
Presión arterial sistólica invasiva	93±15 ^a	93±17 ^a	95±2 ^a
Presión arterial diastólica invasiva	54±11 ^{a b}	55±15 ^b	51±9 ^a
Presión venosa central	5±3 ^c	6±1 ^b	7±2 ^a

PCB: grupo placebo. FEN: grupo fentanilo. RMF: grupo remifentanilo.
a: letras diferentes indican que existen diferencias significativas. $p < 0,05$.

Tabla 1. Valores hemodinámicos medios durante el mantenimiento.

La Tabla 2 presenta los valores respiratorios, de ventilometría y temperatura obtenidos durante el procedimiento. Los valores de frecuencia respiratoria fueron mayores en FEN, mientras que el volumen tidal espirado fue superior en RMF, aunque no hubo diferencias en el volumen minuto, resultados esperados ya que los valores fueron manipulados por el clínico. Tampoco hubo diferencias en la fracción final espirada de CO_2 . La saturación arterial de oxígeno el grupo RMF fue superior a los otros dos, aunque permaneció dentro de los valores normales en todos los grupos.

La fracción final espirada de isoflurano del grupo PCB fue $1,4 \pm 0,3\%$. La de los grupos FEN y RMF fue significativamente inferior, $1,3 \pm 0,3\%$ y $1,2 \pm 0,3\%$, respectivamente.

La complianza fue similar en los tres grupos y todas las presiones respiratorias (Ppico, Pplat y PEEP) estuvieron por debajo de 15 mm Hg.

La temperatura no presentó diferencias significativas entre grupos.



Figura 9. Toma de datos.



Figura 10. Evaluación del dolor.



Figura 11. Extubación.

Variable	Anestesia-A		
	PCB	FEN	FEN
Frecuencia respiratoria	17±3 ^a	18±4 ^b	17±3 ^a
Saturación arterial de oxígeno	99±1 ^b	99±1 ^b	99±1 ^a
Fracción final espirada de CO ₂	43±4 ^a	43±5 ^a	43±6 ^a
Volumen tidal espirado	12±2 ^a	12±2 ^a	13±2 ^b
Volumen minuto espirado	0,2±0,1 ^a	0,2±0,0 ^a	0,2±0,1 ^a
Fracción final espirada de Isoflurano	1,4±0,3 ^c	1,3±0,3 ^b	1,2±0,3 ^a
Volumen 0,5	80±6 ^a	82±8 ^a	78±7 ^a
Complianza	20±4 ^a	20±4 ^a	20±4 ^a
Relación Inspiración-Espiración	2,1±1,4 ^a	2,0±0,2 ^a	2,0±0,2 ^a
Ppico	10±2 ^a	10±2 ^b	10±1 ^{a b}
Pplat	10±6 ^a	10±2 ^b	10±1 ^{a b}

PCB: grupo placebo. FEN: grupo fentanilo. RMF: grupo remifentanilo. a: letras diferentes indican que existen diferencias significativas. p < 0,05.

Tabla 2. Valores medios respiratorios, de ventilometría y temperatura durante el procedimiento.

Los tiempos de recuperación y su estudio estadístico aparecen reflejados en la Tabla 3. La recuperación fue satisfactoria en todos los pacientes. El tiempo total de recuperación fue significativamente mayor en FEN. En este grupo, el tiempo de extubación de FEN fue mayor que el de los otros dos, pero no hubo diferencias en TDE y TP.

Variable	Recuperación		
	PCB	FEN	RMF
Tiempo de extubación	93±13 ^a	83±16 ^b	77±10 ^c
Tiempo en decúbito esternal	69±12 ^a	66±13 ^a	68±11 ^a
Tiempo en pie	97±13 ^a	97±15 ^a	99±13 ^a
Tiempo total de recuperación	50±22 ^{a b}	45±12 ^b	46±11 ^b

PCB: grupo placebo. FEN: grupo fentanilo. RMF: grupo remifentanilo. a: letras diferentes indican que existen diferencias significativas. p < 0,05.

Tabla 3. Valores medios de los tiempos de recuperación.

