



*UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA*

*Facultad de Veterinaria*

*Departamento de Medicina y Cirugía Animal*

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE BIESPECTRAL  
Y LA ENTROPÍA COMO MONITORES DE  
PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EN  
BEAGLES**

Trabajo presentado por el

Licenciado en Veterinaria

TITULO: *Evaluación del índice biespectral y la entropía como monitores de profundidad anestésica en beagles*

AUTOR: *Juan Morgaz Rodriguez*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2008  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

ISBN-13: 978-84-7801-910-6  
D.L.: CO-1104-2008

D.Juan Morgaz Rodríguez,  
para optar al título de doctor

**DÑA. MARÍA DEL MAR GRANADOS MACHUCA, D. RAFAEL J. GÓMEZ-VILLAMANDOS Y D. JUAN MANUEL DOMÍNGUEZ PÉREZ**, profesores del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de Córdoba.

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada **“EVALUACIÓN DEL ÍNDICE BIESPECTRAL Y LA ENTROPÍA COMO MONITORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EN BEAGLES”**, de la que es autor el Licenciado en Veterinaria D. Juan Morgaz Rodríguez, ha sido realizada bajo nuestra dirección y asesoramiento en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de Córdoba, y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firmamos el presente informe en Córdoba, a 15 de Mayo de 2008.

Fdo. M<sup>a</sup> del Mar Granados Machuca

Fdo: Rafael J. Gómez-Villamandos

Fdo: Juan Manuel Domínguez Pérez

*Observad la luz y admirad su belleza.  
Cerrad los ojos y mirad: lo que habéis  
visto ya no existe, y lo que veréis no  
existe todavía. ¿Quién lo rehace, si  
quien lo hace está en perpetuo  
movimiento?*

Leonardo da Vinci

*...but through it all  
when there was doubt  
I ate it up and spit it out  
I faced it all and I stood tall  
and did it my way...*

*...que no os superen las  
circunstancias,  
tener ilusión por las cosas sencillas,  
decidir siempre en función de la  
música, descifrarla...  
...Camino, luz y fuerza.*



A mi familia y a los otros dos pilares







# ***INDICE***

---

---

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>7</b>
<b><u>II.1 MEDETOMIDINA.....</u></b>	<b>9</b>
II.1.1 FARMACOCINÉTICA.....	11
II.1.2. FARMACODINÁMICA.....	12
II.1.3. EFECTOS SOBRE LOS SISTEMAS CORPORALES.....	15
II.1.3.1 Efectos Cardiovasculares.....	15
II.1.3.2. Efectos Respiratorios.....	17
II.1.3.3. Efectos sobre la homeotermia.....	18
II. 1.3.4 Efectos gastrointestinales.....	19
II.1.3.5 Efectos urinarios.....	19
II.1.3.6.Efectos sobre el aparato reproductor.....	20
II.1.3.7.Efectos sobre la función endocrina.....	20
II.1.3.8. Efectos neuromusculares.....	21
II.1.3.9. Otros efectos .....	21
II.1.3.10. Contraindicaciones.....	22
II.1.4. USO CLÍNICO.....	22
II.1.5.REVERSIÓN.....	24
<b><u>II.2. ROMIFIDINA.....</u></b>	<b>27</b>
II.2.1.FARMACOCINÉTICA.....	29
II.2.2. FARMACODINAMIA.....	30
II.2.3. EFECTOS SOBRE SISTEMAS CORPORALES.....	31
II.2.3.1. Efectos Cardiovasculares.....	31
II.2.3.2. Efectos Respiratorios.....	32
II.2.3.3. Otros efectos.....	32
II.2.3.4. Reversión de los efectos.....	34

<b><u>II.3. SEVOFLURANO</u></b> .....	37
II.3.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	39
II.3.1.1. Sobre el método de administración.....	40
II.3.1.2. Sobre la cinética en el organismo.....	40
II.3.2. FARMACOCINÉTICA.....	42
II.3.3. EFECTOS SOBRE SISTEMAS CORPORALES.....	45
II.3.3.1. Efectos Cardiovasculares.....	45
II.3.3.2. Efectos respiratorios.....	46
II.3.3.3. Efectos hepáticos.....	47
II.3.3.4. Efectos en el sistema nervioso central.....	48
II.3.3.5. Toxicidad y estabilidad.....	48
<b><u>II.4. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA</u></b>	51
II.4.1. DOMINIO TEMPORAL.....	60
II.4.1.1. Cruce de la línea de voltaje cero.....	60
II.4.1.2. Amplitud media de la señal por unidad/tiempo...	60
II.4.1.3. Análisis aperiódico.....	61
II.4.1.4. Tasa de supresión.....	61
II.4.2. DOMINIO FRECUENCIAL.....	61
II.4.2.1. Análisis espectral.....	61
II.4.2.1.1. Frecuencia media.....	63
II.4.2.1.2. Límite espectral 95.....	63
II.4.2.1.3. Poder relativo delta.....	64
II.4.2.2. Análisis biespectral.....	65
II.4.3. MONITORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA.....	65
<u>II.4.3.1. Monitor BIS</u> .....	65
<u>II.4.3.2. Monitor de estado cerebral</u> .....	72
<u>II.4.3.3. M/Entropy S/5 Datex-Ohmeda</u> .....	74
II.4.3.3.1. Entropía de Shannon.....	75
II.4.3.3.2. Entropía aproximada.....	76

II.4.3.3.3. Entropía espectral.....	76
<u>II.4.3.4. Potenciales evocados auditivos.....</u>	80
<b><u>II.5. MONITORIZACIÓN DEL GASTO CARDIACO.....</u></b>	87
II.5.1. MEDICIÓN INVASIVA DEL GASTO CARDIACO.....	91
II.5.1.1. Principio de Fick.....	91
II.5.1.2. Métodos de medición por dilución.....	92
II.5.1.3. Termodilución.....	93
II.5.1.4. Termodilución continua.....	98
II.5.2. MEDICIÓN MÍNIMAMENTE INVASIVA DEL GASTO CARDIACO	99
II.5.2.1. Gasto cardiaco por doppler.....	100
II.5.2.1.1. Doppler supraesternal.....	100
II.5.2.1.2. Doppler transesofágico.....	100
II.5.2.2. Ecocardiografía transesofágica.....	101
II.5.2.3. Bioimpedancia eléctrica.....	102
II.5.2.4. LiDCO.....	103
II.5.2.5. NICO <sub>2</sub> .....	106
II.5.3. PiCCO.....	108
<b><u>III. MATERIAL Y MÉTODO.....</u></b>	119
<b><u>III.1. MATERIAL.....</u></b>	121
III.1.1. Fármacos.....	121
III.1.2. Máquina anestésica, vaporizador, sondas endotraqueales y ventilador.....	123
III.1.3. Monitorización.....	124
<b><u>III.2. MÉTODO.....</u></b>	134
III.2.1. <u>Primer Estudio.</u> Índice Biespectral en cachorros anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano	136

III.2.2. <u>Segundo Estudio.</u> Índice biespectral en cachorros anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano y con una perfusión de medetomidina	139
III.2.3 <u>Tercer estudio.</u> Índice Biespectral en beagles adultos anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano.	140
III.2.4. <u>Cuarto estudio.</u> Índice Biespectral en beagles adultos anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano y con una perfusión de romifidina	141
III.2.5. <u>Quinto Estudio.</u> Entropía espectral en beagles adultos anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano, en los que se monitoriza el gasto cardiaco mediante el monitor PiCCO	142
<b><u>III.3.VARIABLES ESTUDIADAS</u></b> .....	143
<b><u>III.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO</u></b> .....	144
<b><u>IV. RESULTADOS</u></b> .....	147
<u>IV.1. Primer Estudio.</u> Valoración del Índice Biespectral y las variables cardiorrespiratorias en cachorros anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano (Sc).....	155
1ª Parte Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.....	155
2ª Parte: Modelo General Lineal. ANOVA de 2 Vías.....	162
3ª Parte. Correlaciones .....	168
4ª Parte. Gasometrías.....	171
<u>IV.2. Segundo estudio.</u> Valoración del BIS y las variables cardiorrespiratorias en cachorros anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano y una infusión de Medetomidina (Sc+M). Comparación entre Sc y Sc+M.....	173
1ª Parte Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.....	173
2ª Parte: Modelo General Lineal. ANOVA de 2 Vías.....	180
3ª Parte. Correlaciones .....	186
4ª Parte. Gasometrías.....	189
5ª Parte. ANOVA 3 vías.....	190

<b>IV.3. Tercer estudio.</b> Valoración del BIS, el LE 95 y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano (Sa). Comparación entre Sc y Sa.....	197
<i>1ª Parte Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.....</i>	197
<i>2ª Parte: Modelo General Lineal. ANOVA de 2 Vías.....</i>	204
<i>3ª Parte. Correlaciones .....</i>	214
<i>4ª Parte. Gasometrías.....</i>	217
<i>5ª Parte. ANOVA 3 vías.....</i>	218
<b>IV.4. Cuarto estudio.</b> Valoración del BIS, LE 95 y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de sevoflurano y una infusión de romifidina (Sa+R). Comparación entre Sa y Sa+R.....	225
<i>1ª Parte Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.....</i>	225
<i>2ª Parte: Modelo General Lineal. ANOVA de 2 Vías.....</i>	234
<i>3ª Parte. Correlaciones .....</i>	240
<i>4ª Parte. Gasometrías.....</i>	243
<i>5ª Parte. ANOVA 3 vías.....</i>	244
<b>IV.5. Quinto estudio.</b> Valoración de la Entropía y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano. Comparación BIS, LE 95 y la Entropía en Sa.....	253
<i>1ª Parte Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.....</i>	253
<i>2ª Parte: Modelo General Lineal. ANOVA de 2 Vías.....</i>	269
<i>3ª Parte. Correlaciones .....</i>	277
<i>4ª Parte. Regresión lineal múltiple. Gasto Cardíaco.....</i>	281
<i>5ª Parte. Correlaciones entre BIS, LE95, RE, SE.....</i>	286
<b><u>V. DISCUSIÓN</u></b> .....	291
<b>V.1. Primer Estudio.</b> Valoración del Índice Biespectral y las variables cardiorrespiratorias en cachorros anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano.	293
<b>V.2. Segundo estudio.</b> Valoración del Índice Biespectral y las variables cardiorrespiratorias en Cachorros anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano y una infusión de Medetomidina.....	299



V.3. Tercer estudio. Valoración del Índice Biespectral, el Límite Espectral 95 y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano.....	311
V.4. Cuarto estudio. Valoración del Índice Biespectral, el Límite Espectral 95 y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano y una infusión de Romifidina.....	321
V.5. Quinto estudio. Valoración de la Entropía y las variables cardiorrespiratorias en perros adultos anestesiados a múltiples CAM de Sevoflurano.....	329
<b><u>VI. CONCLUSIONES</u></b> .....	339
<b><u>VII. RESUMEN / SUMMARY</u></b> .....	345
<b><u>VIII. AGRADECIMIENTOS</u></b> .....	353
<b><u>IX. BIBLIOGRÁFICA</u></b> .....	361





---

# ***I. INTRODUCCIÓN***

---



La Anestesiología se ha convertido desde hace unos años en una disciplina de peso dentro de la especialización Veterinaria. En medicina, el control del dolor durante una cirugía supuso un avance histórico, gracias a las inquietudes de Wells o Morton. Con retraso de un siglo ese interés fue trasladado a la veterinaria, y es precisamente la inquietud de grandes veterinarios la que ha movido a la anestesiología a ser uno de los principales núcleos de investigación y desarrollo de las ciencias clínicas veterinarias. No hay que perder el carro del progreso y la innovación, y desde un punto de vista personal debemos caminar para alcanzar la excelencia en nuestra disciplina.

El control del dolor es algo que ha sido completado con la inclusión de otros matices en el concepto de anestesia, esenciales todos ellos para un procedimiento anestésico óptimo. El anestesista tiene que controlar todas las circunstancias que alteren la idoneidad del procedimiento y así proteger al paciente. En esencia, el anestesista vela por la seguridad del paciente y para ello tiene que analizar toda la información que va recibiendo. Debe observar al animal y además, completar su criterio con los monitores con los que cuenta. En este sentido, la monitorización anestésica en veterinaria va haciéndose cada vez más completa y sofisticada, en parte por la integración de nuevos monitores procedentes de humana.

Conocer exactamente el grado de depresión de la corteza cerebral producido por los anestésicos es algo que desde los primeros estudios de Berger de 1931, ha obsesionado a los anestesistas. Sin embargo, hasta hace poco tiempo ha sido clínicamente imposible de realizar. La monitorización de la profundidad anestésica ha evolucionado ostensiblemente en las dos últimas décadas gracias a un desarrollo tecnológico apropiado, que ha permitido obtener monitores fiables en la mayoría de las condiciones clínicas. Gran cantidad de monitores han salido al mercado en los últimos años en anestesiología humana. Sin embargo, en veterinaria pocos han sido los estudios que han evaluado la utilidad real de la mayor parte de los parámetros de profundidad anestésica.

Los  $\alpha 2$ -agonistas son un grupo de sedantes bastante empleado y estudiado en las especies veterinarias. Numerosas investigaciones han aportado información sobre su utilidad en las pequeñas especies. Sin embargo, aun son muchas las cuestiones que sobre este grupo de sedantes aún no se han resuelto. Como por ejemplo, el grado de acción que ofrecen en los animales muy jóvenes o cuál es la eficacia real que ofrecen sus infusiones en anestésias con sevoflurano. Dentro del grupo, de la medetomidina es de la que más información existe en la literatura científica. Sin embargo, sobre la romifidina existen bastantes artículos sobre su empleo en la especie equina, pero pocas investigaciones en el perro. Cada vez más se tiende a obtener que las acciones de los fármacos sean predecibles y controlables. De ahí que muchos de los fármacos endovenosos habitualmente empleados durante la anestesia, se estén evaluando y empleado en perfusión, pues aportan un mejor control de sus acciones y aseguran que sus efectos sean mantenidos a lo largo de toda la anestesia. Las infusiones de  $\alpha 2$ -agonistas pueden ofrecer grandes ventajas a los anestesistas.

La finalidad del anestesista es asegurar que las condiciones vitales del paciente no se vean alteradas por el procedimiento anestésico. Por ello es fundamental mantener el aporte de oxígeno apropiado a los tejidos y una gran estabilidad cardiovascular. El parámetro más importante a monitorizar en este sentido es el gasto cardiaco, aunque tradicionalmente su monitorización ha resultado bastante compleja en el perro. A pesar de la gran utilidad que ofrecen aun los catéteres de Swan-Ganz para medir el gasto cardiaco, son sumamente invasivos y no están exentos de riesgos. Por ello es necesario emplear nuevos monitores no invasivos que aporten esta información de manera fiable y a tiempo real. En este sentido el monitor PiCCO puede ofrecer numerosas ventajas, pues

simplifica ostensiblemente la medición del gasto cardiaco y aporta nuevos parámetros que no eran obtenidos mediante los catéteres arteriales pulmonares.

Una tesis como ésta integra muchas inquietudes investigadoras. La primera es la indicada anteriormente, de conocer las posibilidades técnicas y clínicas de nuevos monitores de profundidad anestésica para veterinaria, como son el índice biespectral y la entropía espectral. Además, pretendemos investigar la acción que fármacos como el sevoflurano y la medetomidina, ejercen en animales pediátricos. Es necesario profundizar en el conocimiento de los anestésicos en distintas situaciones, y en este sentido, la comparativa en función de la edad que se realiza en esta tesis doctoral pretende aportar información al respecto. Perseguimos mejorar la comprensión de un grupo sedante tan empleado en veterinaria como es el de los  $\alpha_2$  agonistas, completando sus usos habituales con nuevos estudios de perfusión en la especie canina, concretamente de medetomidina en cachorros y romifidina en adultos. Por último, deseamos evaluar la fiabilidad y la utilidad clínica del monitor PiCCO en la especie canina.





---

## ***II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA***

---

---



---

## 1. MEDETOMIDINA



# **1. MEDETOMIDINA**

La medetomidina es un fármaco  $\alpha_2$ -agonista descubierto en 1986. Muestra una gran afinidad por los receptores adrenérgicos, especialmente por el tipo  $\alpha_2$  central, con una relación  $\alpha_2/\alpha_1$  de 1620:1 (Berthelsen & Pettinger, 1977; Savola *et al.*, 1986; Virtanen, 1989b). La afinidad por los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  varía para cada agente farmacológico del grupo, de tal manera que para la xilacina es de 160 y para la detomidina es de 260 (Scheinin *et al.*, 1989; Virtanen, 1989b; Aantaa *et al.*, 1995). La acción de la medetomidina sobre el sistema nervioso central induce un importante grado de sedación, ansiolisis, cierta relajación muscular y analgesia. Su potencia sedante queda reflejada en la reducción de los requerimientos de anestésicos locales, parenterales e inhalatorios (Muir *et al.*, 1999; Paddleford & Harvey, 1999; Scholz & Tonner, 2000; Lerche & Muir, 2006).

## **1.1 FARMACOCINÉTICA**

Su fórmula es 4-(1-(2,2-dimetil fenil-etil-1)-H imidazol. Se trata de una mezcla racémica de un isómero levógiro, que es inactivo, y otro dextrógiro, que muestra capacidad intrínseca y cuya biofase es el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central (Savola *et al.*, 1986; Vickery *et al.*, 1988; Virtanen, 1989b).

Las vías principales de administración son la intravenosa y la intramuscular. Por la vía endovenosa el efecto es perceptible transcurridos 30-60 segundos. En cambio, con la vía intramuscular el efecto tarda 5 minutos en obtenerse. La vía subcutánea no es útil dado que proporciona una sedación poco predecible. Así mismo, la vía oral no es práctica ya que este fármaco es rápidamente metabolizado en el hígado tras su absorción

por la mucosa intestinal (Vainio, 1989). La vía sublingual produce una sedación similar a la conseguida por la vía intramuscular, aunque menos profunda (Hall *et al.*, 1994). En el perro el volumen de distribución es de 2,8 l/kg y el aclaramiento de 27,5 ml/kg/min por vía intramuscular y de 33,4 ml/kg/min vía endovenosa. La vida media de distribución es inferior a los diez minutos. Consigue su máxima concentración plasmática en los primeros treinta minutos, teniendo un tiempo de vida media en el plasma de 0,97 a 1,6 horas. Sufre una biotransformación hepática y es eliminada por orina, en la que se observan sus conjugados y productos hidroxilados (Salonen, 1989).

### **1.2. FARMACODINAMIA**

Los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos son receptores de membrana situados en diversos tejidos corporales que ejercen acciones generales por su interacción con las catecolaminas endógenas adrenalina y noradrenalina (Docherty, 1998). Los  $\alpha_2$ -agonistas interaccionan de manera pre y post-sináptica con estos adrenoreceptores. Se ha considerado que los receptores  $\alpha_2$  localizados en neuronas noradrenérgicas median las acciones presinápticas, mientras que los localizados en las zonas de proyección noradrenérgicas, intervienen en las acciones postsinápticas de la noradrenalina (Scheinin *et al.*, 1994).

Hay tres subtipos de adrenoreceptores alfa 2:  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ , y  $\alpha_{2c}$ , aunque en la actualidad también se llaman por los subtipos génicos, ADRA2A, ADRA2B y ADRA2C respectivamente. Los receptores  $\alpha_{2a}$  aparecen sobre todo en el diencefalo, locus cereleus, hipocampo, corteza cerebral, hipotálamo, riñón, bazo, pulmón, aorta, músculo esquelético y amígdalas (Lorenz *et al.*, 1990; Scheinin *et al.*, 1994), además de en la médula espinal. En este último caso, se localizan en los centros terminales de las ramas nerviosas nociceptivas medulares (Stone *et al.*, 1997). Los receptores  $\alpha_{2b}$  se encuentran en el tálamo (Tavares *et al.*, 1996), en la médula espinal torácica, lumbar y sacra (Smith *et al.*, 1995) y en el músculo liso vascular (Link *et al.*, 1996). Los receptores  $\alpha_{2c}$  en ganglios basales, tubérculo olfatorio, hipocampo y corteza cerebral (Scheinin *et al.*, 1994). También se ha comprobado como los receptores  $\alpha_{2c}$  se encuentran en la médula, exactamente en los axones terminales de interneuronas excitadoras localizadas en el asta dorsal medular (Olave & Maxwell, 2003) y el núcleo

espinal lateral (Olave & Maxwell, 2004). En la década de 1980 se descubrió un cuarto receptor en la rata, que fue llamado receptor  $\alpha_{2d}$ . Se detectó en cerebro, testículos y glándula adrenal de la rata y posteriormente en la retina bovina (Wypijewski *et al.*, 1995). Hoy en día se acepta que el receptor  $\alpha_{2a}$  y  $\alpha_{2d}$ , son el mismo receptor pero en distinta especie (Kurose *et al.*, 1993), llamándose habitualmente como receptor adrenérgico  $\alpha_{2a/d}$  (Civantos & Aleixandre de Artiñano, 2003). En su mayoría, los  $\alpha$ -receptores están ligados a proteínas Gi y Go de membrana que inhiben la adenilato ciclasa, lo que conlleva la reducción de los niveles de AMPc citoplasmático.