Discusión

La finalidad de este trabajo ha sido evaluar la analgesia intraoperatoria del remifentanilo. Para ello lo hemos comparado con el fentanilo, el opioide que podemos considerar de referencia en la analgesia intraoperatoria y con un placebo, en perros anestesiados con isoflurano. Las dosis de remifentanilo empleadas fueron adaptadas de las dosis recomendadas para humana por Glaxo Wellcome¹⁰ ya que, en el momento de comenzar el estudio, no existían publicaciones clínicas del uso de remifentanilo en perros y hay autores que sugieren que la potencia de los opioides es similar en hombre y en perro^{11,12}. Estas dosis son ligeramente superiores a las recomendadas por Wagner (2002)¹³. Las dosis de fentanilo son las dosis empleadas por nuestro servicio clínico y se encuentran dentro del rango de uso de este fármaco en el perro¹⁴. Son dosis equipotentes ya que según Michelsen y cols. (1996)¹⁵ la potencia del fentanilo parece ser el doble que la del remifentanilo.

Tradicionalmente se ha empleado la concentración alveolar mínima (CAM) para evaluar la potencia anestésica de los fármacos inhalatorios. En nuestro estudio hemos buscado la concentración alveolar que aboliera la respuesta en el 100% de los animales, es decir, que todos ellos presentaran un plano quirúrgico. Aunque no es el mismo concepto, existe una relación entre ellos, y se ha citado que a 1,4-1,8 CAM conseguimos anestesia quirúrgica en el 100% de los pacientes¹⁶.

El remifentanilo permite disminuir las dosis necesarias de anestésico como parte de una anestesia balanceada⁸. Se ha comprobado que este opioide reduce la concentración alveolar mínima del isoflurano en personas¹⁷, en ratas¹⁸ y en perros¹⁵. La CAM del isoflurano en el perro es de 1,28%^{19,20} y en humanos de 1,04% a 1,17%^{19,21}. En algunos estudios clínicos en humanos se estudian el remifentanilo¹⁹ y el fentanilo^{22,23} en pacientes anestesiados con isoflurano. Sneyd et al. (2001)²³ observaron una mayor reducción de la concentración de isoflurano asociado con remifentanilo que con fentanilo. Sin embargo hay estudios en ratas donde no hubo diferencias entre ambos fármacos¹⁸.

En nuestro estudio, el grupo PCB presentó un porcentaje de agente inhalado del 1,4±0,3%, mientras que FIE y RIE obtuvieron una disminución significativa del 7,1 y 14,3%, respectivamente. Esta disminución no es tan llamativa como en el estudio publicado por Michelsen (1996)¹⁵ donde, con la utilización de dosis de remifentanilo de 0,715 µg/kg, reducía un 50% la CAM del enflurano en el perro, provocando también una disminución de la FC dosis dependiente, con una depresión del 35% aproximadamente con dosis de 0,6 µg/kg/min. En nuestro estudio, el empleo de dosis más reducidas de este fármaco han mantenido, tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial, dentro de los valores normales²⁴. Aunque la reducción de la fracción final espirada de isoflurano no ha sido

tan marcada, es normal puesto que es dosis-dependiente en el hombre¹⁷, el perro¹⁵ y la rata¹⁵.

El remifentanilo produce bradicardia dosis dependiente^{15,25,26}, por lo que los resultados obtenidos coinciden con otros estudios de humana^{27,28}, obteniendo valores superiores con fentanilo; por lo contrario, en ratas no se han observado diferencias con el uso de ambos fármacos¹⁵.

Hay un consenso generalizado de que todos los agentes halogenados inducen un descenso dosis-dependiente de presión arterial, debido a su acción sobre la musculatura lisa vascular (provocando vasodilatación), la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo²⁹⁻³². Hemos observado tanto en la medición invasiva como en la no invasiva, valores superiores a 60 mm Hg en todos los grupos, de forma que podemos afirmar que aseguramos una adecuada perfusión cerebral, renal y coronaria²⁰.

La PVC se mantuvo muy estable durante todo el procedimiento en todos los grupos y siempre dentro de los valores normales citados por Kirk *et al*³. Sabemos que el modo ventilatorio tiene un efecto muy importante sobre la PVC, ya que ésta aumenta con la ventilación a presión positiva intermitente³³. En el grupo remifentanilo se obtuvieron los valores más altos, seguidos del grupo fentanilo.

A nivel respiratorio, tanto el remifentanilo como el fentanilo producen una depresión respiratoria dosis dependiente en personas, perros^{2,34,35,36} y ratas¹⁵. Con ventilación espontánea el efecto máximo del remifentanilo aparece después de la dosis inicial, siendo su aparición más lenta en el caso del fentanilo³⁶. Esta depresión aconseja la realización de una ventilación a presión positiva, ya que de lo contrario se producirá hipoxia e hipercapnia.

La saturación arterial de oxígeno no está relacionada linealmente con la presión parcial de O₂ arterial, pero proporciona información acerca del transporte de O₂, que es importante clínicamente y completa la información sobre la presión parcial de O₂^{37,38}. No indica directamente la función pulmonar (a menos que la saturación sea críticamente baja), pero señala cambios en el intercambio pulmonar de gases antes de que la oxigenación de los tejidos esté comprometida³⁹. Los valores de SpO₂ obtenidos en el grupo RMF fueron mayores a los otros dos, aunque todos los valores parciales se mantuvieron dentro de la normalidad, entre 95 y 99%^{39,40}.

La complianza es una variable que explica las propiedades elásticas del sistema respiratorio. Se define como la relación existente entre la variación del volumen intrapulmonar y el cambio de la presión que se produce como consecuencia de la misma⁴¹. En nuestro estudio no hubo diferencias entre los distintos grupos. No obstante resulta difícil adjudicar un efecto claro sobre este cociente a los diferentes fármacos

empleados, ya que los ajustes establecidos en la ventilación no se basaron en ventilación a presión fija o a volumen fijo⁴¹.

El remifentanilo se metaboliza por las esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, lo que hace que tenga una vida media, sensible al contexto, de alrededor de 3 minutos, tiempo independiente de la duración de la infusión³. El resto de los opiáceos conocidos no tienen esta característica. Así, la vida media sensible al contexto es exponencial para el fentanilo y se alarga en el tiempo con las infusiones de alfentanilo y sufentanilo⁴².

Hemos observado unos tiempos totales de recuperación similares en los lotes PCB y RMF. El grupo FEN mostró tiempos significativamente mayores, posiblemente debido al efecto acumulativo descrito⁴². El remifentanilo, al no tener ese efecto^{34,43} presenta tiempos similares a los del placebo.

El efecto del remifentanilo cesa predecible y rápidamente sin comprometer la recuperación^{2,44}, por lo que debemos planificar la analgesia postoperatoria antes de que ésta termine⁴⁵. Se ha postulado que se puede conseguir administrando analgésicos de larga duración antes del final de la cirugía⁴⁶ o bien continuando la perfusión de remifentanilo a una dosis reducida en la sala de reanimación³, aunque esta última técnica se asocia a numerosas complicaciones⁴⁷. Se ha demostrado en personas, que la morfina administrada 30 minutos antes del final es un fármaco útil para cubrir la analgesia en el postoperatorio inmediato³⁹. En el perro se ha empleado en la preanestesia el meloxicam, para cubrir la analgesia intra y postoperatoria^{48,50}. En nuestro estudio, el empleo conjunto de morfina y meloxicam 20 minutos antes del fin de la perfusión, proporcionó una analgesia adecuada en el postoperatorio inmediato, ya que todos nuestros pacientes tuvieron una recuperación satisfactoria, rápida, suave y sin excitación.

Por último, y a modo de resumen, podemos afirmar que al igual que el fentanilo, el remifentanilo es un opioide útil para proporcionar analgesia intraoperatoria en el perro. Produce un descenso significativo del porcentaje de isoflurano necesario para mantener la anestesia general del 14,3%. Durante el mantenimiento anestésico con isoflurano, el remifentanilo administrado en perfusión continua proporciona una mayor estabilidad cardiovascular que el fentanilo. Asimismo, y al igual que el fentanilo, el remifentanilo produce depresión respiratoria, por lo que es recomendable emplear ventilación mecánica controlada. Tras una anestesia de 120 minutos, la recuperación postoperatoria es suave, tranquila y sin complicaciones, mostrando el remifentanilo tiempos de recuperación significativamente inferiores a los del fentanilo.