<b>LUGAR ACCIÓN</b>	<b>EFECTOS</b>
<i>SNC</i>	Inhibición activación neuronal, liberación de neurotransmisores, sedación, analgesia.
<i>S. Cardiocirculatorio</i>	Depresión. Vasoconstricción, hipertensión inicial. Hipotensión, bradicardia. Flujo coronario disminuido.
<i>Sistema digestivo</i>	Bloqueo de salivación. Descenso de motilidad y secreción gástrica. Contracción de esfínteres.
<i>Ojo</i>	Midriasis. Contracción del tercer párpado. Exoftalmos. Descenso PIO.
<i>Útero</i>	Contracción
<i>Bronquios</i>	Constricción
<i>Hígado, tejido adiposo</i>	Lipólisis
<i>Páncreas</i>	↓ insulina
<i>Riñón</i>	↓ ADH, ↓ renina
<i>Pituitaria</i>	↑ STH y ACTH
<i>Plaquetas</i>	Agregación

**Tabla 1.1** Funciones fisiológicas de los receptores  $\alpha_2$  (modificado de MacDonald et al., 1988; Hollingworth, 1992).

Sin embargo, algunos subtipos se relacionan con canales de potasio transmembrana, que producen una hiperpolarización neuronal a través de mecanismos



celulares diferentes a los del AMPc (Aantaa *et al.*, 1995; Scholz & Tonner, 2000; Murrell & Hellebrekers, 2005). El polimorfismo génico de los diferentes receptores adrenérgicos parece ser el responsable de la susceptibilidad a determinadas enfermedades vasculares de ciertos pacientes, así como de la variabilidad interindividual frente a determinadas drogas adrenérgicas (Nieminen *et al.*, 2005; Shin *et al.*, 2007; Taylor, 2007).

La unión de la medetomidina a los receptores  $\alpha_{2a}$  adrenérgicos determina la inhibición de la liberación de noradrenalina en las estructuras pre y post- sinápticas del locus coeruleus del cerebro, lo que ocasiona los efectos sedantes propios de los  $\alpha_2$ -agonistas. (Doze *et al.*, 1989; Chiu *et al.*, 1995; Callado *et al.*, 1999). El núcleo coeruleus es un núcleo neuronal pequeño localizado bilateralmente en porciones superiores de la corteza cerebral, siendo el principal núcleo celular noradrenérgico del cerebro. La función principal de éste núcleo es modular el estado de vigilia, siendo el responsable de los efectos sedantes de los  $\alpha_2$ -agonistas. (Murrell & Hellebrekers, 2005).

Los  $\alpha_2$ -agonistas ejercen un efecto central inhibitorio del sistema nervioso simpático, que se ve completado a nivel periférico por la inhibición de la transmisión ganglionar (McCallum *et al.*, 1998). Se ha demostrado que los  $\alpha_{2b}$  adrenoreceptores regulan la acción de la óxido nitroso-sintetasa endotelial, de tal modo que la ausencia de receptores  $\alpha_{2b}$  incrementa la dependencia que la presión arterial y el tono vascular tienen con el óxido nitroso (Duling *et al.*, 2006).

La medetomidina también interacciona con otros receptores (muscarínicos, opiáceos, serotoninérgicos...) a nivel del locus cereleus y la sustancia gelatinosa de la médula espinal, entre ellos, los responsables de su efecto analgésico (Pertovaara, 1993). En la década de 1980 se descubrió que parte de las acciones hipotensoras de los  $\alpha_2$ -agonistas, eran debidas a la unión con receptores diferentes a los  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Estos receptores se denominaron receptores imidazólicos, y la diferencia que presentan con los primeros es su localización anatómica, dado que los imidazólicos destacan especialmente en la región rostral ventrolateral del bulbo y en la región frontal de la corteza cerebral (Lafontan *et al.*, 1992; Negri *et al.*, 1994; Cold, 2003). Se han clasificado en receptores I1 que aparecen solo en estructuras cerebrales, y en I2, que además de en el cerebro se encuentra en riñón y páncreas (Khan *et al.*, 1999a).

La acción analgésica de la medetomidina se produce por excitación de receptores periféricos del sistema nervioso central (SNC). Los receptores adrenérgicos medulares, que también están implicados en el efecto analgésico de la medetomidina, están unidos a proteínas G, las cuales ocasionan una disminución de la conductancia al calcio de los canales de calcio voltaje sensibles tipo N (Cormack *et al.*, 2005). Este canal consiste en una subunidad 1b de 230 kDa,  $\alpha_2/d$  de 150 kDa, b3 de 57 kDa y un polipéptido de 94 kDa (Whitcher *et al.*, 1993). El grado de analgesia depende de la dosificación que se emplee, si bien la administración intramuscular no la prolonga. Hay que tener en cuenta que el dolor es una sensación subjetiva del animal. Éste podría notarlo y la respuesta quedar disimulada por la acción sedante del agente. Según el trabajo realizado por Vainio & Ojala (1994), determinando la concentración de catecolaminas circulantes, la medetomidina posee las mismas propiedades analgésicas que la buprenorfina. Se ha considerado que el efecto analgésico dura la mitad que el efecto sedante (Cullen, 1996). La medetomidina produce además cierta relajación muscular, por lo que es un fármaco apropiado para contrarrestar la hipertonia muscular producida por la ketamina (Verstegen *et al.*, 1990; Rodríguez Pereira, 1997).

## **1.3 EFECTOS SOBRE SISTEMAS CORPORALES**

### **1.3.1. EFECTOS CARDIOVASCULARES**

La mayor parte de los efectos cardiovasculares producidos por la medetomidina se deben a su interacción con adrenoreceptores  $\alpha_{2b}$  centrales y  $\alpha_{2a}$  periféricos (Link *et al.*, 1996). Como el resto de sedantes de su grupo, la medetomidina ejerce importantes efectos cardiovasculares.

La acción periférica de la medetomidina sobre los receptores  $\alpha_{2a}$  ejerce una intensa vasoconstricción, la cual ocasiona un incremento de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica (Savola *et al.*, 1986; Venugopalan *et al.*, 1994; Ko *et al.*, 1996; Pypendop & Verstegen, 1998; Ko *et al.*, 2001). Este efecto hipertensor es dosis-dependiente y va descendiendo hasta alcanzar los valores basales al cabo de 15-20 minutos (Vainio, 1985; Savalo, 1989; Vainio & Palmu, 1989; Ko *et al.*, 1996; Pypendop *et al.*, 1996; Pypendop & Verstegen, 1998; Ko *et al.*, 2000; Ko *et al.*, 2001).

La administración de medetomidina ejerce un incremento de la presión arterial dosis-dependiente. Este efecto vasoconstrictor queda reflejado en la reducción del filtrado glomerular (Fusellier *et al.*, 2007). El efecto hipertensor determina una reducción del tono simpático por un reflejo vagal (Ruffolo, 1985; Short *et al.*, 1992; England *et al.*, 1992; Vainio, 1997) que conlleva bradicardia e hipotensión duradera, mayor que la hipertensión inicial (Hollingworth, 1992; Hollingworth & England, 1992; Cullen & Reynoldson, 1993). El efecto hipotensor no solo es dosis-dependiente, sino que también se ve afectado por la vía de administración, mostrando una mayor repercusión hemodinámica la ruta endovenosa que la intramuscular (Vainio & Palmu, 1989).

La medetomidina produce una bradicardia de tipo sinusal muy marcada, evaluándose un descenso que va del 20% al 64% (Vainio & Palmu, 1989; Clarke & England, 1989; Vähä-Vahe, 1990; Cullen & Reynoldson, 1993; Venugopalan *et al.*, 1994, Granholm *et al.*, 2007). Aún siendo una bradicardia prolongada que puede durar de 1-3 horas, parece ser dosis-dependiente (Vainio, 1989; Cullen & Reynoldson, 1993; Venugopalan *et al.*, 1994), aunque algunos autores no han hallado esta conclusión (Ko *et al.*, 2001). La administración de atropina o glicopirrolato previene la bradicardia provocada por la medetomidina durante 50 minutos, pero puede ser perjudicial al producir taquicardia, hipertensión y pulso alternante (Bergström, 1988; Vainio & Palmu, 1989; Alibhai *et al.*, 1996; Ko *et al.*, 2001). Se han citado bloqueos cardiacos, contracciones ventriculares prematuras y taquicardia con la administración de estos agentes de forma simultánea o antes de la inyección de medetomidina. Por ello, la bradicardia producida por la medetomidina se revierte de manera más segura con el atipamezol (Granholm *et al.*, 2007).

Además de la bradicardia, la medetomidina produce alteraciones en el ritmo cardiaco del mismo tipo que el resto de los agentes  $\alpha_2$  agonistas. Aparecen bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado tras su administración (Clarke & England, 1989; Short *et al.*, 1992; England *et al.*, 1992). Otras alteraciones en el electrocardiograma que se han citado son el ensanchamiento del intervalo P-Q (enlentecimiento en la conducción del estímulo cardiaco) y modificaciones en la onda T (alteraciones en la repolarización de los ventrículos) (Pettifer & Dyson, 1993; Venugopalan *et al.*, 1994). Parece ser que los efectos observados en la frecuencia y el

ritmo cardiaco se deben principalmente a una acción central  $\alpha_{2b}$  y a la estimulación de los receptores presinápticos periféricos, que ocasionan una estimulación del sistema parasimpático y una depresión del simpático (Schmeling *et al.* 1991; Day & Muir, 1993).

La medetomidina también provoca vasoconstricción en la circulación coronaria (Schmeling *et al.*, 1991; Hayashi & Maze, 1993) disminuyendo el aporte de oxígeno al miocardio, por lo que hay que tener cuidado cuando se usa en pacientes con enfermedades miocárdicas (Flacke *et al.*, 1993). La medetomidina ejerce un importante efecto inotropeo como consecuencia de su acción vasoconstrictora (De Moraes & Muir, 1995). En cuanto a la circulación cerebral, justo después de la administración de medetomidina se observa una elevación de la presión arterial media y la presión de perfusión, sin que existan cambios en la presión intracraneal (Keegan *et al.*, 1995).

Los efectos hemodinámicos son más marcados a altas dosis, mientras que a dosis inferiores a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  predominan los efectos sedantes de la medetomidina (Haskins *et al.*, 1986; Ko *et al.*, 1998). Además, a altas dosis, la elevación de la posología no aumenta el grado de sedación sino que prolonga el efecto sedante (Vainio, 1989).

En 1992, Tranquilli y Benson, realizaron un estudio comparativo entre xilacina y medetomidina en perros y gatos, sugiriendo que ambos fármacos eran efectivos en sedación y analgesia cuando se usaban junto con benzodiacepinas, agonistas opioides y agentes disociativos. Sin embargo, debido a sus marcados efectos sobre el sistema cardiovascular, recomendaban restringir su empleo a pacientes sanos y jóvenes, en cirugías de rutina o en procedimientos diagnósticos.

### **1.3.2 EFECTOS RESPIRATORIOS**

La medetomidina ofrece una disminución del volumen minuto como consecuencia de una reducción del volumen inspiratorio y de la frecuencia respiratoria (Soma, 1971). Eso determina una leve depresión respiratoria que es de menor intensidad que la ocasionada por los agentes inhalatorios, aunque su efecto depresor se ve potenciado por la administración conjunta de agentes anestésicos (Bloor *et al.*, 1989; Sinclair, 2003). Después de la inyección y durante un tiempo variable la respiración se

hace más lenta y profunda, pudiendo aparecer un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes (Vainio, 1990; Pettifer & Dyson, 1993; Hammond & England, 1994; Venugopalan *et al.*, 1994). Las variaciones en la presión de oxígeno arterial son mínimas o nulas, observándose un ligero aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre arterial (England & Clarke, 1989; Vainio, 1990; Cullen & Reynoldson, 1993; Pettifer & Dyson, 1993; Venugopalan *et al.*, 1994). La frecuencia respiratoria disminuyó significativamente en perros sedados con medetomidina (30 µg/kg, IM) y butorfanol (0,2 mg/kg, IM), comparado con los animales sedados con medetomidina sola (30 µg/kg, IM) o medetomidina con ketamina (3 mg/kg IM) (Ko *et al.*, 2000).

En diversos estudios se ha observado cianosis en perros sedados con medetomidina (England & Clarke, 1989; Sap & Hellebrekers, 1993; Cullen, 1996). No obstante, los pacientes cianóticos no presentaron cambios significativos en la presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre arterial, y la saturación de O<sub>2</sub> fue mayor al 95%. La presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre venosa fue baja y el flujo venoso fue lento. Con una frecuencia cardíaca baja existe un enlentecimiento del flujo sanguíneo, lo que permite a los tejidos aumentar la extracción de O<sub>2</sub>. Por lo tanto, la cianosis pudo deberse a una mayor desaturación de la sangre venosa (England & Clarke, 1989; Sap & Hellebrekers, 1993).

Con el fin de contrarrestar estos efectos respiratorios se aconseja preoxigenar mediante una mascarilla con oxígeno al 100% a los animales premedicados con medetomidina (Ko *et al.*, 2007).

### **1.3.3 EFECTOS SOBRE HOMEOTERMIA**

Se produce una hipotermia dosis-dependiente con el uso de los agonistas α<sub>2</sub> adrenérgicos, ya que estos fármacos deprimen los receptores noradrenérgicos del hipotálamo y la tonicidad muscular (MacDonald *et al.*, 1988; Virtanen, 1989b; Verstegen & Petcho, 1993; Cullen & Reynoldson, 1993). Tomizawa *et al.* (1992), observaron la pérdida de temperatura a dosis más bajas de 10 y 20 µg/kg, cifrándola en 0,4 y 0,01 °C respectivamente, en los primeros 30 minutos de sedación. A dosis de 40 y 80 µg/kg, registraron un aumento de la temperatura corporal de 0,01 y 0,1 °C.

Sin embargo, y a pesar de la ligera hipotermia, los  $\alpha_2$ -agonistas en comparación con otros sedantes, ejercen un menor efecto hipotérmico gracias a la vasoconstricción periférica y a la redistribución central de sangre (Sinclair, 2003).

### **1.3.4 EFECTOS GASTROINTESTINALES**

Diversos estudios han cuantificado el porcentaje de náuseas y vómitos asociados a la medetomidina en un 8-30% de los perros y en la casi totalidad de los gatos (Vainio *et al.*, 1989; Nilfors *et al.*, 1989; Brander *et al.*, 1991; Pettifer & Dyson, 1993). Los  $\alpha_2$ -agonistas ejercen su efecto emético sobre la zona gatillo del sistema nervioso central (Colby *et al.*, 1981).

La acción de la medetomidina sobre los adrenoceptores  $\alpha_2$  centrales y especialmente, sobre los receptores periféricos, inhibe las secreciones gástricas y la motilidad (Soldani *et al.*, 1984; McNeel & Hsu 1984). El efecto inhibitor de la motilidad sobrepasa a la sedación, por lo que se supone que en su acción están implicados receptores periféricos (Short *et al.*, 1992). Recientemente se ha descubierto que los  $\alpha_2$ -agonistas mejoran la sintomatología del síndrome de intestino irritable en el hombre (Blandizzi, 2007).

Maugeri *et al.* (1994), tras administrar 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por vía intravenosa en perros sometidos a ayuno, comprobaron como se inhibía el patrón mioeléctrico migratorio complejo del intestino delgado durante unas dos horas. También comprobaron como el tono de la musculatura del colon aumentó al inicio para posteriormente verse inhibida. En perros no ayunados se produce un aumento del tono del colon proximal, mientras que la actividad del colon medio y distal queda suprimida. (Short *et al.*, 1992; Maugeri *et al.*, 1994).

### **1.3.5 EFECTOS URINARIOS**

El efecto diurético de la medetomidina en el perro ha sido asociado a la inhibición de la hormona antidiurética (Short *et al.*, 1992; Burton *et al.*, 1998; Saleh *et al.*, 2005). En cambio, no aumenta ni la presión ni la amplitud de las contracciones de la

pelvis renal, aunque sí disminuye el peristaltismo y la presión uretral (Grimm *et al.*, 2001). Fusellier *et al.* (2007), concluyeron que la medetomidina disminuye la filtración renal. Así mismo, se ha comprobado como aumenta la osmolaridad sanguínea y la fracción de aclaramiento del potasio, como consecuencia de su acción diurética (Burton *et al.*, 1998).

### **1. 3.6 EFECTOS SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR**

Según England *et al.* (1992), la medetomidina puede ocasionar contracciones uterinas en las hembras gestantes. Dosis de 20 µg/kg intravenoso de medetomidina reducen la actividad eléctrica de la pared uterina en hembras gestantes. Una dosis de 40 µg/kg provocó un aumento transitorio de la actividad eléctrica de unos 7-8 minutos, seguido por un descenso que se prolongó durante 55 minutos. No se han registrado abortos con el uso de la medetomidina (Jedruch *et al.*, 1989).

### **1. 3.7 EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN ENDOCRINA.**

La medetomidina produce hiperglucemia por inhibición de la liberación de insulina (Short *et al.*, 1992; England *et al.*, 1992). Sin embargo, se ha demostrado que la hiperglucemia es transitoria y no supone ninguna alteración importante para perros sanos, ya que no hay grandes diferencias entre los valores basales y los posteriores a la administración de medetomidina (Burton *et al.*, 1997; Burton *et al.*, 1998). Se ha comprobado como la administración de 20 µg/kg intramuscular de medetomidina inhibe la liberación de insulina durante 2 horas, alcanzándose los valores basales al cabo de 4-6 horas (Ambrisko & Hikasa, 2003). A pesar de estos hallazgos, no se recomienda el empleo de medetomidina en pacientes diabéticos (Sinclair, 2003).

La medetomidina produce una reducción de los ácidos grasos no esterificados en sangre durante 3 horas, aunque no modifica de manera significativa los niveles de lactato o cortisol (Ambrisko & Hikasa, 2003). En otros estudio en cambio han detectado una inhibición de las hormonas implicadas en el desarrollo de las respuesta de estrés quirúrgico, como la ACTH o el cortisol, por lo que su empleo en la

premedicación sería una opción interesante para reducir la morbilidad de los pacientes sometidos a situaciones quirúrgicas o de hospitalización (Benson *et al.*, 2000; Ambrisko *et al.*, 2005).

También produce un aumento de la liberación de somatotropina (Hayashi & Mazze, 1993) e inhibición de la renina y la hormona antidiurética (Hollingworth, 1992). Se ha asociado la inhibición de la liberación de gástrica post-pandrial con la administración de medetomidina, por la acción que ésta ejerce sobre diferentes vías colinérgicas y no colinérgicas (Intorre *et al.*, 1994).

### **1.3.8 EFECTOS NEUROMUSCULARES**

Los  $\alpha$ 2-agonistas son relajantes musculares al bloquear las interneuronas de la médula espinal (Cullen, 1996; Paddleford & Harvey, 1999). Se ha citado la existencia de temblores musculares tras la sedación con medetomidina en el perro (England & Clarke, 1989; Vähä-Vahe, 1989b). Este efecto se ha descrito más frecuentemente en pacientes que se encontraban en un medio muy ruidoso, explicándose posiblemente estos temblores por hipersensibilidad al ruido (England & Clarke, 1989). Estos serían dependientes de la ruta de administración, dado que se presentan en individuos en los que los  $\alpha$ 2-agonistas se han administrado endovenosos pero no en los que se administra intramuscular (England *et al.*, 1996a; Lemke, 1999; Sinclair, 2003).

### **1.3.9 OTROS EFECTOS**

La medetomidina administrada tópicamente ejerce un efecto midriático y de disminución de la presión intraocular en el gato (Potter & Ogidigben, 1991). Este efecto es común a otros  $\alpha$ 2-agonistas. Sin embargo, en el perro se ha comprobado que la presión intraocular no se ve afectada, siendo el principal efecto pupilar presente la miosis (Verbruggen *et al.*, 2000; Wallin-Håkanson, 2001). En cualquier caso, la presencia de vómitos con la medetomidina no recomendaría su uso en pacientes con glaucoma (Sinclair, 2003). Se ha demostrado mediante test de Schimer que la medetomidina reduce la lágrima durante los 15 minutos posteriores a su aplicación (Sánchez *et al.*, 2006).