Una vez terminado el trabajo creemos que sería conveniente realizar nuevos estudios, empleando dosis mayores de este fármaco en perfusión, para evaluar la reducción de la CAM, o bien utilizar bolos intraquirúrgicos del mismo en los momentos más dolorosos de la intervención.

Title

Remifentanil intraoperative analgesia in the dog. Comparative experimental study with Fentanyl

Summary

The aim of the study was to compare the analgesic properties of remifentanil and fentanyl, to study the cardiovascular and respiratory stability and the recovery quality in dogs anesthetized with medetomidine, propofol, isoflurane and atracurium.

Eleven ASA I Beagle dogs were anesthetized with Medetomidine (10 mg/kg IV), propofol (3 mg/kg IV), isoflurane in oxygen and atracurium (150 mg/kg IV, every 30 minutes). Atropine (0.01 mg/kg IV) and neostigmine (50 mg/kg IV) were used for the reversion of atracurium.

The analgesic protocols were: RMF: (remifentanil: 0,5 mg/kg IV + 0,25 mg/kg/min); FEN: (fentanyl: 2 mg/kg IV + 0,1 mg/kg/min IV); PCB (Glucose 5%: 1 ml/kg/h); morphine (0,2 mg/kg) and meloxicam (0,2 mg/kg) were administered 20 minutes before the end.

Some cardiovascular and respiratory variables were recorded together with the endtidal Isoflurane and the quality and the recovery times. EtI₅₀ was significantly lower in RMF and FEN than in PCB. RMF showed the highest values in central venous pressure and arterial oxygen saturation. Temperature, endtidal CO₂, and compliance were similar in all groups. Heart rate was highest in PCB group.

Recovery was good and soft in all animals and recovery times were significantly shorter in RMF and PCB groups.

Both remifentanil and fentanyl are useful drugs in the achievement of intraoperative analgesia in the dog. A decreased in EtI₅₀ was observed with both of them. Remifentanil produces superior cardiovascular stability than fentanyl when administered at a continuous perfusion rate. Fentanyl and remifentanil induced respiratory depression. Thus, mechanical ventilation is recommended. Postsurgical recovery was good and peaceful with both drugs but significantly shorter when remifentanil is used.

Key words: Remifentanil, fentanyl, dog, intraoperative analgesia.

Bibliografía

- James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2):712-718.
- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al.: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:881-892.
- Torres LM, Calderón E, Velásquez A: Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999; 46:75-80.
- Feldman PL, James MK, Brackeen MF et al.: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 1991; 34: 2202-2208.
- Patel SS, Spencer CM: Remifentanil. *Drugs* 1996; 52(3):417-427.
- Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R: Remifentanil in gynecologic laparoscopy. A comparison of consciousness and circulatory effects of a combination with desflurane and propofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 31(9):552-556.
- Dershwitz M, Rosow CL, Michalowski P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease compared with normal subjects. *Anesthesiology* 1994; 81:377.
- Bonome C: Remifentanil in heart surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001; 48(10):476-480.
- Glass PSA: Remifentanil. *Drugs* 1996; 52(3):428.
- Glaxo-Wellcome SA. ULTIVA 1mg Intravenoso. Madrid: Glaxo Wellcome Operations.
- Ausems ME, Hug CC Jr, Stanski DR, Burm AGL: Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65:362-373.
- Hall RI, Szlam F, Hug CC Jr: The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. *Anest Analg* 1987; 66:1287-1291.
- Wagner AE: Opioids. En Gaynor JS, Muir III WW (ed): *Veterinary pain management*, Sant Louis, Mosby, 2002; 164-183.
- Tendillo FJ, Capacés JF: Opiáceos. En Tendillo FJ, Capacés JF (eds): *Manejo del Dolor en el Perro y en el Gato*, Madrid, TemisNetwork SL, 2001; 47-58.
- Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC, Szlam F, VanderMeer D: Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84(4):865-872.
- Steffey EP: Inhalation Anesthesia. En Hall LW, Taylor PM (eds): *Anesthesia of the cat*, London, Baillière Tindall, 1994; 157-194.
- Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85(4):721-728.
- Criado AB, Gomez de Segura IA: Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanil in rats. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30(4):250-256.
- Koblin DD: Mechanism of action of halogenated agents. En Miller RD (ed): *Anesthesia Vol 1*, Pennsylvania, Churchill Livingstone, 2000; 48-73.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (eds): *Veterinary Anaesthesia*, London, Saunders, 2001.
- Matute R, Santos MA, Alsina E et al.: Anestésicos inhalatorios. En Torres LM (ed): *Tratado de Anestesia y Reanimación*, Madrid, Arán ediciones S.A., 2001; 901-28.
- McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS: Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78:864-869.

23. Sneyd JR, Camu F, Doenicke A et al.: Remifentanil and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative study of safety and efficacy. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(9):605-614.
24. Kirk R, Bistner S, Ford R (eds): *Handbook of Veterinary Procedures Emergency Treatment*, USA, WB Saunders Company, 1990.
25. James MJ, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE: Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(1):84-91.
26. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE et al.: Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81(6):19-623.
27. Friesen RH, Veit AS, Archibald DJ, Campanini RS: A comparison of remifentanil and fentanyl for fast track paediatric cardiac anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(2):122-125.
28. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72(4):659-662.
29. Warltier DC, Pagel PS: Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane?. *Anesth Analg* 1992; 75:17-29.
30. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995; 81(6):11-22.
31. Hettrich DA, Pagel PS, Warltier DC: Desflurane, sevoflurane and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996; 85(2):403-413.
32. Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki N: Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58(8):885-890.
33. O'Rourke RA: Physical examination of the arteries and veins. En: Hurst JW (ed): *The Heart*, New York, McGraw-Hill, 1982; 188.
34. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y et al.: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short acting opioid: remifentanil (GI87085B). *Anesth Analg* 1993; 77:1031-1040.
35. Shlugman D, Dufore S, Dershwitz M: Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal impairment compared to matched controls. *Anesthesiology* 1994; 81:1417.
36. Munday I, Wad PM, Sorooshian S: Interaction between remifentanil and isoflurane in spontaneously breathing patients during ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 83 (abstract).
37. Rossing RG, Cain SM.: A normogram relating PO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog. *J Appl Physiol* 1966; 21(1):195-201.
38. Alexander CM, Teller LE, Gross JB: Principles of pulse-oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg* 1989; 68(3):368-376.
39. Redondo García JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban Valenzuela JM, Ruiz Calatrava I, Avila Jurado I: Pulso-oximetría en la anestesia general del perro. *Medicina Veterinaria* 1996; 13:298-302.
40. González-Miranda F, Solera J: Monitorización respiratoria y del bloqueo neuromuscular. En Torres LM (ed): *Tratado de Anestesiología y Reanimación*, Madrid, Azan Ediciones, 2001; 815-845.
41. Aguilar G, García-Perez ML, Juste J et al.: Fisiología respiratoria. En Torres LM (ed): *Tratado de Anestesiología y Reanimación*, Madrid, Azan Ediciones, 2001; 321-353.
42. Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53-63.
43. Westmoreland CL, Hoke JJ, Sebel PS: Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79:893-903.
44. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J et al.: A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85(5):1014-1019.
45. Albrecht S, Schutter J, Yarmush J: Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg* 1998; 89(suppl):40-45.
46. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clytis N, Chauvin M: The efficacy of intravenous 0,15 versus 0,25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanil-based anesthesia for mayor surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:666-671.
47. Kovac A, Azad S, Batenhorst R, Steer P, McNeal S: Remifentanil versus alfentanil balanced anesthesia for total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1995; 83:383.
48. Minkowitz HS: Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanil vs. fentanyl anesthesia. Multicentre Investigator Group. *Can J Anaesth* 2000; 47(6):522-528.
49. Tendillo FJ, Santos M, García-Iturralde P, Fuente M: Actividad perioperatoria del meloxicam (Metacam) durante la analgesia preventiva equilibrada en el perro. [Web Page], 2000. http://www.boehringerIngelheim.es/veterinaria/anim_comp/s_metacam/sepmetacam/paginas/metacam1.
50. Laredo FG, Belda E, Murciano J et al.: Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec* 2004; 155:667-671.