A pesar de que la medetomidina reduce la presión intracraneal por su efecto vasoconstrictor, la inducción de vómitos y la hiperglucemia que ocasiona ponen en entredicho su empleo en pacientes con presión intracraneal elevada. (Keegan *et al.*, 1995; Sinclair, 2003).

### **1.3.10 CONTRAINDICACIONES**

Por todo lo descrito anteriormente la medetomidina estaría contraindicada en pacientes muy debilitados o en shock, o con alteraciones cardiovasculares, glucémicas, respiratorias o renales. (Sinclair, 2003).

### **1.4. USO CLÍNICO**

La medetomidina se considera un excelente sedante. En perros y gatos su efecto se refleja inicialmente en ataxia y bajada de cabeza, permaneciendo los pacientes en decúbito. Es muy importante su uso para el manejo de animales, ante una exploración segura, o para la aplicación de un tratamiento. También es útil en radiología. (Short *et al.*, 1992; Benítez *et al.*, 1996; Granholm *et al.*, 2007). El grado de sedación que se consigue con este fármaco es dependiente de la dosis (Stenberg *et al.*, 1987). Las altas dosis de medetomidina consiguen prolongar los efectos pero no aumentan la profundidad de la sedación (Sinclair, 2003).

Las dosis efectivas en perro oscilan entre 10 a 40 µg/kg por vía intramuscular o endovenosa. Dosis de 10 µg/kg de medetomidina han demostrado un excelente efecto sedante y relajante muscular en perros anestesiados con isoflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2006b) y desflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2006a). La mayoría de los autores han estudiado los efectos de dosis comprendidas entre 10 y 80 µg/kg, vía intramuscular o endovenosa. (Bergström, 1988; Clarke & England, 1989; Vainio & Palmu, 1989; Vainio & Vähä-Vahe, 1990; Cullen & Reyoldson, 1993; Benítez *et al.*, 1996). El decúbito lateral se adopta a los  $6,7 \pm 0,5$  minutos después de la dosis de 40 µg/kg (Clarke & England, 1989). Raramente se emplean dosis superiores ya

que la sedación es muy profunda con decúbitos prolongados de más de una hora, y a dosis superiores los efectos secundarios son más marcados.

La medetomidina reduce las dosis de anestésico necesarias para inducir o mantener un plano anestésico quirúrgico, como en el caso del halotano (Short *et al.*, 1992; Lerche & Muir, 2006), isoflurano (Ewing *et al.*, 1993; Lerche & Muir, 2006), propofol (Vainio, 1991; Cullen & Reynoldson, 1993; Hammond & England, 1994) ketamina (Räihä *et al.*, 1989; Short *et al.*, 1992; Rodríguez Pereira, 1997) y desflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2008). Las dosis recomendadas han sido de 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV ó IM, y la inducción de la anestesia debería retrasarse unos 20 minutos para que los efectos de la medetomidina sean completos (Cullen, 1996).

Recientes estudios han demostrado la utilidad de las infusiones de medetomidina en perros (Grimm *et al.*, 2005; Gómez-Villamandos *et al.*, 2008), gatos (Ansah *et al.*, 2000) y caballos (Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 2001; Umar *et al.*, 2006). Las perfusiones de medetomidina a 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ejercen una reducción del gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la liberación de oxígeno en perros premedicados con fentanilo (Grimm *et al.*, 2005). Infusiones de 0,5 y 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de medetomidina producen una reducción de los requerimientos anestésicos en perros mantenidos con desflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2008).

Diversos estudios neurológicos con medetomidina han demostrado la ausencia de respuesta dolorosa tras su aplicación, midiendo para ello la concentración de catecolaminas circulantes en sangre tras una intervención quirúrgica (Pertovaara, 1993; Vainio & Ojala, 1994). Su utilización es particularmente interesante en el control del dolor postoperatorio, debido a la gran duración de su efecto analgésico y sedante. La aplicación de infusiones de medetomidina puede ser ventajosa en este sentido, no solo de manera intraoperatoria sino también durante el periodo postoperatorio (Murrell & Hellebrekers, 2005). La medetomidina, al igual que otros  $\alpha_2$ -agonistas, ejerce un efecto analgésico periférico. Éste se produce al inhibir parcialmente los receptores NMDA por su unión a  $\alpha_2$ -receptores medulares. (Faber *et al.*, 1998).

## **1.5 REVERSIÓN**

El hecho de que la casi totalidad de los efectos obtenidos con la medetomidina se deban a su acción sobre los receptores  $\alpha_2$ , permite que la aplicación de  $\alpha_2$ -antagonistas reviertan sus efectos sedantes y cardiovasculares en cualquier momento. Hay cuatro antagonistas válidos para veterinaria: atipamezol, yohimbina, idaxozan y tolazolina.

Químicamente el atipamezol es el 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol, y presenta una capacidad de reversión  $\alpha_2$ - $\alpha_1$  más acentuada que la yohimbina (Vainio, 1997). Se ha comprobado que el atipamezol tiene 100 veces más afinidad por los receptores  $\alpha_2$ , y 200 veces más ratio de selectividad  $\alpha_1/\alpha_2$ , que el idazoxam y yohimbina. Eso permite que la reversión de la medetomidina realizada por el atipamezol se consiga con una dosis diez veces inferior a la necesaria con la yohimbina (Haapalinna *et al.*, 1997). El atipamezol revierte la sedación y analgesia (Vainio & Vähä-Vahe, 1990; Vähä-Vahe, 1990) y disminuye drásticamente el tiempo de recuperación (Short *et al.*, 1992). En comparación con otros antagonistas  $\alpha_2$ , el atipamezol carece de efectos sobre los receptores  $\beta$ , opiáceos, GABA-érgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos y dopaminérgicos, lo cual es ventajoso al reducir sus efectos adversos (Virtanen *et al.*, 1989a).

Cuando el atipamezol se utiliza, la recuperación se caracteriza por una vuelta de los reflejos, y una estabilización de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea al cabo de 3-7 minutos (Vainio 1990; Gasthuys *et al.*, 1990, Verstegen & Petcho 1993; Kramer *et al.*, 1995; Benitez *et al.*, 1996). El atipamezol ha sido empleado para observar como la acción sedante obtenida con la acupuntura en el perro, está mediada parcialmente por  $\alpha_2$ -receptores. (Kim *et al.*, 2007). El atipamezol es un excelente antídoto para las intoxicaciones de amitraz en perros (Andrade & Sakate, 2003).

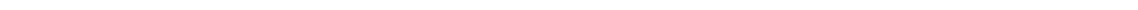
Aunque la toxicidad que produce es mínima, tras la administración de atipamezol puede aparecer taquicardia, excitabilidad e hipotensión (Vähä-Vahe, 1990). Así mismo también se pierde la analgesia y la sedación. Estos efectos son más marcados por la ruta endovenosa, con lo que la vía de elección para administrar el atipamezol cuando se quieren revertir los efectos de la medetomidina es la intramuscular. Sin embargo, en casos de emergencia se puede emplear la vía intravenosa (Sinclair, 2003).

La existencia del atipamezol permite revertir los efectos de una sobredosificación de medetomidina, minimizándose los riesgos de emplear éste  $\alpha_2$ -agonista. (Short *et al.*, 1992).



---

## 2. ROMIFIDINA



## **2. ROMIFIDINA**

La romifidina es un sedante central  $\alpha_2$ -agonista sintetizado en 1985 a partir de la clonidina. El caballo fue la primera especie animal en la que se empleó la romifidina (Voegtli, 1988), siendo esta especie en la que su uso está más extendido. En la década de 1990 surgieron numerosos estudios que validaron su empleo en el perro (Hollingworth 1992; England *et al.* 1992; Benítez *et al.* 1996; Rodríguez Pereira, 1997; Gómez-Villamandos *et al.* 1997;) y el gato (Gómez-Villamandos *et al.* 1994; Cruz *et al.*, 2000; Muir & Gadawski, 2002; Selmi *et al.* 2004). Aunque se sigue manteniendo la presentación tradicional de romifidina destinada al caballo, en la actualidad existe una presentación comercial en España preparada para pequeños animales (Romidys®, Virbac).

### **2.1 FARMACOCINÉTICA**

La romifidina es un fármaco que pertenece a la clase química de las iminoimidazolidinas. Químicamente, es el 2-[(2-bromo-6-fluorofenil)imino] imidazol monoclóhidrato (Voegtli, 1988). No está del todo claro cuál es su ratio de selectividad  $\alpha_2/\alpha_1$ . Según diferentes estudios oscila entre 340/1 (informe técnico Pfizer) y 440/1 (informe técnico Virbac), aunque estudios recientes parecen corregir esta ratio y la reducen hasta 93/1. En cualquier caso parece encontrarse entre la xilacina y la detomidina (Sinclair, 2003).

En el perro, tras la administración intravenosa de diferentes dosis de romifidina, los primeros signos de sedación se observan en 1-2 minutos. La cabeza descende, hay



inestabilidad en la estación o al caminar, los reflejos están disminuidos, y hay signos de relajación muscular. Posteriormente los pacientes adoptan el decúbito y cierran los ojos. Tras la inyección intramuscular los signos de sedación aparecen al cabo de 10 minutos (England *et al.*, 1996a; Redondo, 1998). Con las dosis más altas los pacientes tardan menos en adoptar el decúbito esternal, aunque sin diferencias significativas con las dosis más bajas (Hollingworth 1992; Genzow *et al.* 1994; Benítez Rodríguez, 1996; England *et al.* 1996b). Las mismas conclusiones fueron obtenidas en estudios realizados con gatos (Ansah *et al.* 1998; Selmi *et al.*, 2004; Belda, 2005). En estas investigaciones comprueban que el efecto sedante y relajante muscular no es dosis-dependiente, sino que presenta un efecto techo por encima del cual no se aumenta el grado de sedación.

### **2.2 FARMACODINAMIA**

Comparte las mismas propiedades farmacodinámicas que el resto de los sedantes de su grupo (Colahan *et al.* 1991; England *et al.*, 1996a). La romifidina induce sedación mediante la estimulación de los receptores  $\alpha_{2A}$  adrenérgicos (Doze *et al.*, 1989), lo que produce la inhibición de las neuronas del locus coeruleus del cerebro. La activación de estos receptores  $\alpha_2$ - adrenérgicos por parte de la romifidina produce diversas acciones generales (Voegtli, 1988; Redondo, 1998), tal como se han descrito ya en la revisión de la medetomidina.

La romifidina se emplea tanto para producir sedación (Benítez *et al.*, 1996; England *et al.* 1996b; England & Watts, 1997) como en la premedicación previa a la anestesia general (Gómez-Villamandos *et al.* 1995; England *et al.* 1996a; England & Hammond, 1997; Rodríguez Pereira, 1997; Gómez-Villamandos *et al.* 1997). El efecto sedante de la romifidina tiene efectos sinérgicos con otras drogas, lo cual permite reducir las dosis necesarias de anestésicos como el propofol (England *et al.*, 1996b), el tiopental (England *et al.*, 1997) o el desflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2006a).

Como el resto de sedantes del grupo, ejerce un efecto analgésico central y periférico, aunque es insuficiente para manipulaciones muy dolorosas. En estos casos se debe combinar con opiáceos o anestésicos locales para obtener una analgesia satisfactoria (Benítez, 1996; Hollingworth, 1992). Grondahl-Nielsen *et al.* (1997)

observaron que la romifidina es efectiva para producir antinocicepción visceral tanto en el perro como en la rata. Observaron que este efecto era más profundo y duradero que los otros  $\alpha$ 2-agonistas. La romifidina interfiere en la modulación del dolor al inhibir al receptor NMDA por su unión a receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos medulares (Faber *et al.*, 1998).

Las dosis de romifidina más empleadas en el perro van de 40-120  $\mu$ g/kg intravenoso, mientras que en el gato ascienden a 100-200  $\mu$ g/kg. Las dosis más recomendadas son de 40-80  $\mu$ g/kg endovenoso (Redondo, 1998; Gómez-Villamandos *et al.*, 2006a). Bajas dosis de romifidina intramuscular (10-20  $\mu$ g/kg) han sido consideradas efectivas también en el perro (Lemke, 1999). Mientras que la romifidina ha sido empleada en protocolos de perfusión en caballos, mezclada con otros fármacos como ketamina y guaiafenesina en técnicas de triple goteo (McMurphy *et al.*, 2002), no existen referencias de su uso en perfusión en perros.

## **2.3. EFECTOS SOBRE SISTEMAS CORPORALES.**

### **2.3.1 EFECTOS CARDIOVASCULARES**

La romifidina al igual que el resto de  $\alpha$ -2 agonistas induce bradicardia por su acción indirecta sobre los barorreceptores, que detectan el incremento de la presión arterial (Pypendop & Verstgen 2001; Sinclair *et al.*, 2003), y posteriormente y de manera directa por un efecto central inhibitor del sistema nervioso central (Xu *et al.*, 1998). Los cambios hemodinámicos de la romifidina a 40 y 80  $\mu$ g/kg IV son equiparables a los de la medetomidina a 10  $\mu$ g/kg IV (Gómez-Villamandos *et al.* 2006a).

Pypendop & Verstegen (2001) evaluaron cinco dosis distintas (5, 10, 25, 50 y 100  $\mu$ g/kg IV) de romifidina y comprobaron que ésta producía una disminución de la frecuencia cardiaca, del gasto cardiaco, del trabajo de corazón izquierdo, de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar. En cambio ejercía un incremento de la presión arterial sistémica, de la presión venosa central, la presión de enclavamiento y la resistencia vascular sistémica. Estos autores observaron que por encima de 25  $\mu$ g/kg intravenoso, los efectos cardiovasculares eran más intensos que a 5 o 10  $\mu$ g/kg. También se comprobó que por encima de los 25  $\mu$ g/kg se producía un

efecto techo, en el que los cambios hemodinámicos asociados a la romifidina no se agravaban, aunque se elevara la dosis.

Estudios previos realizados en perros han demostrado que la romifidina (10-80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) disminuye la frecuencia cardiaca de manera similar a la xilacina (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; Lemke, 1999) y la medetomidina (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; England *et al.*, 1996a). Sin embargo, esta bradicardia no tiene que ser tratada rutinariamente con glicopirrolato (Sinclair *et al.*, 2003). Esta bradicardia también ha sido observada en gatos (Selmi *et al.*, 2004; Belda, 2005).

Tras la administración intravenosa de  $\alpha_2$ -agonistas, inicialmente hay un aumento de la presión arterial, seguido de un descenso (Vainio & Palmu 1989; Pypendop & Verstegen 2001). En general, la administración intramuscular de  $\alpha_2$ -agonistas produce menos alteraciones en la presión arterial y la resistencia vascular sistémica. Sin embargo, por esta ruta ejerce las mismas acciones sobre la frecuencia cardiaca y el rendimiento cardíaco que cuando se compara con la administración endovenosa (Vainio & Palmu 1989; Lemke, 1999; Sinclair *et al.*, 2003).

### **2.3.2 EFECTOS RESPIRATORIOS**

A dosis de 40 o 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  la romifidina no causa grandes cambios significativos en los parámetros respiratorios, manteniendo el volumen tidal y las presiones parciales de  $\text{CO}_2$  y  $\text{O}_2$  dentro de los límites normales. Sí produce en cambio una disminución dosis-dependiente de la frecuencia respiratoria (Lemke, 2001; Sinclair, 2003).

Tanto Hollingworth (1992) como Redondo *et al.*, (1998) observaron un ritmo respiratorio de Cheyne-Stokes tras la administración de romifidina.

### **2.3.3 OTROS EFECTOS**

MacDonald *et al.* (1988) indicaron que los receptores noradrenérgicos del hipotálamo se deprimían con la acción de los  $\alpha_2$ -agonistas, lo que unido a la disminución de la actividad muscular, producía hipotermia dosis-dependiente. Sin

embargo, a excepción de un artículo en perros con bajas dosis intramusculares (Lemke, 1999), la romifidina no parece producir alteraciones significativas en la temperatura (England *et al.*, 1996a; Sinclair *et al.*, 2003). En el estudio realizado por Redondo *et al.* (1999), la temperatura rectal fue mayor numéricamente en todos los lotes tras la premedicación, aunque no fue estadísticamente diferente de los valores basales. Este hecho ya había sido registrado durante los primeros minutos de sedación en perros con romifidina por otros autores (Benítez Rodríguez, 1996; England *et al.*, 1996a). Esta hipertermia relativa puede deberse o a un aumento del metabolismo basal por un efecto simpaticomimético del sedante, o a la vasoconstricción periférica inicial que disminuye la pérdida del calor corporal. En gatos, en el estudio realizado por Selmi *et al.*, (2004) se pudo apreciar un descenso dosis-dependiente de la temperatura, probablemente debido a una disminución de la actividad muscular.

El vómito es un efecto secundario que se observa en el 38,3% (Benítez Rodríguez, 1996) y el 45% (Rodríguez Pereira, 1997) de los pacientes sedados con romifidina. También se han observado arcadas y defecación tras la administración (England *et al.* 1996a; Benítez Rodríguez 1996; Redondo, 1998).

Aunque los  $\alpha_2$ -agonistas ejercen un marcado efecto diurético, no se ha valorado que la romifidina desarrolle esta actividad en el perro (Hollingworth, 1992; Benítez Rodríguez, 1996; England *et al.*, 1996a).

En el caballo, la romifidina, al igual que el resto de  $\alpha_2$  agonistas, induce una clara hiperglicemia dosis-dependiente. Sin embargo, este incremento no implica la existencia de complicaciones clínicas (Gómez-Villamandos *et al.*, 1995). En el perro, aun observándose un aumento de los niveles de glucosa en sangre, no hay diferencias estadísticas entre los valores basales y los de postsedación (Rodríguez Pereira, 1997). En cualquier caso, no se recomienda su empleo en pacientes con diabetes mellitus.

La relajación muscular que proporciona la romifidina es ligeramente inferior a la producida por xilacina y medetomidina. Aun así, el empleo de romifidina permite contrarrestar la rigidez muscular asociada al empleo de agentes disociativos (Haskins & Klide 1992; Rodríguez Pereira, 1997). Se han descrito casos de temblor muscular asociados al empleo de romifidina en perros (England *et al.*, 1996b).

### **2.3.4 REVERSIÓN DE LOS EFECTOS**

El atipamezol es capaz de revertir los efectos producidos por la romifidina, actuando del mismo modo que para el resto de los  $\alpha$ 2-agonistas. Se ha comprobado como el atipamezol es capaz de revertir la atonía ruminal producida por la romifidina en cabras (Van Miert *et al.*, 1994; Faber *et al.*, 1998).

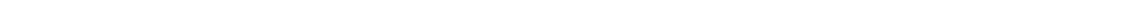
---



---

### 3. SEVOFLURANO





### **3. SEVOFLURANO**

El sevoflurano es un éter fluorado sintetizado en la década de 1970, descrito por primera vez por Wallin *et al.*, en 1975. El primer país donde empezó a usarse fue Japón en 1990, para su uso en medicina humana. Posteriormente se comercializó en EEUU y Europa. Es por lo tanto un agente de reciente incorporación en anestesia humana. Su uso en veterinaria es aun más moderno, dado que las primeras referencias de usos clínicos en animales aparecen en la década de 1990 (Steffey, 1992; Hikasa *et al.*, 1994; Aida *et al.*, 1994). Se comercializa por Abbott Laboratories en Estados Unidos como Ultane<sup>®</sup> y en Europa como Sevorane<sup>®</sup> (Campos, 1996).

#### **3.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS**

Las características fisicoquímicas son muy importantes en los agentes anestésicos inhalatorios porque influyen en el modo de presentación clínica, en su potencia, en la velocidad de acción, en su reacción con los materiales de la máquina anestésica y en la seguridad de su administración (Steffey, 2001). El sevoflurano es un vapor anestésico que a temperatura ambiente aparece como un líquido incoloro, volátil, no explosivo, ni inflamable y con un característico olor suave que recuerda al éter (Patel & Goa, 1996). Químicamente es un isopropil éter, el fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propileter (Martis *et al.*, 1981), siendo por lo tanto muy similar en su composición al isoflurano (Hikasa *et al.*, 1997a; Hikasa *et al.*, 1997b). Dentro de las propiedades físicas de los agentes inhalatorios destacan dos grupos. Las que influyen en el método de administración y las que determinan la cinética de los anestésicos en el organismo

(Steffey, 2001). Las primeras determinan las características que deberá cumplir el vaporizador del anestésico.

### **3.1.1 SOBRE EL MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

El *punto de ebullición* de un líquido se define como la temperatura a la que la presión de vapor de un líquido se iguala a la atmosférica. En el caso del sevoflurano es 58,5-58,6°C, siendo superior al resto de agentes habituales (Wallin *et al.*, 1975; Patel & Goa, 1996; González, 1997; Steffey, 2001).

La *presión de vapor* es la presión a la que a una temperatura dada la fase líquida y el vapor se encuentran en equilibrio dinámico. Es por lo tanto la presión en la que el sevoflurano se transforma de líquido a gas. Posee un valor bajo (157-160 mmHg, 20°C) si se compara con el halotano y el isoflurano, que tienen valores similares entre sí (240 mmHg, 20°C) (Wallin *et al.*, 1975; Patel & Goa, 1996; González, 1997; Steffey, 2001).

El vaporizador de sevoflurano es específico de este agente anestésico precisamente por estas dos características que lo diferencian de los otros anestésicos más comunes, como el halotano o el isoflurano. El vaporizador del sevoflurano presenta una concentración máxima del 8%.

### **3.1.2 SOBRE LA CINÉTICA EN EL ORGANISMO**

El *coeficiente de solubilidad sangre/gas* muestra el tiempo necesario para que se equilibren los niveles alveolares y cerebrales (Brown, 1995). El sevoflurano presenta un coeficiente de partición sangre/gas bajo (0,68) en comparación con el isoflurano (1,4) o el halotano (2,5), aunque superior al del desflurano (0,42). Ello determina que el sevoflurano sea un agente con velocidades de inducción y recuperación rápidas (Gómez-Villamandos *et al.*, 1998; Belme *et al.*, 1999), por lo que el control de la profundidad anestésica es mayor (González, 1997). Es más rápido en los cambios de plano anestésico que el resto de agentes anestésicos más empleados en veterinaria (Wallin *et al.*, 1975; Kazama & Ikeda 1988b; Gomez-Villamandos *et al.*, 1998).

	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano
Coefficientes solubilidad	2,5	2,0	1,4	0,68	0,42

**Tabla 3.1:** Coeficientes de solubilidad sangre/gas de los distintos anestésicos inhalatorios (Eger, 1983):

El *coeficiente de solubilidad aceite/gas* indica el grado de liposolubilidad de los anestésicos inhalados y de la potencia anestésica del agente, puesto que el sistema nervioso central tiene una importante composición de lípidos. Es un coeficiente directamente proporcional a la potencia anestésica e inversamente proporcional a la CAM. El sevoflurano tiene un valor de 47, inferior al del isoflurano (91) y al halotano (224). (Wallin *et al.*, 1975; Steffey, 2001). Esta diferencia tiene una influencia directa sobre el consumo y el coste del anestésico, porque una baja potencia implica un mayor consumo del agente.

La *concentración alveolar mínima (CAM)* se define como la concentración necesaria de un agente inhalatorio capaz de conseguir la ausencia de movimientos voluntarios en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso (Eger *et al.*, 1965). La dosis anestésica puede expresarse en función de la CAM teniendo en cuenta que ésta es considerada la dosis eficaz 50. Los niveles quirúrgicos de los anestésicos inhalatorios en ausencia de preanestésicos o inductores anestésicos suelen estar en el rango de 1,25-1,8 CAM (Steffey, 1994). Con preanestésicos la concentración espirada del sevoflurano es aproximadamente 1,2-1,3 MAC (Hikasa *et al.*, 1996a).

La CAM del sevoflurano en el perro oscila entre 2,09% y 2,36% (Kazama & Ikeda, 1988a; Mutoh *et al.*, 1997), mientras que en el gato es de 2,6% (Doi *et al.*, 1988).

Agente	Gato	Perro	Humano
<u>Halotano</u>	0,81-1,14	0,87	0,77
<u>Isoflurano</u>	1,63	1,28	1,15
<u>Sevoflurano</u>	2,58	2,36	1,71
<u>Desflurano</u>	ND	7,20	4,58

**Tabla 3.2.** CAM de los agentes inhalatorios más frecuentemente empleados en veterinaria. (Tranquili *et al.*, 2007)

### **3.2 FARMACOCINÉTICA**

El sevoflurano es un vapor anestésico que se administra vía inhalatoria exclusivamente. Sus características físicas junto a que no irrita las vías aéreas y que presenta un olor agradable (Clarke, 1999; Delgado-Herrera, 2001), le permiten ser un anestésico de rápida inducción, sin la presencia de tos o estornudos (Patel & Goa, 1996). Esto es una ventaja que presenta frente al isoflurano, el cual incrementa las secreciones y la tos como resultado del efecto irritante que produce en vías aéreas (Gómez-Villamandos *et al.*, 1998). Sin embargo, el sevoflurano daña la producción de secreción mucociliar a nivel bronquial si se compara con el propofol, lo cual podría ser negativo durante el postoperatorio en pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes. (Ledowski *et al.*, 2006).

El sevoflurano es un agente de elección en la inducción anestésica de pacientes adultos y pediátricos humanos, así como en procedimientos donde la rápida recuperación del paciente es esencial (Patel & Goa, 1996). En medicina humana, la inducción con sevoflurano es casi de igual velocidad que las técnicas intravenosas (Muzi *et al.*, 1996). Debido a su bajo coeficiente de partición sangre/gas resultante de su alta solubilidad, el paso a sangre y su llegada al cerebro son rápidos, lo que implica que se obtengan inducciones cortas con su uso (Baum *et al.*, 1997; Sigston *et al.*, 1997;

Belme *et al.*, 1999). Consecuentemente, la farmacocinética de este agente también es rápida (Belme *et al.*, 1999). Esto es una ventaja si se compara con el isoflurano o el desflurano los cuales irritan las vías aéreas. Está ampliamente demostrado que en humano, el desflurano ejerce una estimulación simpática a nivel respiratorio que resulta en un incremento de las secreciones y de la tos en la inducción (Whitten *et al.*, 1993; Jones & Nay, 1994; Lopatka *et al.*, 1999; Lee *et al.* 2006). Sin embargo este efecto no ha sido observado en animales (Clarke, 1999). El sevoflurano permite recuperaciones más rápidas que el isoflurano o el propofol (Ebert *et al.*, 1998). En perros, el tiempo de inducción con mascarilla a dosis equipotentes es inferior con el sevoflurano que con el isoflurano (Johnson *et al.*, 1998). Parece ser que esto es debido a que el isoflurano ejerce un mayor efecto inhibitorio de la respiración que el sevoflurano, por una disminución del volumen minuto (Mutoh *et al.*, 2001a).

Al administrar un anestésico inhalatorio se persigue mantener una presión parcial de anestésico en el cerebro suficiente para conseguir la hipnosis del paciente. Esto se consigue mediante la manipulación de la presión parcial del anestésico en el sistema respiratorio. La tensión alveolar de anestésico se define como el equilibrio entre el anestésico administrado que llega a los pulmones y el que llega a sangre desde los mismos (Steffey, 1994). El tiempo que tarda un agente anestésico en alcanzar este equilibrio es inversamente proporcional al coeficiente de partición sangre/gas (Shiraishi & Ikeda, 1990; Yasuda *et al.*, 1991).

La distribución del anestésico hacia los alvéolos depende de la concentración del anestésico inspirado y la magnitud de la ventilación alveolar. Una vez que el sevoflurano llega a los alvéolos difunde a través de las membranas y llega a sangre a través de los capilares pulmonares, según las leyes de Dalton y de Henry. La captación por parte de la sangre de ese anestésico viene definida por tres factores (Steffey, 2001):

1. Solubilidad sangre/gas (S)
2. Gasto cardiaco (GC)
3. Diferencia de presión del anestésico entre el alveolo y la sangre venosa ( $P_A - P_V$ ).

$$\text{Captación alveolar} = S \times GC \times [(P_A - P_v / \text{Presión barométrica})]$$

Según esta ecuación, un gasto cardiaco disminuido o una baja solubilidad sangre/gas, como le ocurre al sevoflurano, incrementan rápidamente la concentración del anestésico en la sangre. (Kern & Frei, 1994; Steffey, 2001).

El sistema nervioso central es más susceptible a los efectos anestésicos que otros sistemas, debido a que contiene más concentración de lípidos y mayor perfusión que cualquier otra parte del organismo. Por el contrario, cuando cesa la administración, el anestésico se elimina del cerebro con mayor rapidez que otros tejidos menos irrigados (Booth, 1988). Debido a su mayor solubilidad en medio lipídico los anestésicos disueltos en la sangre se transportan hacia los tejidos adiposos (Redondo, 1998).

La eliminación se realiza vía pulmonar (95-98%) y sólo un 2-5% de la dosis absorbida es metabolizada en hígado, siendo más rápida que la de otros agentes anestésicos (Belme *et al.*, 1999).

Su metabolización hepática (desfluoronización) da lugar a la formación de compuestos inorgánicos fluorados, dióxido de carbono y hexafluoroisopropanolol (HFIP), el cual es glucuronizado rápidamente (Martis *et al.*, 1981; González, 1997) y eliminado como metabolito urinario (Abbot Laboratories, 1998). El HFIP contiene el 83% de los metabolitos orgánicos fluorados (Holaday & Smith, 1981). El metabolismo del sevoflurano es dependiente de la dosis y de la duración de la anestesia (Frink & Brown, 1993). Los niveles séricos de fluoruro inorgánico son dosis-dependientes (Kharasch, 1995).

Por su capacidad de producir flúor se pensó que podría producir fallo renal (González, 1997). Sin embargo, el sevoflurano no genera concentraciones de ión flúor superiores al límite establecido en 50µM. En cualquier caso con concentraciones superiores no se han encontrado evidencias de ello (Kazama & Ikeda, 1988a; Frink *et al.*, 1994b).

### **3.3. EFECTOS SOBRE SISTEMAS CORPORALES.**

#### **3.3.1 EFECTOS CARDIOVASCULARES**

Todos los agentes inhalatorios producen efectos dosis-dependientes en el sistema cardiovascular (Torri, 1998). Los desarrollados por el sevoflurano son bastante similares a los producidos por el isoflurano o el desflurano, a excepción de la frecuencia cardiaca, que presenta valores más bajos con el sevoflurano (Bernard *et al.*, 1990; Ebert *et al.*, 1995).

Hay autores que han observado una elevación de la frecuencia cardiaca en perros tras el empleo del sevoflurano (Frink *et al.*, 1992a; Bernard *et al.*, 1990; Harkin *et al.*, 1994), mientras que otros consideran que se mantiene o disminuye ligeramente (Kazama & Ikeda, 1988b). En un estudio llevado a cabo por Gómez-Villamandos *et al.* (1999), el valor de la frecuencia cardiaca fue similar con sevoflurano, isoflurano y desflurano, aunque sus valores fueron superiores al halotano. Otros autores observaron que la frecuencia cardiaca era inferior y más estable con sevoflurano que con el desflurano o el isoflurano (Ebert *et al.*, 1995). Mediante la valoración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha comprobado que la acción ejercida por los agentes inhalatorios sobre la frecuencia cardiaca está directamente relacionada con la inhibición vagal que producen, lo cual explicaría las diferencias entre cada uno de los agentes en este sentido (Picker *et al.*, 2001).

Todos los agentes inhalatorios producen un descenso en la presión arterial media, sistólica y diastólica dosis-dependiente, debido a su acción sobre la musculatura lisa vascular, la contractilidad miocárdica y el sistema nervioso autónomo (Bernard *et al.*, 1990; Whitten *et al.*, 1993; Ebert *et al.*, 1995; Hettrich *et al.*, 1996; Ide *et al.*, 1996; Mutoh *et al.*, 1997; Gómez-Villamandos *et al.*, 2005). A pesar de la hipotensión producida por el sevoflurano, parece que el flujo esplácnico, aunque disminuido, es capaz de compensar la disminución del aporte sanguíneo celular (Takeda *et al.*, 2002). Esto permite que la hipotensión no ocasione una disminución importante del gasto cardiaco (Mutoh *et al.*, 1997). Los agentes anestésicos volátiles ocasionan un descenso de la resistencia vascular sistémica (Navarro *et al.*, 1994; Clarke *et al.*, 1996), aunque el efecto es mayor con el isoflurano que con el sevoflurano (Tomiyasu *et al.*, 1999).



La estabilidad cardiovascular y la protección del miocardio frente a la acción de las catecolaminas son importantes características del sevoflorano (Navarro *et al.*, 1994; Hikasa *et al.*, 1996a). Este fármaco ejerce un efecto protector del miocardio frente a las catecolaminas, que ven reducida su liberación (Imamura & Ikeda, 1987). Además, ejerce un efecto arritmogénico superior al del halotano e igual al del isoflurano (Hikasa *et al.*, 1997a; Hikasa *et al.*, 1998). Parece que ese efecto cardioprotector es mediado por la activación de canales  $K^+$ -ATP dependientes mitocondriales, independientemente del flujo coronario (Hara *et al.*, 2001). Bouwman *et al.* (2006), observaron que el sevoflurano ejercía propiedades protectoras ante daños isquémicos en el miocardio por la activación de la proteína-kinasa C, la apertura de canales mitocondriales  $K^+$ -ATP y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha comprobado que el sevoflurano no inhibe la relación fuerza-frecuencia cardiaca en perros (Preckel *et al.*, 2006).

Durante una anestesia profunda con sevoflurano el flujo arterial hepático (Bernard *et al.*, 1992; Frink *et al.*, 1992a) y el flujo arterial renal (Crawford *et al.*, 1992; Frink & Brown, 1993) sufren cambios muy similares a los producidos con isoflurano. Igual le ocurre a los aportes sanguíneos al bazo, el páncreas o el pulmón, que se ven reducidos (Conzen *et al.*, 1992).

Los anestésicos halogenados pueden aumentar la presión intracraneal mediante vasodilatación cerebral (Torri, 1998). El sevoflurano ejerce una mínima disminución del flujo sanguíneo cerebral y reduce el rango metabólico cerebral en comparación al isoflurano (Rolf & Van Aken, 1996). Se ha indicado que el sevoflurano podría ser un vasodilatador menos potente que el isoflurano (Scheller *et al.*, 1988; Scheller *et al.*, 1990).

### **3.3.2 EFECTOS RESPIRATORIOS**

El sevoflurano, como el resto de agentes halogenados, induce depresión respiratoria dosis-dependiente en el perro. Altas dosis producen un descenso de la respuesta del sistema nervioso frente al dióxido de carbono, lo que determina un incremento de la fracción espirada de  $CO_2$  (Jones, 1990; Warltier & Pagel, 1992; Jones & Nay, 1994; Green, 1995; Gómez-Villamandos *et al.*, 1998). Sin embargo, esta

depresión es menor que la inducida con el halotano y enflurano, y similar a la del isoflurano (Hikasa *et al.*, 1997b; Hikasa *et al.*, 1998). Este efecto depresor se manifiesta por una elevación de los valores de CO<sub>2</sub> espirados, lo cual puede deberse a una reducción de la frecuencia respiratoria, a una depresión de los centros ventilatorios y/o a la relajación de los músculos intercostales (Bowman, 2006). Sin embargo, no parece que el sevoflurano ejerza una importante acidosis respiratoria en el perro (Clarke, 1999; Mutoh *et al.*, 1997). La ausencia de acidosis asociada al sevoflurano fue evaluada en otro estudio en el que tras medir los valores de bicarbonato en los minutos 30 y 60 de una anestesia con sevoflurano, el valor medio sérico fue de 20,2 mEq/l. (Gómez-Villamando *et al.*, 2005). Combinaciones sevoflurano-butorfanol-midazolam sí producen una leve acidosis respiratoria en el perro (Mutoh *et al.*, 2001b). La administración de sevoflurano produce una disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial periférica (Steffey, 1992; Mutoh *et al.*, 1997; Gómez-Villamandos *et al.*, 1998).

Se ha comprobado que el sevoflurano ejerce una acción broncodilatadora mayor que la inducida por otros gases halogenados, señalándose que puede constituir una alternativa en pacientes asmáticos (Katoh & Ikeda, 1994; Mitsuata *et al.*, 1994; Hashimoto *et al.*, 1996; Nakaoji *et al.*, 1996). Parece ser que la inhibición del tono muscular bronquial es mediada por la inhibición de neurotransmisiones colinérgicas y noradrenérgicas. El efecto broncodilatador es debido a una reducción de la constricción asociada al leucotrieno C<sub>4</sub> (Wiklund *et al.*, 2002).

### **3.3.3 EFECTOS HEPÁTICOS**

Tradicionalmente se ha considerado que el sevoflurano no produce hepatotoxicidad (Frink, 1995). Su baja biotransformación (Kharasch *et al.*, 1995), unido a que su principal metabolito, el ácido trifluoroacético, forma hexafluoroisopropanolol (HFIP) que es glucoronizado rápidamente y excretado por orina (Kharasch *et al.*, 1995; Jiayang, 1993), evitan la hepatotoxicidad. Sin embargo, actualmente se considera que el sevoflurano, a pesar de su escasa metabolización hepática, puede ejercer una hepatotoxicidad potencial por la elevación del calcio citosólico. En cualquier caso sería

una toxicidad de menor intensidad que la del halotano (Yu *et al.*, 2005; Turillazzi *et al.*, 2007; Lehmann *et al.*, 2007).

### **3.3.4 EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

En humanos y animales los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en la presión intracraneal (PIC) producidos por el sevoflurano son similares a los producidos por el isoflurano. El sevoflurano no altera la PIC e incrementa el cociente entre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo metabólico cerebral (CMRO<sub>2</sub>) (Ebert *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1996). El sevoflurano no produce elevación de la presión intracraneal en el perro (Takahashi *et al.*, 1993) ni altera la autorregulación cerebral (Summors *et al.*, 1999).

En general se considera que el sevoflurano no ejerce neuroexcitación sobre el EEG (Holaday & Smith, 1981). En estudios en perros monitorizados mediante el índice bispectral se observó como la depresión en la actividad electroencefalográfica ejercida por el sevoflurano era dosis-dependiente (Greene *et al.*, 2002). El sevoflurano puede producir cambios epileptiformes en la actividad electroencefalográfica de manera dosis dependiente en niños y adultos, pero no hay referencias de ello en perros (Schultz & Schultz, 1998; Jääskeläinen *et al.*, 2003; Constant *et al.*, 2005). Altas dosis de sevoflurano en pacientes hiperventilados reproducen los patrones epileptiformes en el EEG (Vakkuri *et al.*, 2000).

El sevoflurano puede ser usado con seguridad para neurocirugías. Además, se considera ventajoso en estos casos por la rápida recuperación que ofrece (Takahashi *et al.*, 1993; Whitten, 1993; Jones & Nay 1994; Smith *et al.*, 1996).

### **3.3.5 TOXICIDAD Y ESTABILIDAD**

El sevoflurano es un agente muy seguro si se compara con otros agentes halogenados, como el halotano o el enflurano. El sevoflurano es metabolizado sólo un 3-5% a nivel hepático y se descompone en presencia del absorbente de cal sodada (Smith *et al.*, 1996). Este metabolismo no resulta en la formación del ácido

trifluoroacético, como sí ocurre con el halotano, por lo que la hepatitis inmunomediada es poco probable. (Frink, 1995; Kenna & Jones, 1995; Kharasch 1995; Smith *et al.*, 1996). El nivel serológico de iones de fluoruro inorgánico se considera tóxico con niveles de 50 mmol/L, que pueden alcanzarse en determinadas circunstancias en la anestesia con sevoflurano o enflurano. Sin embargo, en estudios previos con el sevoflurano administrado a más de un millón de personas, no se recogieron datos de fallo renal (Malan, 1995; Smith *et al.*, 1996; Eger *et al.*, 1997). En cualquier caso es un agente que tiene una potencial hepatotoxicidad (Lehmann *et al.*, 2007).

El sevoflurano es una base más inestable que otros anestésicos inhalatorios y puede ser descompuesto por los absorbentes alcalinos de dióxido de carbono usados en los circuitos anestésicos (Brown & Frink, 1993). El sevoflurano reacciona con el absorbente del dióxido de carbono produciendo cinco productos de degradación, siendo el más importante el *Compuesto A* [fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter], el cual es nefrotóxico en ratas (Liu *et al.*, 1991; Bito & Ikeda, 1994; Gonsowski *et al.* 1994; Keller *et al.*, 1995; Cunningham *et al.*, 1996; Munday *et al.*, 1996; Kharasch *et al.*, 1997). Los valores de compuesto A aumentan con concentraciones elevadas de sevoflurano, con el empleo de cal bária en vez de cal sodada, con técnicas de bajos flujos, con temperaturas altas o por circuitos circulares cerrados (Liu *et al.*, 1991; Frink *et al.*, 1992b; Bito & Ikeda, 1994; Munday *et al.*, 1996). El tiempo de exposición no implica concentraciones elevadas de compuesto A (Frink *et al.*, 1992b). En un estudio en perros en los que se administró sevoflurano a bajos flujos de oxígeno (< 15 ml/kg/min) no se observaron importantes concentraciones de compuesto A (Muir & Gadawski, 1998). La mayoría de los trabajos determinan que el valor tóxico en ratas excede las 1000 ppm, pero un estudio ha indicado que niveles inferiores a 50 ppm pueden causar necrosis medular tubular (Callan *et al.*, 1994). Los niveles de compuesto A que aparecen en los circuitos anestésicos empleados para hombres y perros oscilan normalmente en torno a 20 ppm, aunque puede superarse 50 ppm en casos individuales (Smith *et al.*, 1996). No obstante, en el hombre hay dudas del efecto nefrotóxico producido por el compuesto A (Malan, 1995; Bremerich *et al.*, 1999).



---

4. MONITORIZACIÓN DE LA  
PROFUNDA ANESTÉSICA



## **4. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA**

En el campo de la anestesia actual es común el acoplamiento de técnicas anestésicas seguras, acordes a las necesidades del paciente, con monitorizaciones avanzadas, que informan de la situación del animal en todo momento. Al igual que sucede en medicina humana, la clave es la unión de una vigilancia clínica con una monitorización avanzada. Hay múltiples definiciones de anestesia. Una de ellas sería la recogida por Prys-Roberts (1987), que la define como aquella situación de depresión del sistema nervioso central en la cual el paciente ni percibe ni recuerda un estímulo doloroso. Este estado, a su vez, se encuentra constituido por cinco componentes: inconsciencia, amnesia, analgesia, relajación muscular y estabilidad del sistema nervioso autónomo. Los dos primeros tienen una localización cortical mientras que los tres últimos son subcorticales. (Prys-Roberts, 1987; Kissin, 1993).

Tradicionalmente se han empleado parámetros indirectos clínicos para evaluar el grado de inconsciencia de los animales. Las ausencias de reflejos corneal y palpebral son indicativas de pérdida de consciencia, dado que se inhiben en la inducción y no se restituyen hasta que el animal se recupera (Becker & Tonnesen, 1978). Precisamente por este motivo, no son de gran utilidad para graduar el nivel de inconsciencia de los pacientes. Así mismo, el movimiento de los ojos o el diámetro pupilar no son factores clínicos válidos para considerar el grado exacto de profundidad anestésica (Eger, 1983). Aunque no es útil para valorar la hipnosis, el diámetro pupilar ha sido considerado recientemente un parámetro válido para evaluar la analgesia en niños, superior incluso a la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el índice bispectral (Constant *et al.*, 2006).



La activación de respuestas neurovegetativas a estímulos dolorosos es uno de los elementos clínicos más empleados para cuantificar el grado de inconsciencia. Tradicionalmente los parámetros hemodinámicos han sido empleados para establecer el grado de anestesia de los pacientes. De tal forma que se ha asociado el incremento de la frecuencia cardíaca o la presión arterial, o la existencia de lagrimeo o sudoración, a planos ligeros de anestesia (Zbinden *et al.*, 1994). Así mismo, es notable la presencia de hipotensión dosis-dependiente con la mayor parte de los agentes halogenados. Sin embargo, los cambios cardiovasculares presentes en una anestesia se ven influenciados por otra serie de factores que no están relacionados con el grado de profundidad anestésica (Flaishon *et al.*, 1997). Así, la volemia, el tono simpático, la contractibilidad, los estímulos dolorosos, la administración de drogas vasoactivas o fármacos que estimulan el sistema simpático, modifican el estado cardiovascular del paciente independientemente del grado de inconsciencia (Stanski, 1998). Son por otra parte parámetros influidos por el estado cardiovascular del paciente y por el propio agente anestésico que se emplee (White & Boyle, 1989; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004).

La concentración alveolar mínima (CAM) de los agentes inhalatorios se ha usado para ajustar el plano anestésico. La CAM se define como la concentración necesaria de un agente inhalatorio capaz de conseguir la ausencia de movimientos voluntarios en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso (Eger *et al.*, 1965). Desde el punto de vista clínico, existe una estrecha relación entre la presencia de movimientos voluntarios tras la aplicación de estímulos dolorosos supramáximos y planos superficiales de anestesia (Stanski, 1998). Es habitual ajustar el plano anestésico de un paciente considerando que el plano quirúrgico se establece a 1,25 CAM del agente inhalatorio empleado. Aunque Eger *et al.* (1965) consideraron que el movimiento se inhibía por la acción central de los anestésicos, posteriormente se demostró que se debía a acciones directas sobre la médula espinal (Rampil *et al.*, 1993). Ello determina que la ausencia de movimiento tras un estímulo doloroso no sea determinada por la acción central de los agentes anestésicos, sino por su efecto sobre las neuronas motoras de la médula espinal (Todd *et al.*, 1993). Por lo tanto, y dado que la CAM no muestra una relación directa con los niveles de los agentes inhalatorios en la médula espinal, sería cuestionable emplear exclusivamente la CAM para cuantificar el grado de inconsciencia. Además, es un valor cuantitativo que no considera ni el grado de biotransformación del paciente o su estado metabólico, ni la respuesta individual al

agente, ni las influencias de posibles patologías concomitantes, ni los cambios que el estímulo quirúrgico puede ejercer sobre la conciencia del animal. En medicina humana existen diferentes escalas visuales destinadas a cuantificar de manera objetiva el grado de sedación e hipnosis de los pacientes, como por ejemplo la escala Ramsay (Chernik *et al.*, 1990; Gill *et al.*, 2003) o la escala OAAS/S (Ganidagli *et al.*, 2005). Gran parte de estas escalas se relacionan con respuestas a estímulos sonoros, como son las respuestas verbales, inviábiles en los pacientes veterinarios.

Es obvio que el lugar de acción primario de los agentes anestésicos es el sistema nervioso central (SNC). En la década de 1930 se realizó el primer estudio que evaluó la acción de los agentes anestésicos sobre el electroencefalograma (EEG) (Berger, 1931). Estos fueron completados en posteriores décadas (Swank & Cammermeyer, 1949; Swank & Brendler, 1951; Mayo, 1950; Tonuma, 1967). Sin embargo, hasta hace pocas décadas no ha sido posible realizar una monitorización neurológica clínica durante la anestesia. En medicina humana el interés de la neurofisiología en este sentido, ha permitido el desarrollo de una amplia variedad de monitores que buscan cuantificar el grado de profundidad anestésica con fundamentos muy variados. Es en la década de 1970 cuando surgen los primeros ensayos matemáticos destinados a simplificar el análisis espectral del EEG (Zetterberg, 1978; Harmel, 1978). Estos fueron llevados a la práctica en las décadas de 1980 y 1990, cuando los medios técnicos permitieron el desarrollo de los primeros monitores electrónicos capaces de valorar el grado de hipnosis a partir del análisis del EEG (Kay, 1984; Drummond *et al.*, 1991; Sigl & Chamoun, 1994). En la actualidad existen diferentes monitores que evalúan diversos parámetros relacionados con el grado de hipnosis de los pacientes anestesiados (Heier & Steen, 1996). (Tabla 4.1)

No todos estos parámetros pueden aplicarse a la anestesia, y no todos los que se han empleado han sido probados en veterinaria. Aunque con fundamentos físicos diferentes, todos ellos buscan informar de manera rápida y sencilla del estado de conciencia del paciente, evaluando para ello el córtex cerebral.

a) Electromiografía facial.
b) Arritmia sinusal respiratoria (Blues, 1998).
c) Variabilidad de la frecuencia cardiaca (Kanaya, 2003).
* ANSiscope
d) Derivados del EEG
* Límite espectral 95
* Límite espectral 50
* Ratios del poder espectral
<b>1. BIS</b>
<b>2. Entropía</b>
<b>3. CSI</b>
4. PSA 4000
5. SNAP II
6. Narcotrend
e) Potenciales evocados
* PEALM
f) P300
g) Respuesta auditiva de estado estable (RAEE)
h) Frecuencia coherente de RAEE
i) Variación negativa contingente
j) Contractibilidad esofágica disminuida (Watcha 1989)

**Tabla 4.1.** Principales parámetro que han sido empleados en la determinación de la profundidad anestésica. (Heier & Steen, 1996).

Los monitores neurológicos más empleados en la clínica pueden dividirse en dos grandes grupos:

1. Los que analizan los cambios producidos por los anestésicos en la señal del EEG. Es una monitorización pasiva, que gracias a diferentes análisis matemáticos mide la actividad eléctrica espontánea del EEG.

- *Monitor BIS o de Índice Bispectral.* (Sigl & Chamoun, 1994)
- *Entropía* (Viertiö-Oja *et al.*, 2004).
- *Monitor de estado cerebral (CSI)* (Anderson *et al.*, 2005).

2. Los que analizan los cambios evocados o inducidos en el EEG tras la aplicación de un estímulo. Al tener que aplicar un estímulo, es una monitorización activa.

- *Potenciales evocados auditivos.* (Bobbin *et al.*, 1976; Thornton, 1991).

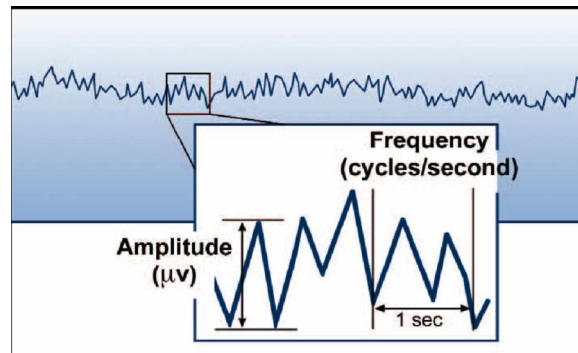
Esta variedad de monitores es debida en parte a la ausencia de un monitor de profundidad anestésica perfecto. Las características que éste debería poseer han sido descritas por Rampil (Rampil, 1998, Tabla 4.2).

1. Diferenciar entre pacientes despiertos y dormidos.
2. Guardar relación lineal con la concentración anestésica.
3. Ser independiente del agente anestésico, mostrando los mismos efectos ante dosis equipolentes de diferentes fármacos.
4. Económico.
5. Respuesta inmediata al cambio de profundidad.
6. No invasivo.
7. Fácil de colocar e interpretar.
8. Mostrar relación dosis anestésica ↔ estímulo doloroso.

**Tabla 4.2** Características ideales en un monitor de profundidad anestésica (Rampil, 1998)

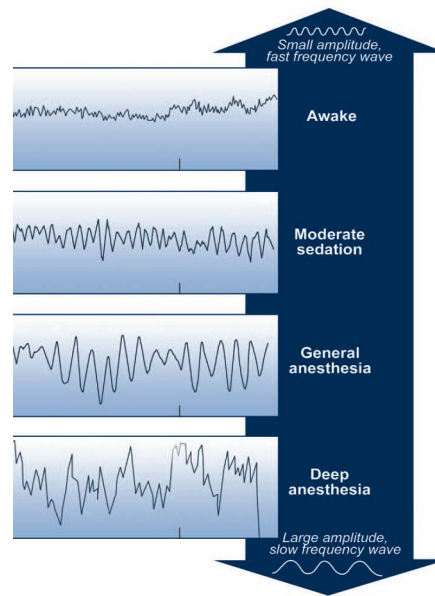
El Electroencefalograma (EEG) registra la actividad eléctrica espontánea del encéfalo, la cual es el resultado de los potenciales inhibitorios y excitatorios postsinápticos de la corteza superficial. Es un parámetro que se ve afectado por los agentes anestésicos y preanestésicos (Rampil, 1998). El EEG representa la actividad eléctrica entre dos regiones cerebrales situadas inmediatamente por debajo de los electrodos empleados para su medición.

Una vez que las señales recibidas son filtradas, se registran como ondas de voltaje en función del tiempo, llamadas *ondas cerebrales*. Por eso el EEG es una secuencia consecutiva de ondas de diferente frecuencia, fase y amplitud.



**Fig. 4. 1** Componentes principales de las ondas cerebrales (Kelley, 2003).

La terminología clásica define a las ondas cerebrales por su frecuencia en: *delta* (0 a 4 Herzios), *theta* (4 a 8 Hz), *alfa* (8 a 12 Hz) y *beta* (12 a 70 Hz). La frecuencia se define como el número de ondas que se contabilizan en función del tiempo. Al trabajar con Herzios (Hz) el periodo es de un segundo. Las ondas deltha son las que predominan durante el sueño y la anestesia. La amplitud de la señal oscila entre 0-150 Hz, aunque a partir de 70 Hz, la totalidad de los estímulos son debidos a artefactos. (Chatrian *et al*, 1978; Guyton, 2007). Los anestésicos generales reducen la actividad del EEG provocando un estado de hipnosis con predominio de frecuencias lentas y amplitudes elevadas. Es lo que se llama *sincronización* de la señal (Jessop & Jones, 1992: Figura 4.2).



**Fig. 4.2** Efectos sobre el EEG de concentraciones crecientes de anestésico (Kelley, 2003).

En general, los cambios son comunes a los diferentes anestésicos, aunque la progresión del EEG varía según los efectos relativos que los agentes anestésicos o preanestésicos ejercen sobre el estado hipnótico (Rampil, 1998; March & Muir, 2005). El hecho de que la mayor parte de los anestésicos empleados influyan sobre el EEG explica el interés que su medición puede suponer en la cuantificación de los efectos centrales de los hipnóticos. Sin embargo, la interpretación de los cambios producidos no es intuitiva, siendo necesario encontrar parámetros que faciliten su empleo en la anestesiología clínica. Además, los efectos depresores que los diferentes agentes anestésicos ejercen sobre el SNC, y la pobre relación que dichos cambios poseen con el grado de profundidad anestésica son limitaciones al empleo de monitores que procesen el EEG. (March & Muir, 2005). La gráfica del EEG durante la anestesia consiste en la consecución de múltiples ondas cuyas dos principales características son la amplitud escasa (20-200microvoltios) y la frecuencia variable (1-50 Hz).

Cuando el individuo se despierta ocurre la desincronización, con ondas de escasa amplitud pero elevada frecuencia. La actividad eléctrica de la corteza cerebral se ve influenciada por diferentes situaciones fisiológicas o patológicas. Así la hipotermia, al disminuir el metabolismo cerebral, implica la presencia de ondas de baja frecuencia y baja amplitud. También la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) influye sobre el EEG, puesto que en casos de hipocapnia hay una aceleración de las ondas. Situaciones tales como hipocalcemia, hiponatremia o hipoglucemia, producen un

enlentecimiento del EEG como consecuencia de las alteraciones en la transmisión eléctrica neuronal (Kelley, 2003).

Considerando el grado de hipnosis de un paciente, existen dos tendencias para evaluar el EEG: las basadas en el dominio temporal (hacen una interpretación cronológica de los cambios al evaluar cómo el voltaje cambia en función del tiempo) y las del dominio frecuencial (estudian la señal en función de la frecuencia). El objetivo es encontrar un parámetro que sea válido en varias situaciones y que refleje los cambios de una manera sencilla.

### **4.1. DOMINIO TEMPORAL**

Realiza una interpretación de los cambios producidos en los trenes de ondas del EEG en función del tiempo transcurrido. Aparecen varios tipos de análisis en este dominio que son los siguientes.

#### **4.1.1. CRUCE DE LA LÍNEA DE VOLTAJE CERO** (*Zero crossing frequency*)

Mide el número medio de veces por segundo que el EEG traspasa la línea de voltaje cero. Tiene un valor elevado cuando el paciente está despierto y decrece con la profundización del plano anestésico (Tonner & Bein, 2006). Tiene dos graves inconvenientes. Subestima la presencia de ondas de baja amplitud, las cuales están superpuestas a ondas de mayor amplitud, y no tiene en cuenta que no todas las ondas traspasan la línea de voltaje cero (Dwyer *et al.*, 1994).

#### **4.1.2. AMPLITUD MEDIA DE LA SEÑAL POR UNIDAD DE TIEMPO.**

Considera el valor promedio de amplitud de toda la señal medida. Fue una de las primeras en emplearse aunque en la actualidad está totalmente en desuso. (Bickford, 1950).

### **4.1.3. ANÁLISIS APERIÓDICO.**

Detecta los puntos con máxima amplitud de la onda (máxima y mínima) y evalúa el tiempo que transcurre entre ambos. En este tipo de análisis el empleo de filtros permite diferenciar dos bandas de frecuencias: 0,5-7,9 Hz (mínimo) y 8-29,9 Hz (máximo). Es un buen análisis para valorar los efectos centrales de los fármacos (Scott *et al.*, 1991). Fue bastante empleado en la década de 1990 tras la comercialización de un monitor basado en este análisis (Lifescan®, Neurometrics), aunque no se comercializa en la actualidad. (Gregory & Pettus, 1986; Silbert *et al.*, 1989; De Paepe *et al.*, 2003).

### **4.1.4. TASA DE SUPRESIÓN (TS).**

Muestra la relación entre la fracción con señal electroencefalográfica y la fracción isoelectrica. Aparece cuando en el EEG se identifican ondas theta y/o delta intercaladas con ondas rápidas (*Burst*), entre las que aparecen periodos relativos de quiescencia eléctrica (*isoelectricidad*) (Chatrian *et al.*, 1974). Los periodos isoelectricos son fases de tiempo superiores a 0,5 seg., en las que la potencia no supera los  $\pm 5\mu\text{v}$ . TS es un indicador de la depresión metabólica producida por los anestésicos apareciendo en planos muy profundos, pero también informa de sufrimiento cerebral, como sucede en casos de hipoxia (Young, 2000; Liu *et al.*, 2006). En la actualidad se suele emplear como ayuda a otros sistemas de análisis. La tasa se calcula contabilizando el tiempo en el que existe supresión y dividiéndolo por la porción de fragmentos del EEG en el que se ha producido la supresión, que suele ser 1 minuto (Chatrian *et al.*, 1974).

## **4.2 DOMINIO FRECUENCIAL**

### **4.2.1 ANÁLISIS ESPECTRAL**

Considera el EEG como un sistema de ondas simples incluidas en un modelo estacionario. La simplificación de las diferentes ondas del EEG en estructuras más simples (*epochs* o fracciones de 2 segundos) permite la expresión del propio EEG mediante parámetros numéricos (Lopes da Silva *et al.*, 1972; Berezowskyj *et al.*, 1976; Tooley *et al.*, 1984). Aunque se ha comprobado que los epoch de 2 segundos son más



sensibles y rápidos para monitorizar el EEG (Levy, 1987), en la actualidad aparecen monitores que trabajan con epochs de hasta 8 segundos (Tonner & Bein, 2006).

Del análisis espectral del EEG surgen una serie de ondas cerebrales definidas todas ellas por su amplitud, fase y frecuencia. Se define *amplitud* como el voltaje que existe entre el punto de voltaje cero y el punto de máximo voltaje. Es medida en microvoltios ( $\mu\text{V}$ ). La *frecuencia* se define como el número de ciclos por segundo, y se mide en hercios (Hz). La *fase* es el ángulo relacionado con el punto de partida de la onda y sobre ella se aplican ciertas fórmulas matemáticas como el seno o el coseno (March & Muir, 2005; Victor *et al.*, 2005).

El *teorema de Fourier* afirma que cualquier oscilación periódica, por complicada que sea, se puede descomponer en una serie de movimientos ondulatorios simples y regulares, la suma de los cuales es la variación periódica compleja original. De este concepto deriva el algoritmo matemático que permite desarrollar el concepto de análisis espectral, la llamada Transformada Rápida de Fourier [*Fast Fourier Transform* (FFT)], la cual es fundamental para poder digitalizar cualquier señal. (Cooley & Tukey, 1965). La FFT genera una colección de elementos sinusoides y cosinusoides que definen el EEG como un conjunto de ondas expresadas como producto de frecuencia y potencia [amplitud<sup>2</sup> ( $\mu\text{v}^2$ )]. El análisis de esas ondas según este razonamiento es lo que se denomina *análisis del poder espectral o del espectro de potencia*. (Serman, 1981; Lubar *et al.*, 1991). El espectro de potencia se define como el conjunto de *potencias por frecuencias* de todas las ondas obtenidas al aplicar la FFT al EEG. Si hacemos una representación gráfica de cómo se modifican las frecuencias (ordenadas) en función de la potencia (abscisas), obtenemos una visión temporal de cómo se relacionan ambos parámetros. Esta gráfica recibe el nombre de matriz espectral (*spectral array*, SA) (Borja de la Quintana, 2004). En función de cómo sea la representación aparecen dos tipos:

A) Matriz espectral comprimida (Compressed Spectral Array, CSA). Representación del EEG mediante líneas pseudo-tridimensionales. La altura de cada frecuencia es proporcional a la potencia, con lo que las bandas de frecuencia con mayor potencia son más elevadas (Borja de la Quintana, 2004).

**B) Matriz espectral de densidad** (Density Spectral Array, DSA). Representación bidimensional mediante la distribución de puntos o colores. La máxima potencia está representada o por una mayor densidad de puntos o por colores más intensos. (Borja de la Quintana, 2004).

El análisis espectral es el análisis clásico del EEG de donde se obtienen numerosos factores que cuantifican el grado de actividad cerebral. Algunos de esos factores son:

#### **4.2.1.1 Frecuencia media.**

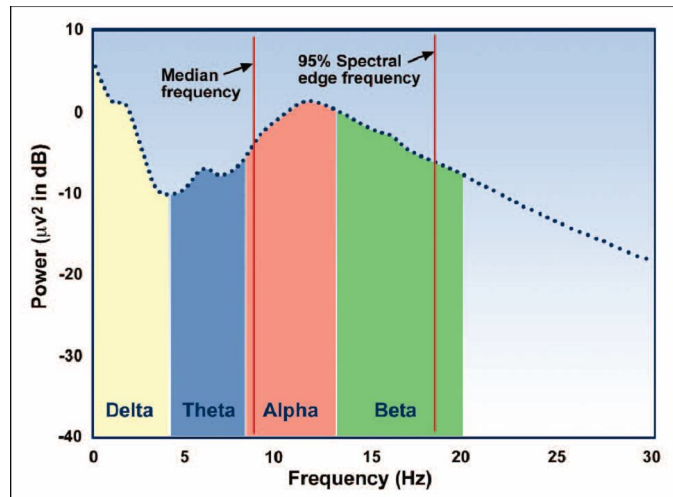
Frecuencia del espectro que se encuentra por debajo del 50% del poder espectral. En pacientes despiertos suele rondar los 12 Hz, mientras que en pacientes anestesiados suele ser de 2-3 Hz (Stanski, 1998; Tonner & Bein, 2006). Ha sido empleada para cuantificar los efectos producidos por la medetomidina (Itamoto *et al*, 2001), el butorfanol, el midazolam (Itamoto *et al*, 2002) y el isoflurano (Kochs *et al*, 1993) en el córtex del perro.

#### **4.2.1.2. Límite espectral 95 (Spectral edge 95).**

Frecuencia del espectro que se encuentra por debajo del 95% del poder espectral. (Stanski, 1998). Es la frecuencia que está aproximadamente a dos desviaciones estándar de la frecuencia media (Rampil & Matteo, 1987). Ha sido empleado en los perros para valorar la sedación obtenida con la acupuntura (Kim & Nam, 2006). Tiene como principal inconveniente que es muy sensible a los cambios que se producen en las franjas de alta frecuencia, mostrando los cambios de las bajas frecuencias de manera débil, aunque éstas son las predominantes en los planos profundos de anestesia (Schwilden & Stoeckel, 1987).

### **4.2.1.3. Poder relativo delta.**

Muestra la relación que guarda la porción delta de ondas cerebrales (0,5-3,5 Hz) con respecto al total del espectro del EEG (Stanski, 1998).



**Gráfica 4.3:** Representación del poder espectral (amplitud) en función de las frecuencias de las ondas del EEG. (Kelley, 2003).

El problema para estos parámetros es su utilidad práctica. Cuando se pretende valorar la relación entre la dosis anestésica y los cambios en el EEG, los valores de estos parámetros para la mayor parte de los agentes anestésicos no son reales o válidos. Son parámetros que presentan una gran variabilidad interindividual, además de que no determinan con precisión la tasa de supresión. Es decir, son poco precisos en planos profundos de anestesia (Long *et al.*, 1989). Además, cada vez hay más unanimidad a la hora de entender al EEG como un modelo complejo que rebasa el concepto de un sistema estacionario simple (Yli-Hankala *et al.*, 1989; Rampil, 1998; Johansen & Sebel, 2000; Tonner & Bein, 2006).

### **4.2.2. ANÁLISIS BIESPECTRAL**

El análisis biespectral aparece tras un nuevo modelo de análisis del EEG que tiene en cuenta además de potencia y frecuencia, otra serie de factores no considerados en el análisis espectral. El índice biespectral se determina aplicando un complejo sistema de análisis que integra frecuencia, potencia y fase (ángulo) de las ondas del EEG. El elemento del índice biespectral más importante es la llamada bicoherencia o acoplamiento entre ondas, que deriva del conocimiento de las fases de diferentes ondas. La bicoherencia deriva del llamado *triple producto real* (TPR). El TPR es un valor teórico del máximo grado de acoplamiento de fase que se produciría cuando el ángulo de cada uno de los componentes sinusoides del EEG fueran iguales. Cuanto mayor sea la longitud de los epochs, menor será la variabilidad en la determinación de la bicoherencia, pero más lento será su cálculo. Para evitar esto se aplica la llamada superposición de epochs (Tempe 2001; Borja de la Quintana, 2004). La bicoherencia permite evaluar las posibles interacciones entre las diferentes ondas sinusoidales. De este modo, cuanto mayor es la bicoherencia mayor es el acoplamiento, como ocurre en la sincronización de las ondas cerebrales durante la profundización del plano hipnótico (Borja de la Quintana, 2004). Por lo tanto, no solo establece un análisis lineal del EEG como realizaba el análisis espectral, sino también un análisis no-lineal (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil 1998; March & Muir, 2005).

## **4.3. MONITORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA**

### **4.3.1 MONITOR BIS® (Índice BIS)**

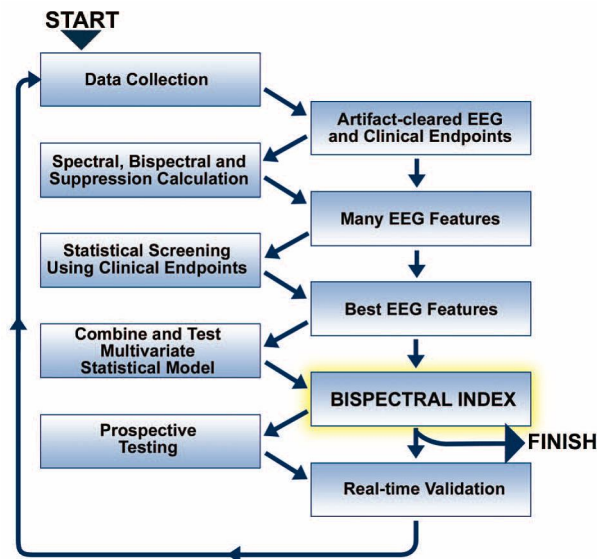
El análisis biespectral y la bicoherencia fueron esenciales para el desarrollo del primer monitor destinado a la monitorización neurológica durante la anestesia: el monitor BIS® (Aspect Medical System Inc., Natick, MA, USA). A pesar de las ventajas teóricas que el análisis biespectral presentaba frente al espectral seguía sin ser práctico por sí mismo. En la década de 1990 los laboratorios Aspect desarrollaron el primer monitor BIS® (A-1000 versión 2.0) tras el desarrollo de un algoritmo matemático integrado por los parámetros más útiles de los diferentes tipos de análisis del EEG. A partir de más de 5000 pacientes despiertos y anestesiados con diferentes protocolos

crearon una base de datos que incluía cada uno de los principales parámetros obtenidos de los diferentes análisis del EEG. Se observó con esta información que los agentes anestésicos inducían en el EEG:

- Activación de ondas  $\beta$  de alta frecuencia (14-30 Hz).
- Sincronización de baja frecuencia.
- Periodos de casi supresión del EEG.
- Fases de supresión total o fases isoelectricas.

Posteriormente y a partir de los parámetros evaluados, seleccionaron aquellos que mejor diferenciaban los estados de alerta, vigilia o hipnosis, y los que más se relacionaban con las concentraciones anestésicas (Kelley, 2003; Borja de la Quintana, 2004). Estos factores fueron (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil 1998; Carrasco-Jiménez *et al*, 2004; March & Muir, 2005):

- 1) Tasa de supresión (TS). Constituido por periodos de tiempo superiores a 0,5 segundos en los que la potencia no supera los  $\pm 5 \mu\text{v}$ . Procede del análisis temporal y se da en planos profundos de anestesia.
- 2) Índice QUAZI de supresión. Incluye aquellas ondas muy lentas ( $1 \mu\text{v}$ ) que sobrepasan el criterio de isoelectricidad de TS pero que pueden interferir en su medición. Procede del análisis temporal, y también se da en planos profundos.
- 3) Ratio Beta. Deriva del análisis espectral. Consiste en el ratio logarítmico del poder espectral en dos bandas de frecuencias incluidas en el rango  $\beta$ , siendo igual a  $\log[(P_{30-47\text{Hz}})/(P_{11-20\text{Hz}})]$ . Aparece en situaciones de sedación ligera.
- 4) Sincronización Rápida-Lenta (SynchFastSlow, SFS). Procede del análisis biespectral. Se trata del logaritmo de todos los picos biespectrales que aparecen en el área 0,5-47 Hz y el área 40-47 Hz. Se da en planos moderados de sedación y en hipnosis quirúrgicas, siendo el elemento más importante en la determinación clínica del valor BIS.



**Fig 4.4** Secuencia de creación del Índice Biespectral (Kelley, 2003).

Con un análisis multivariante y un algoritmo dinámico se consiguió integrar a estos parámetros en función de la relación que mostraban con cada grado de hipnosis. La gran ventaja de este algoritmo multivariante deriva del predominio que cada uno de sus factores tiene en las diferentes fases anestésicas. Así, durante la sedación, el que más información aporta es la Ratio Beta. Durante la inducción y la hipnosis, es la Sincronización rápida-lenta la realmente importante. En los casos de anestesia profunda aparece el predominio de la Tasa de supresión. (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil 1998).

Teniendo en cuenta estos factores y mediante sofisticados modelos matemáticos que tenían en cuenta factores como la bicoherencia, el análisis espectral, o la correlación que guardaban las concentraciones de los anestésicos generales con situaciones clínicas, se llegó a definir el *índice BIS*. Una vez desarrollado el modelo matemático se intentó valorar su fiabilidad desde un punto de vista clínico con diferentes estudios multicéntricos. (Sebel *et al.*, 1997; Glass *et al.*, 1997).

El índice BIS es un valor numérico adimensional que va de 0 a 100 siendo inversamente proporcional a la profundidad anestésica. Uno de los principales elementos del BIS, la bicoherencia o grado de acoplamiento de las ondas sinusoides, es inversamente proporcional al grado de profundidad anestésica (March & Muir, 2005). En el valor 100 el individuo está despierto mientras que el 0 implica una fase isoelectrica. Por debajo de 70 el individuo permanece inconsciente y se inhibe la memoria implícita (Glass *et al.*, 1997). Entre 40-60 se encuentra el plano anestésico

quirúrgico, y con estos valores existe menos de un 5% de probabilidad de que el paciente se despierte (Sigl & Chamoun 1994; Glass *et al.*, 1997; Struys *et al.*, 2002; Greene *et al.*, 2003; Vivien *et al.*, 2003; Martín-Cancho *et al.*, 2004). Aunque el BIS guarda relación con la concentración del agente anestésico, lo que indica realmente es la disminución del metabolismo cerebral producida por la administración de las drogas anestésicas (Johansen & Sebel, 2000; Porras Muñoz, 2004). Una gran ventaja frente a otros parámetros espectrales del EEG es su carácter lineal.

En humana, el BIS es el monitor que muestra mayor grado de sensibilidad y especificidad para establecer la profundidad anestésica de entre los diferentes monitores comercializados a tal fin (Drummond, 2000). Es por esto, que casi todos los monitores validan su uso comparando sus resultados con los obtenidos por el monitor BIS. Además, fue el primer monitor de análisis del EEG aprobado por la FDA americana para ser empleado como monitor hipnótico en anestesia. (Lamont *et al.*, 2004).

A la hora de evaluar el índice BIS hay que considerar cuáles son las posibles causas que determinan elevaciones o disminuciones del BIS a lo largo de una anestesia. Las causas que implican un incremento súbito del valor BIS durante el mantenimiento anestésico son (Kelley, 2003):

- a) Presencia de artefactos: EMG, electrocauterio, señales de alta frecuencia.
- b) Finalización de la anestesia como consecuencia de un vaciado del vaporizador o de la bomba de infusión.
- c) Plano anestésico insuficiente.

Las causas que determinan un descenso del valor BIS por debajo de lo considerado como plano quirúrgico son (Kelley, 2003):

- a) Sobredosificación de agentes anestésicos.
- b) Disminución de la intensidad de un estímulo doloroso.
- c) Situaciones fisiológicas que puedan disminuir el estado metabólico de la corteza cerebral como hipotensión, hipoglucemia o hipotermia.

d) Uso de bloqueantes neuromusculares en situaciones en las que una elevada EMG previa, determinaba valores de BIS superiores a los reales.

El índice BIS ajusta la cantidad de anestésico que se requiere para mantener un plano hipnótico concreto. Este control preciso supone un ahorro económico en comparación con una anestesia (Aimé *et al.*, 2006) o una sedación (Olson *et al.*, 2003) sin su empleo. Sin embargo, el ahorro es en realidad escaso, y no supera ni si quiera el coste del propio sensor (Liu, 2004). Solo conlleva un ahorro real cuando se trata de anestesias o sedaciones de larga duración (Peñuelas-Acuña *et al.*, 2003).

Los primeros estudios sobre el BIS pretendían evaluar si éste era capaz de predecir el movimiento y las respuestas autónomas tras un estímulo nociceptivo. El movimiento tras un estímulo doloroso ha sido considerado como indicador de analgesia. Algunas de estas investigaciones observaron que el BIS era mejor que los parámetros encefalográficos y hemodinámicos para predecir el movimiento ante un estímulo doloroso (Kearse *et al.*, 1994; Vernon *et al.*, 1995; Singh *et al.*, 1999). Sin embargo, otros estudios indicaron que el índice bispectral era incapaz de predecir el movimiento del paciente durante una cirugía, aunque mostraba relación con el grado de profundidad anestésica (Kato *et al.*, 1998; Doi *et al.*, 1999). Slavov *et al.*, (2002) valoraron que la presión arterial sistólica era mejor para predecir el movimiento tras un estímulo doloroso que el BIS. Lo que sí parece claro es que en condiciones quirúrgicas la predicción del movimiento es mucho más compleja que en condiciones experimentales, dado que la intensidad del estímulo quirúrgico guarda relación con el grado de profundidad anestésica. Aún siendo el parámetro encefalográfico más sensible para predecir el movimiento tras un estímulo doloroso, en la actualidad, se considera que el índice bispectral no es capaz de evaluar las respuestas motoras autónomas (Porrás Muñoz, 2004). Esta consideración se desprende de la acción que los anestésicos generales ejercen sobre la médula espinal. Rampil & King (1996) comprobaron que la inmovilización realizada por los anestésicos generales era debida a su acción sobre la médula espinal. Ahora se sabe que el lugar de acción se localiza exactamente en las astas ventrales de la médula (Kim *et al.*, 2007). Se ha demostrado que este efecto no está mediado por GABA receptores (Zhang *et al.*, 2004). Por lo tanto, la inmovilización realizada por los anestésicos generales se produce en una localización, la médula



espinal, que no interviene en la elaboración del índice BIS, siendo cuestionable la capacidad que éste puede tener para predecir el movimiento del paciente (Johansen & Sebel, 2000). Sin embargo y conociendo esta limitación, sí está claro que al aumentar la dosis hipnótica disminuirá el BIS y también, la probabilidad de movimiento tras un estímulo nociceptivo (Porrás Muñoz, 2004). En general se considera que el BIS es incapaz de evaluar el grado de analgesia de un paciente (Takamatsu *et al.*, 2006; Constant *et al.*, 2006), dado que los mecanismos neurofisiológicos que regulan la analgesia y la inconsciencia difieren entre sí (Porrás Muñoz, 2004).

En los primeros estudios multicéntricos sobre el BIS surgieron dudas de si el protocolo anestésico tenía influencias sobre el monitor o no. Observaron que la inclusión de opiáceos en el protocolo alteraba la capacidad del BIS para evaluar el grado de hipnosis (Vernon *et al.*, 1995; Sebel *et al.*, 1997). En ausencia de un estímulo nociceptivo se considera que los opiáceos no ejercen importantes cambios en el índice BIS (Rampil, 1998; Johansen & Sebel, 2000). Se ha observado como en ausencia de estímulo doloroso, una infusión de remifentanilo no altera los valores del BIS en pacientes anestesiados con propofol (Hans *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2007). Sin embargo, los opiáceos pueden amortiguar la respuesta del BIS ante un estímulo doloroso (Bloom *et al.*, 1996). En la actualidad se cree que esa influencia puede ser debida o a sus efectos sedantes o a la potenciación de los efectos hipnóticos de los anestésicos (Koitabashi *et al.*, 2002).

Algo similar le ocurre al óxido nitroso. Se ha observado como la adicción de óxido nitroso a una anestesia de propofol implica pérdida de respuesta verbal independientemente del valor BIS (Kearse *et al.*, 1998; Coste *et al.*, 2000). Así mismo se han comprobado como el empleo de un 70% de óxido nitroso determina la pérdida de consciencia, sin que exista un cambio significativo en el BIS (Barr *et al.*, 1999). Se ha considerado que este patrón peculiar del óxido nitroso sería debido a su efecto analgésico más que al hipnótico (Ghoneim, 2001). Esto mismo le ocurre al xenon (Goto *et al.*, 2000). La ketamina también ejerce ciertas influencias sobre el BIS. Se trata de un agente que produce un incremento de la excitabilidad cortical y del rango metabólico cerebral (Holcomb *et al.*, 2001), habiéndose comprobado que su empleo eleva de manera paroxística el BIS (Hans *et al.*, 2005), incluso a dosis subhipnóticas (Chaaben *et al.*, 2004).

En comparación con medicina humana, existen pocos trabajos que valoren el empleo del monitor BIS en veterinaria. Es un monitor que ha sido evaluado en diferentes especies animales como el perro (Greene *et al.*, 2003; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004), el gato (Lamont *et al.*, 2004; March & Muir, 2003a), la cabra (Antognini *et al.*, 2000), el cerdo (Martín-Cancho *et al.*, 2003; Martín-Cancho *et al.*, 2004; Greene *et al.*, 2004,) el caballo (Haga & Dolvik, 2002), el conejo (Martín-Cancho *et al.*, 2006), o la alpaca (García-Pereira *et al.*, 2007).

Antognini *et al.*, (2000) fueron los primeros en evaluar el BIS en una especie animal, en concreto en la cabra. Observaron que el BIS era capaz de diferenciar los estados de vigilia e inconsciencia en cabras anestesiadas con isoflurano. Sin embargo, Haga & Dolvik (2002) consideraron que el BIS no era un buen monitor para determinar el grado de profundidad anestésica de caballos anestesiados con isoflurano. La primera referencia sobre el empleo del monitor BIS en perros es de Greene *et al.* (2002). Ellos evaluaron cuál era la respuesta del BIS a diferentes concentraciones de sevoflurano: 0,8, 1, 1,5 y 2 CAM. Concluyeron que el BIS era un buen monitor para establecer el plano hipnótico en perros anestesiados con sevoflurano, independientemente de que se emplearan para su monitorización electrodos subdérmicos o de parches. Las mismas conclusiones fueron halladas con el isoflurano en otro estudio, en el que se observó que infusiones de ketamina y/o morfina producían elevaciones en el índice BIS (Muir *et al.*, 2003). También se ha evaluado la utilidad clínica del BIS para controlar la intubación de perros anestesiados con sevoflurano (Carrasco-Jiménez *et al.*, 2004). Greene *et al.*, (2003) observaron que la aplicación de 8 µg/kg de medetomidina endovenosa en perros anestesiados con isoflurano inducía una reducción del índice BIS a concentraciones anestésicas de 1 y 1,5 CAM del isoflurano. Además en el grupo de estudio medetomidina-isoflurano, los valores de BIS mostraron mayor diferencia entre cada CAM en comparación con el grupo isoflurano. Campagnol *et al.*, (2007a) han evaluado recientemente las posiciones frontotemporal, bifrontal y frontooccipital del sensor BIS, para comprobar si su orientación pudiera influir en el índice BIS de perros anestesiados con isoflurano. Los autores de este estudio concluyen que la colocación frontotemporal es la que mayor correlación guarda con la inconsciencia del animal, si bien, las otras dos posiciones también obtienen una gran calidad de señal (ICS).

El gato es una especie en la que el BIS ha sido considerado útil para monitorizar la profundidad hipnótica, tanto en anestias de isoflurano como sevoflurano. (March *et al.*, 2003a; March *et al.*, 2003b; Lamont *et al.*, 2004; Lamont *et al.*, 2005). March *et al.* (2003b), tras aplicar dos tipos de estímulos, uno somático y otro visceral, observaron que la diferencia entre los valores anteriores y posteriores al estímulo eran más indicativos del grado de inconsciencia que los valores puntuales preestímulo.

Existe controversia sobre su validez en anestesia veterinaria, aunque en general se considera que es un monitor útil en la mayor parte de las especies en las que se ha evaluado.

### **4.3.2 MONITOR DE ESTADO CEREBRAL (Índice de Estado Cerebral)**

Se trata de un monitor portátil de pequeñas dimensiones que informa de la profundidad anestésica mediante el *índice de estado cerebral (CSI)*. El CSI es un parámetro derivado del análisis de las frecuencias del EEG, que usa un clasificador basado en el *fuzzy logic* o también llamada lógica difusa. La lógica difusa se utiliza cuando la complejidad de un proceso en cuestión es muy alta y no existen modelos matemáticos precisos para definir procesos no lineales altamente complejos, en este caso el EEG. Así mismo, se emplea al trabajar con conocimientos imprecisos o subjetivos no estrictamente definidos. Lo que hace el monitor es considerar que la energía del EEG está constituida por dos trenes de ondas de distinta frecuencia: *ratio  $\alpha$*  (6-12 Hz) y *ratio  $\beta$*  (11-21Hz). Así mismo analiza la relación entre ambos valores ( *$\beta$  ratio-  $\alpha$  ratio*). y la *Burst supression*. Los cuatro elementos definen el *fuzzy*, que es el que determina el CSI.

El CSI es un parámetro adimensional con una interpretación similar que el BIS, de tal modo que 100 equivale a un estado de alerta y 0 a un estado isoelectrico en el EEG. El plano quirúrgico se sitúa entre el 40-60. El monitor aporta igualmente:

- *Electromiografía (EMG)*. Aparece como una barra que marca la presencia de estímulos de 75-85 Hz. Es transformada en un porcentaje de 0 a 100.

- *Burst Suppression Rate (BSR)*. Porcentaje de isoelectricidad de un periodo de 30 seg.
- *Índice de calidad de la señal (ICS)*. Es la calidad de la señal eléctrica recibida por los electrodos. Estos son tres y se colocan según la colocación descrita por Pellegrino (2004), aunque modificaciones de hasta 2 cm. de la posición recomendada no influyen en la calidad de recepción de la señal. Los electrodos – y + cuentan con sensores de impedancia que permanentemente comprueban que la señal se detecta entre 1 y 3 k $\Omega$ , que es el valor óptimo para un buen ICS.



**Fig.4.5.** Monitor CSM

Al ser un monitor de reducido tamaño, no tiene gran capacidad de almacenaje. Sin embargo, mediante un software es posible la extracción de toda la información hacia un ordenador tanto por cable como por conexión *wireless*. Recientemente ha salido al mercado un monitor de cabecera que trabaja con el CSI y que cuenta con una mayor capacidad.

Recientes estudios han comparado el índice de estado cerebral (CSI) con el índice biespectral. Aunque en general consideran que existe una correlación positiva entre ambos parámetros, y que el monitor es capaz de diferenciar los estados de despertar e inconsciencia, llegan a la conclusión que el grado de relación con la

profundidad anestésica es mayor con el BIS que con el CSI. (Hoymork *et al*, 2007; Cortínez *et al*, 2007).

El CSI ha sido empleado en perros para evaluar la acción del propofol sobre el EEG (Gai *et al*, 2006; Ribeiro *et al* 2007). Gai *et al*, (2006) mediante el CSI comprobaron que la administración arterial de propofol en perros, producía un silencio electroencefalográfico a la mitad de dosis que el producido por la aplicación endovenosa, y además, sin producir hipotensión o depresión respiratoria. Ribeiro *et al* (2007) consideran que el CSI es un buen monitor de profundidad anestésica en perros anestesiados con una perfusión de propofol. Bollen & Saxtorph (2006) usaron el CSI en perros sedados con medetomidina, a los que se realizó una limpieza de boca. El CSI guarda una relación inversamente proporcional a la profundidad anestésica. (Rodríguez *et al.*, 2004; Anderson *et al.*, 2005).

### **4.3.3 M/ENTROPY S/5 DATEX-OHMEDA (Entropía espectral)**

Desde finales de la década de 1980 hasta nuestros días ha proliferado una corriente dentro de la fisiología que considera que el electroencefalograma se comporta como un modelo caótico, y que por lo tanto, no habría que considerarlo simplemente como un conjunto de ondas. Ello implica que sea necesario recurrir a modelos dinámicos no lineales para su análisis (Watt & Hameroff, 1988; Elbert *et al*, 1994; Pritchard & Duke, 1995; Walling & Hicks, 2006).

El concepto inicial de entropía fue desarrollado por Clausius en el siglo XIX para la termodinámica. Define la entropía como un parámetro proporcional al logaritmo de los números de microestados válidos en un sistema. Por lo tanto, Clausius considera que la entropía está relacionada con el grado de desorden de un sistema termodinámico. En la entropía se sustenta la segunda ley de la termodinámica que afirma que la cantidad de entropía de cualquier sistema aislado termodinámicamente tiende a incrementarse con el tiempo, hasta alcanzar un valor máximo. Es decir, que un sistema cerrado tiende al desorden con el tiempo (Hernández-Palazón, 2004). El concepto fue completado posteriormente por el físico austriaco Ludwig Boltzman, que la definió como  $S = k \times \log W$ , siendo S la entropía, K la constante de Boltzman y W el número de posibles microestados térmicos que pueden presentarse dentro de un sistema físico.

Es un parámetro que describe la irregularidad, la complejidad o los elementos impredecibles de una señal. Cuanto mayor sea la complejidad de un sistema mayor será la entropía. Además es independiente de las escalas absolutas del poder espectral como son la amplitud y la frecuencia. Por lo tanto, si una onda sinusoidal se repite, mantendrá el mismo valor de entropía independientemente de lo rápida o lenta que se repita (Vieriö-Oja *et al.*, 2004). El concepto de caos llevado al estudio del electroencefalograma determina que la entropía pueda ser una característica de la profundidad anestésica. Así, al incrementar el plano anestésico la cantidad de desorden de los microestados corticales se reduce, disminuyendo la entropía (Steyn-Ross *et al.*, 1999). De aquí ha surgido el interés de aplicar diferentes tipos de entropía al análisis del electroencefalograma.

#### **4.3.3.1 Entropía de Shannon**

En 1949 Shannon adaptó el concepto termodinámico de la entropía a las ciencias de la comunicación. Shannon consideró que la información estaba constituida por un conjunto de mensajes que a su vez estaban constituidos por un número arbitrario de símbolos ( $X_1, X_2, X_3 \dots X_n$ ), tomado de un alfabeto de  $N$  símbolos. Considerando esto define la entropía como (Shannon, 1948; Rampil, 1998):

$$\underline{H} = \sum_i p(x_i) * \log_2(1 / p(x_i))$$

La entropía de Shannon ha sido empleada para valorar el grado de profundidad anestésica en pacientes humanos anestesiados con desflurano, concluyéndose que es un buen indicador de la profundidad anestésica (Bruhn *et al.*, 2001a). En este estudio calcularon el valor de entropía a partir de la señal digitalizada, dado que no existe un monitor que mida la profundidad anestésica según la entropía de Shannon (Hernández Palazón, 2004). En la actualidad se considera que la entropía de Shannon no debe ser empleada para determinar la profundidad anestésica porque es un parámetro que no se encuentra normalizado para el total del poder espectral, con lo que teóricamente puede mostrar una gran variabilidad individual para valores absolutos (Bein, 2006). Sin embargo, cuenta como ventaja teórica que es insensible a los valores que ocurren infrecuentemente, con lo que tiene una gran robustez frente a los artefactos (Bruhn *et al.*, 2002).

#### **4.3.3.2 Entropía aproximada (ApEn)**

Fue definida en 1991 por Pincus a partir de la entropía de Kolmogorov-Sinai, que fue diseñada para evaluar la regularidad de las señales biológicas en presencia de ruido blanco. Éste es definido como una señal cuyos valores en dos instantes de tiempo diferentes no guardan correlación estadística. La ApEn se basa en el dominio temporal y cuantifica la predicción de valores de amplitud futuros, en base al conocimiento de unos valores de amplitud previos integrados dentro de un sistema regular en el tiempo. Si disminuye esa regularidad, la posibilidad de predecir esos valores disminuye y aumenta la entropía aproximada (Bein, 2006).

La ApEn ha sido probada en protocolos con propofol (Bruhn *et al.*, 2001b; Bruhn *et al.*, 2003) y desflurano (Bruhn *et al.*, 2000a) con resultados satisfactorios, mostrando bastante correlación con el índice bispectral. Así mismo se ha indicado que tiene una mayor capacidad para advertir planos profundos de anestesia que el monitor BIS o el límite espectral 95, gracias a una intensa correlación con ráfagas de supresión del electroencefalograma (Bruhn *et al.*, 2000b). Para proceder a su análisis matemático es necesario digitalizar el EEG, y en la actualidad no existen monitores comercializados con estas características (Pincus, 1991a; Pincus, 1991b; Bruhn *et al.*, 2000a). Sin embargo, por sus prestaciones puede ser un monitor electroencefalográfico de futuro.

#### **4.3.3.3. Entropía Espectral (SpEn)**

En 1984, Johnson y Shore, desarrollan el concepto de Entropía Espectral. El primer paso para poder calcularla consistió en transformar la señal del EEG del dominio temporal, que es en el que trabajaban los anteriores tipos de entropía, al dominio frecuencial mediante la aplicación de la transformada rápida de Fourier (TRF). Lo que hacen es establecer el grado de desorden de un epoch del EEG con un rango de frecuencias concreto. (Johnson & Shore, 1984; Inouye *et al.*, 1991). Tras esto realizaron la normalización del espectro de frecuencias mediante la fórmula:

$$\sum P_n(f_n) = C_n \sum P(f_i) = 1$$

Siendo P potencia y f frecuencia. Tras la normalización aplicaron la fórmula de Shannon a cada una de las frecuencias del espectro, y nuevamente las normalizaron con respecto a N, que era el número de frecuencias del espectro. Estos cálculos permiten obtener valores de entropía que son independientes de los valores de amplitud o frecuencia de la señal. (Bein, 2006). Lo importante de la entropía espectral es la digitalización de la señal del EEG, que se consigue con un rango de digitalización bastante amplio de 400 Hz (Vieriö-Oja *et al.*, 2004).

En condiciones normales los electrodos colocados en las zonas frontotemporales registran una señal bipotencial, fruto de dos señales fisiológicas: el electroencefalograma (EEG) y la electromiografía facial (fEMG), cada una de las cuales posee un rango de frecuencias diferentes. (Vakkuri *et al.*, 2004; Hernández Palazón, 2004). La fEMG cuenta con señales que típicamente superan los 30 Hz. La fEMG ha sido empleada como determinante de la profundidad anestésica, dado que su elevación suele indicar de manera precoz superficialización de la anestesia o ausencia de analgesia (Paloheimo, 1990; Vieriö-Oja *et al.* 2004).

La entropía espectral aplica la entropía aproximativa al espectro de poder. Para ello aplica previamente la TRF a la señal. En condiciones habituales la TRF se realiza en una ventana concreta de frecuencia que se va desplazando a lo largo de todo el espectro de poder (Bain, 2006). La actividad cortical cuenta con una ventana que iría desde los 0,5-50 Hz, lo cual es bastante amplio para una medida a tiempo real (Rampil, 1998). Además, una única ventana tiene el inconveniente de no dar una información de manera rápida y del todo creíble (Vieriö-Oja *et al.*, 2004). Es por esto que el monitor M/Entropy®S/5 de Datex-Ohmeda trabaja con dos ventanas de frecuencias seleccionadas. La establecida entre 32-47 Hz, (pequeña) y la que se encuentra por debajo de 2 Hz. Los valores situados entre las frecuencias de 2-32 Hz se determinan a partir de los extremos de las dos ventanas anteriores. Ello permite que en la ventana pequeña la información pueda obtenerse en 1,92 seg. mientras que en la ventana amplia esa información se obtenga en un periodo de 15-60 seg. (Vakkuri *et al.*, 2004). Por lo tanto es una combinación del dominio frecuencial en diferentes rangos temporales. Es lo que se ha llamado *entropía espectral tiempo-frecuencia balanceada*, que es en la que se fundamenta el módulo M/Entropy® S/5 Datex-Ohmeda. Este concepto tiene la ventaja de poder estudiar el valor de entropía para una posible frecuencia de manera aislada



(Vakkuri *et al.*, 2004). En base a esas dos ventanas y según la consideración de la electromiografía, el módulo de entropía aporta dos parámetros principales:

- **Entropía de estado (SE):** Es aquella en la que se incluyen los valores del dominio frecuencial asociados al EEG (0,8-32 Hz). Es por lo tanto un reflejo directo de la actividad cortical. Aporta los resultados con una ventana de tiempo de 15-60 seg, oscilando entre 0 (isoelectricidad) y 91 (despierto). (Vieriö-Oja *et al.*, 2004; Vakkuri *et al.*, 2005; Bein, 2006).
- **Entropía de respuesta (RE):** Es aquella que incluye a todo el rango de frecuencias (0,8-47 Hz), es decir, tanto al EEG como a la fEMG. Valora los componentes corticales y subcorticales. Al incluir la detección dentro de la ventana pequeña para los valores de elevada frecuencia (por encima de 32 Hz) tarda tan solo 1,92 seg, en mostrar los resultados, dando valores casi en tiempo real. Oscila entre 0 y 100 (Vieriö-Oja *et al.*, 2004; Vakkuri *et al.*, 2005; Feld *et al.*, 2006)

Dado que RE se iguala a SE cuando la fEMG es igual a cero, la diferencia RE-SE es indicativa de la actividad de fEMG y valora los elementos subcorticales. El monitor cuenta con modificaciones en la ventana de detección de los 32-47 Hz, que aseguran la determinación exacta de los valores de fEMG en todo momento. El SE es empleado para ajustar el plano hipnótico del paciente, considerándose que debe estar entre 40-60 en un plano quirúrgico. El RE será siempre igual o superior a SE. Si un paciente cuenta con un valor SE y RE elevado, indica que el plano hipnótico es insuficiente. Si cuenta con un SE dentro del rango normal, pero RE es 5-10 unidades mayor, implica un plano analgésico insuficiente por una elevación de EMG (Vakkuri *et al.*, 2005; Bein 2006).

Recientes estudios han evaluado el potencial del módulo de entropía para medir la analgesia intraoperatoria. Takamatsu *et al.*, (2006) observaron una elevación de la diferencia RE-SE tras la incisión en piel en pacientes anestesiados con sevoflurano, aunque dudaban de si esas variaciones fueron debidas solo a la ausencia de analgesia o si influyeron otros factores. Para Dierckens *et al.*, (2007) sin embargo, la entropía no es de utilidad en este sentido, pues no observaron diferencias significativas entre RE y SE

en pacientes sometidos a laparoscopias y anestesiados con isoflurano y óxido nitroso. Estas conclusiones están en consonancia con las de otro estudio (Valjus *et al.*, 2006).

Hay que diferenciar entre zonas con *burst supression*, que son las salvas en el EEG que aparecen en planos profundos de anestesia, de zonas de *supresión isoelectrica*, que se dan en planos aún más profundos. Un operador energético no lineal (NLEO) es aplicado para estimar el poder de la señal, y poder diferenciar entre los valores asociados a Burst supression (BSR) y los que proceden de artefactos. Los valores de baja frecuencia permiten detectar situaciones de BSR, mientras que los de elevada frecuencia se emplean para comprobar la presencia de artefactos. Se considera que existe supresión eléctrica cuando NLEO es inferior al umbral fijado, que se sitúa por encima de 0,5 seg., y no hay artefactos presentes. La BSR es definida como el porcentaje de salvas de 0,05 segundos suprimidos que han aparecido en los últimos 60 segundos (Särkelä *et al.*, 2002).

Aunque según el concepto de entropía la presencia de complejidad máxima sería 1 y la perfecta regularidad sería 0, para facilitar la interpretación del monitor los valores son expresados en forma de porcentaje. Sin embargo, para esa transformación se emplea una función monotonó spline [F(S)] que convierte a esta modificación en una transformación no lineal. Para el análisis de los artefactos, el EEG es dividido en un total de 256 valores con salvas de 0,64 segundos. De este modo los filtros del monitor pueden distinguir los artefactos producidos por marcapasos o electrobisturí, eliminando su influencia en la determinación del valor de entropía. Para la eliminación de artefactos como pueden ser el movimiento de los ojos o párpados u otro tipo de movimiento, el análisis es algo más complejo (Vieriö-Oja *et al.*, 2004).

El único monitor de entropía comercializado trabaja con la entropía espectral. Ésta ha demostrado una gran correlación con otros parámetros de medición electroencefalográficos como el índice bispectral o los potenciales evocados auditivos, aunque en ciertas ocasiones la capacidad predictiva del BIS fue superior. (Vanluchene *et al.*, 2004; Ellerkmann *et al.*, 2006; Paolo Martorano *et al.*, 2006). También ha sido validado el empleo de la entropía espectral en el caso del sevoflurano (Aimé *et al.*, 2006), considerándose en este sentido que SE tiene una mayor correlación con la fracción espirada de sevoflurano que el BIS, especialmente a altas concentraciones (Rinaldi *et al.*, 2007). En el caso de la intubación endotraqueal existe una completa

correlación entre SE y el BIS, se emplee o no fentanilo en la inducción (Paolo Martorano *et al.*, 2006).

La entropía espectral también ha sido valorada con la ketamina, concluyéndose que no es un monitor válido para determinar el grado de profundidad anestésica conseguido con éste agente disociativo, debido a que la ketamina induce la presencia de epoch de alta frecuencia por encima de 20 Hz (Maksimow *et al.*, 2006). Una respuesta paroxística ha sido observada en un estudio realizado con oxido nitroso (Anderson & Jakobsson, 2004), aunque un estudio posterior consideró que la entropía era más sensible que el BIS para evaluar la interacción óxido nitroso-sevoflurano-profundidad anestésica (Soto *et al.*, 2006). Recientemente ha sido demostrada la utilidad de la entropía espectral para predecir el grado de profundidad anestésica en bebés y niños (Klockars *et al.*, 2006).

El monitor de entropía ha sido empleado para evaluar el grado de profundidad anestésica en ovejas a las que se evaluó el efecto de la indometacina sobre la presión intracraneal y el flujo sanguíneo cerebral (Rasmussen *et al.*, 2006). En otro estudio realizado con ovejas se valoró mediante la entropía espectral la modificación cortical producida por el propofol (Sleigh *et al.*, 2004). No existe en la literatura científica ningún estudio que haya evaluado la utilidad de este monitor en perros.

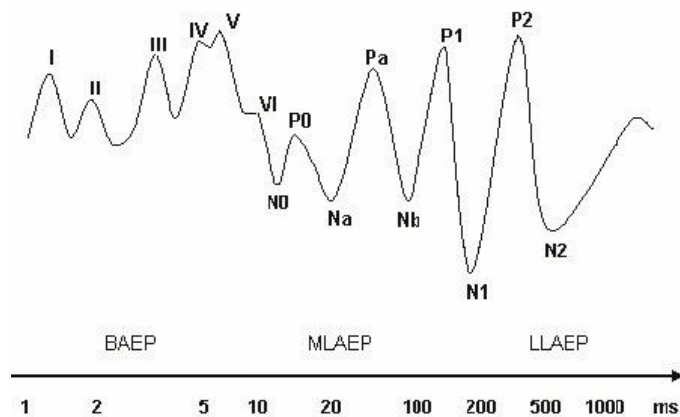
### **4.3.4 POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (AAI)**

Los *potenciales evocados (PE)* son trenes característicos de ondas que difieren de los potenciales espontáneos y que aparecen en el EEG tras la llegada al cerebro de algún estímulo sensorial determinado. Los PE son señales de baja frecuencia (0,5-2Hz) que dependen de la intensidad y del tipo de estímulo que se percibe, mientras que los potenciales espontáneos son de alta frecuencia (50-100Hz) y se corresponden con cambios de la corteza cerebral (EEG), con la actividad muscular (EMG) o con artefactos (Schneider *et al.*, 2005 ). Dependiendo del tipo de estímulo hablamos de:

- Potenciales evocados visuales (PEV).
- Potenciales evocados somatosensoriales (PESS).
- Potenciales evocados auditivos (PEA).

Los PEV quedan abolidos en planos muy superficiales, con lo que no son útiles para monitorizar la profundidad anestésica. Los PESS muestran un gran potencial de diagnóstico, sobre todo para valorar la analgesia y la integridad de las vías nerviosas en cirugías de médula espinal. Sin embargo, no existe ningún monitor basado en los PESS comercializado para medir el grado de profundidad anestésica. Tan solo existe comercializado un monitor basado en el análisis de los PEA (AEP/2 monitor®, Danmenter, Denmark).

Los PEA son un conjunto de ondas positivas y negativas resultantes de una estimulación auditiva repetitiva. Estas ondulaciones aparecen por la transmisión eléctrica desde la cóclea hasta la corteza auditiva primaria, los núcleos geniculados mediales y zonas talámicas (Picton *et al.*, 1974; Thornton, 1991; Murrell *et al.*, 2004). Todo PEA queda definido por tres factores principales. El *periodo de latencia* es el tiempo que transcurre desde que aparece el estímulo hasta que se detecta el PEA, y se mide en milisegundos. La *amplitud* es la frecuencia del PEA y se define en microvoltios. Y la *forma* de la onda, que también puede ser importante, pudiendo ser positiva o negativa.



**Fig.4.6.** Imagen típica de los potenciales evocados auditivos de latencia media (Thornton, 1991)

En función del periodo de latencia los PEA pueden clasificarse en:

- a) **PEA del tronco del encéfalo (PEAT).** Se trata de una serie de picos (I-VII) producidos en los 10 primeros milisegundos, cada uno de los cuales se corresponde con una región anatómica. Permiten valorar el grado de

funcionalidad de las vías de conducción auditivas. Se ven afectados poco por los agentes anestésicos con lo que no se emplean para determinar la profundidad anestésica (Thornton, 1991).

b) **PEA de latencia media** o respuesta cortical temprana.(**PEALM**). Son los PEA que aparecen entre los 10-100 ms. Son cinco ondas denominadas N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, Na, Pa, Nb. Son las que mejor correlación poseen con la profundidad anestésica. Conforme se profundiza el plano se produce un incremento de la latencia de la onda Nb, y una disminución de amplitud de Na y Pa. Incluso la latencia de Nb puede ser empleada para valorar la posible respuesta de un paciente ante un estímulo doloroso (por encima de 60 ms no habrá respuesta). (Ironfield & Davidson, 2007). Se ha demostrado que los PEALM corresponden al procesamiento de impulsos auditivos procedentes de la corteza primaria. (Pypendop *et al.*, 1999).

c) **PEA de latencia larga (PEALL)**. Son los que aparecen más allá de los 100 primeros milisegundos y se corresponden con la actividad de las zonas corticales frontales y las áreas de asociación. Muestran una gran variabilidad inter e intraindividual de ahí que presenten escasa utilidad para valorar la profundidad anestésica.

Para poder medir los PEA es necesario un estímulo sonoro controlable, unos electrodos que recogan la respuesta del EEG ante dicho estímulo, y un procesador que analice esos cambios y muestre de manera sencilla que es lo que ha ocurrido en la corteza cerebral. Por medio de unos auriculares se hace llegar al paciente estímulos sonoros de 60-80 dB (por encima del umbral de audición humano) con una duración de 1-3ms, y a intervalos de 6-9 Hz. Se colocan tres electrodos: positivo, negativo y de referencia. En humana, la colocación más habitual es el negativo en el mastoides izquierdo, el positivo en posición mediofrontal, y el de referencia en el frontal izquierdo. En veterinaria no existe una localización perfectamente definida, aunque en general se suelen colocar tres electrodos. El de exploración por encima de la protuberancia occipital, el de referencia en la base de la oreja derecha, mientras que el

de tierra en de la región dorsal del cuello, normalmente a la altura de C3-C4. (Murrell *et al.*, 2004).

A la hora del procesamiento de la señal, cabe recordar que la señal eléctrica obtenida mediante un electrodo colocado en la cabeza muestra tres componentes: EEG+EMG+ruido. Casi todos los monitores modernos retiran mediante el empleo de diferentes tipos de filtros el factor ruido. Para diferenciar el EEG y EMG el procesador considera que la respuesta eléctrica que se produce tras un estímulo acústico es constante. En este sentido el procesador retira los elementos aleatorios y no sincronizados, con lo que al final, tras repetir este procedimiento varias veces solo quedan los PEA.

El *SNR* es la relación señal/ruido que existe entre los PE y el ruido. Es un indicador de la calidad y la fiabilidad del resultado obtenido. Cuanto mayor sea su valor mayor calidad tiene el resultado. El umbral mínimo para que la señal sea satisfactoria es un *SNR* de 1,45. Es empleado además para detectar una posible desconexión de los auriculares durante la anestesia. Sería como un chequeo de calidad similar al índice de calidad de la señal del BIS.

Para simplificar el análisis de los PEA se han elaborado diferentes tipos de índices. De entre todos ellos el índice AEP- ARX- Index (AAI, Danmeter A/S, Odense, Denmark) es el más empleado (Jensen, 1998), el cual, al trabajar en una fracción concreta de 20 y 80 ms, selecciona solo con los PEALM. A partir de los datos que recibe cada 20-80 ms junto con los parámetros pasivos del EEG, el procesador establece el *AAI-I.6*. Es un valor numérico que va de 0 a 100 y que aparece en el monitor con un retraso de 6-10 segundos. 0 sería un paciente anestesiado, y 100, despierto. Por debajo de 60 se considera que el paciente está sedado, y por debajo de 40 está anestesiado. En general de 15-25 se encuentra el plano anestésico quirúrgico. Lo que sucede conforme se va incrementando el plano anestésico es que se va reduciendo la amplitud de los potenciales, los cuales van alargando su periodo de latencia (Thornton & Sharpe, 1998; Murrell *et al.*, 2005). Realmente el monitor combina los parámetros activos del EEG (PEA) y los pasivos. Así, si la señal es intensa el AAI deriva directamente de los PEALM, mientras que en situaciones de debilidad de señal, como puede ocurrir en casos de gran profundidad anestésica, el monitor calcula el AAI a partir de parámetros pasivos del EEG (Irofield & Davidson, 2007).

Los primeros monitores basados en este análisis tenían como principal inconveniente que necesitaban periodos relativamente largos para generar los PEA. Sin embargo, el método autoregresivo AEP-ARX permite generar estos estímulos de manera más rápida. Además, la versión más reciente del monitor ha superado el inconveniente que tenían sus antecesores de no detectar los casos de excesiva profundización del plano anestésico (Jensen, 1998; Ironfield & Davidson, 2007).

Los PEALM son de escasa utilidad en pacientes jóvenes. Así Ironfield & Davidson (2007), valora que el BIS es mejor monitor para niños inferiores a los 11 años que el AEP/2 monitor.

El monitor AEP/2 ha sido empleado en perros (Pypendop *et al.*, 1999; Murrell *et al.*, 2004), minipigs (Andrews *et al.*, 1990) y ratas (Antunes *et al.*, 2003). Una de las primeras referencias del empleo de los potenciales evocados es de Sims & Moore (1984), que definen los valores de los potenciales de latencia rápida y latencia media en perros clínicamente sanos (Sims & Moore, 1984a; Sims & Moore, 1984b). Numerosas publicaciones han validado el empleo de los potenciales evocados auditivos para el diagnóstico de sordera en perros (Shiu *et al.*, 1997; Poncelet *et al.*, 2000a; Poncelet *et al.*, 2006). Poncelet valoró si el desarrollo coclear de cachorros dálmatas difería de cachorros de la misma edad de otras razas (Poncelet *et al.*, 2000a). En estos estudios buscaron trabajar con estímulos sonoros que superaran los 90 dB, para alcanzar ondas V cuya latencia-intensidad fuera la apropiada. La onda V es la más importante en la determinación de este tipo de problemas en humanos (Gorga *et al.*, 1985). Un posterior estudio evaluó mediante los PEA que la maduración auditiva de los cachorros concluía en torno a las 3 semanas de vida (Poncelet *et al.*, 2000b). En estos estudios trabajan con los PEAT.

Aun considerando que la capacidad auditiva de las especies domésticas difiere entre sí y especialmente con el hombre, se ha comprobado que los PEALM son muy similares entre el hombre y el perro, la rata y el cerdo, exceptuando una leve diferencia en su latencia (Murrell *et al.*, 2004). Sin embargo, la mayor parte de estos estudios en animales obvian los valores en los pacientes despiertos pues poseen valores elevados de EMG.

Diferentes estudios se han realizado con este monitor en el perro. Así Murrell *et al.* (2004), comprobaron que el empleo de acepromacina en perros que no recibían ningún tipo de bloqueante neuromuscular, incrementaba la latencia de los PEALM en comparación con otro grupo control. En otro estudio se observó que los efectos de los PEALM estaban influenciados por el agente anestésico, pues existían diferencias en la amplitud del pico Pa entre halotano y enflurano a igual CAM (Ono *et al.*, 1997). Murrell *et al.*, (2005) comprobaron como la administración de sevoflurano en dos CAM diferentes, 1,2 y 1,5 MAC, ocasionaba la supresión de las ondas Pb y Nb, e incrementaba la latencia y reducía la amplitud de las ondas Po, Na y Pa. Estos mismos autores concluyeron que los efectos ejercidos por el sevoflurano sobre los PEALM en el perro eran similares a los ejercidos por el mismo agente en el hombre, aunque concluyeron que los PEALM no eran válidos para establecer la profundidad anestésica en perros anestesiados con sevoflurano.



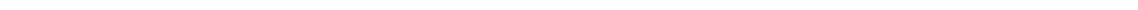
Fig. 4.7. Monitor AAI -Alarisa aep, Danmeter®.





---

5. MONITORIZACIÓN DEL  
GASTO CARDIACO



## **5. MONITORIZACIÓN DEL GASTO CARDIACO**

El gasto cardiaco (GC) se define como la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta por minuto. Equivale a la cantidad de sangre que fluye por el torrente circulatorio en ese mismo tiempo. Es un valor hemodinámico muy importante, ya que es reflejo de la capacidad del corazón para oxigenar los tejidos y mantener el metabolismo tisular (Stanley & Reeves, 1998). Al consistir en un volumen de sangre bombeado por el corazón en unidad de tiempo, equivale a la sangre eyectada por el corazón con cada sístole [*Volumen sistólico (VS)*], multiplicado por el número de veces que se contrae por minuto. [*Frecuencia cardiaca (FC)*]. Sus unidades son litros / minuto. (Guyton, 2007). En general, en el perro oscila entre 100-200 ml/kg/min (Haskins *et al.*, 2005 ).

El volumen sistólico o volumen de eyección es proporcional a propiedades intrínsecas del corazón (*Contractibilidad (C)* y *Lusitropismo*), y a factores de acoplamiento vascular (*Precarga (Pre)* y *Postcarga (Post)*). La contractibilidad es proporcional al volumen sistólico (Thurmon *et al.*, 2003).

La *Precarga* se define como la presión telediastólica cuando el ventrículo se ha llenado al final de la diástole. En el perro tiene un valor medio de 3 mmHg en el ventrículo derecho y de 5 mmHg en el izquierdo (Cunnihgam, 2003). Es proporcional al volumen sistólico y depende directamente del *retorno venoso*, o el volumen por minuto de sangre que retorna a la aurícula derecha desde las venas centrales. Su importancia en el mantenimiento del gasto cardiaco depende de la ley de Frank-Starling, que afirma, que dentro de límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que le llega procedente de las venas centrales. Es decir, que un retorno venoso aumentado incrementa la fuerza contráctil del corazón y por lo tanto, el gasto cardiaco. El retorno venoso está influenciado por las presiones intratorácicas, la volemia, y el balance constricción-dilatación del tono vascular (Guyton, 2007).

La *Postcarga* es la presión que aparece en la arteria (aorta o arteria pulmonar) al final de la sístole ventricular. Casi siempre se refiere a corazón izquierdo. Es proporcional a la *resistencia vascular sistémica* (RVS), que a su vez depende de la viscosidad de la sangre, y el diámetro de las arteriolas y los esfínteres pre-capilares. La RVS es una fuerza que se opone a la eyección de la sangre desde el ventrículo, siendo el principal elemento que determina la presión arterial diastólica. La poscarga y la RVS son indirectamente proporcionales al gasto cardiaco. La RVS se relaciona también con la presión arterial. Así, según la ley de Ohms, podemos definir que el gasto cardiaco es el cociente entre la presión arterial y la RVS (Guyton, 2007).

Hay factores intrínsecos y extrínsecos que se encargan de adaptar el volumen sistólico a las necesidades energéticas de los tejidos.

**1. Mecanismos Intrínsecos.** Depende de la Ley de Frank- Starling. Otto Frank describió en la década de 1910, la relación entre la longitud del músculo esquelético y su fuerza de contracción. Basándose en sus resultados, Ernest Starling enunció la *ley del corazón*, que afirma, que la energía de contracción del ventrículo depende de la longitud inicial de las fibras musculares que forman sus paredes (Starling, 1918). Es decir, que un retorno venoso elevado incrementa el volumen telediastólico (precarga) y por tanto, el volumen sistólico. De este modo, el gasto cardiaco se ajusta automáticamente para adaptarse al retorno venoso, permitiendo que los gastos cardiacos de ambos ventrículos sean idénticos (Pocock & Richards, 2005).

**2. Mecanismos extrínsecos.** Los cambios del inotropismo cardiaco son controlados por el sistema nervioso autónomo. Especialmente por el simpático cuyos receptores son los mayoritarios en las fibras musculares, en especial los  $\beta_1$ . La estimulación de estos receptores por la noradrenalina y la adrenalina determina un incremento de la fuerza contráctil del corazón, que se traduce en una elevación del gasto cardiaco. Los niveles de potasio y calcio séricos, por ser estos iones que intervienen en la contracción muscular del miocardio, son factores que también influirán en el inotropismo y en los valores del volumen sistólico. (Pocock & Richards, 2005; Guyton, 2007).

## **5.1 MEDICIÓN INVASIVA DEL GASTO CARDIACO**

La medición del gasto cardiaco de manera invasiva requiere la introducción de catéteres especiales en el interior de arterias y venas centrales. Los métodos tradicionales empleados en este sentido se han basado en el principio de Fick.

### **5.1.1 PRINCIPIO DE FICK**

El fisiólogo alemán Adolf Fick (1870) consideró que la diferencia de contenido de oxígeno entre la sangre arterial ( $CaO_2$ ) y la sangre venosa ( $CvO_2$ ) central era directamente proporcional al consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) e inversamente proporcional al gasto cardíaco (Q).

$$CaO_2 - CvO_2 = \frac{VO_2}{GC}$$

$$Gasto\ Cardíaco\ (L/min) = \frac{Consumo\ de\ O_2\ (ml/min)}{\Delta a - v O_2\ (ml/L)}$$

El *consumo de oxígeno* ( $VO_2$ ) es un valor relativamente complejo de medir. En humana se pueden emplear tablas que indican su valor en función de la edad, el sexo y la superficie corporal, en reposo. Así mismo, se puede cuantificar a partir de la medición del intercambio de gases usando el módulo M-CAiOVX-S5 (Datex-Ohmeda™). Este módulo determina la diferencia entre el valor inspirado y espirado de oxígeno en un circuito circular cerrado con absorbente de  $CO_2$ . El  $VO_2$  es un valor que se reduce con los agentes anestésicos (Svensson *et al.*, 1990; Fernández Daza *et al.*, 2000).

El *contenido de oxígeno de sangre venosa mixta* ( $CvO_2$ ) se obtiene de muestras de sangre de la arteria pulmonar o aurícula derecha. El valor normal de  $SvO_2$  es de 70-75%. Puede medirse directamente o lo que es más frecuente, calcularlo en base a la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada ( $SvO_2$ ) y la cantidad de hemoglobina. Para medir  $SvO_2$  directamente se emplean catéteres introducidos en la arteria pulmonar (CAP) que cuentan con líneas de fibra óptica y que calculan por oximetría de reflectancia el valor de  $SvO_2$  (Olsen *et al.*, 1994).  $CvO_2$  se calcula de la siguiente manera:

$$CvO_2 = (Hb \times SvO_2 \times 1.34) + (PvO_2 \times 0.0031)$$

El *contenido arterial de oxígeno* ( $CaO_2$ ) se calcula del mismo modo que  $CvO_2$  pero a partir de una muestra de sangre arterial. Mediante gasometría se obtienen la  $SaO_2$  y la  $PaO_2$  y se aplica la fórmula que aparece abajo. Así mismo es posible medir la  $SaO_2$  mediante un sensor transcutáneo.

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (PaO_2 \times 0.0031)$$

El principio de Fick es aplicable a cualquier órgano. Aun siendo la “prueba oro” para la determinación del gasto cardiaco cuenta con ciertas limitaciones (Guyton, 1959):

- Arrastra los errores de las mediciones anteriores y de la obtención inapropiada de las muestras.
- Al ser puntual, se pueden producir alteraciones en el gasto cardiaco durante el tiempo de obtención de las muestras, que suele ser de 2-3 minutos.
- Se ve influenciado por los cambios de las condiciones respiratorias.

### **5.1. 2. MÉTODOS DE MEDICIÓN POR DILUCIÓN**

Se fundamentan en que el flujo de un sistema puede medirse con la inyección de un indicador cuantificable evaluado en diferentes puntos de dicho sistema. De tal manera, que la cantidad de indicador administrada en un tiempo concreto dividido por la diferencia de concentración en los puntos de medición, es proporcional al flujo. La concentración que alcanza un determinado marcador en el sistema circulatorio es directamente proporcional a la cantidad de marcador inyectado, e inversamente proporcional al flujo sanguíneo (Stanley & Reves, 1998). Por lo tanto, este razonamiento es una variación del principio de Fick, que empleaba al oxígeno como indicador del gasto cardiaco. La expresión matemática que relaciona el gasto cardiaco, la cantidad de indicador, y las modificaciones del mismo en función del tiempo, fue

desarrolla por Stewart (1897) y Hamilton (1932), los dos investigadores que dan nombre a la siguiente ecuación.

$$GC = \frac{I \times 60}{Cm \times k \times t}$$

$\underline{GC}$  = gasto cardíaco (l/min.)

$\underline{I}$  = cantidad de colorante inyectado (mg)

$\underline{Cm}$  = concentración media del indicador (mg/l)

$\underline{t}$  = duración total de la curva (seg.)

$\underline{K}$  = factor de calibración (mg/ml/mm de deflexión)

Gracias al empleo de un catéter central (CAP), la medición por dilución es un método rápido para medir el gasto cardíaco, aunque requiere extracciones periódicas de sangre para su determinación. La dilución del indicador ha sido empleada para el diagnóstico de shunt intracardiacos, tanto izquierda-derecha, como derecha-izquierda (Stanley & Reves, 1998). Inicialmente el verde de indocianina fue el indicador empleado. Los indicadores químicos tienen el inconveniente que al necesitarse inyecciones repetidas para obtener los valores de la onda, pueden acumularse en el organismo con el tiempo. Este problema fue solucionado con la introducción por parte de Fegler (1954) de los indicadores térmicos (suero salino o dextrosa a temperatura ambiente o muy fría), que son no tóxicos, no recirculantes y sin capacidad de acumulación (Stanley & Reves, 1998).

### **5.1.3 TERMODILUCIÓN**

Para comprender mejor este tipo de monitorización del gasto cardíaco es necesario describir los *catéteres de arteria pulmonar (CAP)* o de *Swan-Ganz*.

El CAP fue descrito por primera vez por Swan *et al.*, (1970), para la monitorización hemodinámica de pacientes con infarto agudo de miocardio. Desde su creación ha sufrido diversas modificaciones para ampliar sus cualidades. En la actualidad este catéter puede proporcionar datos de la funcionalidad cardíaca (gasto cardíaco, precarga, poscarga) y de la oxigenación tisular (aporte y consumo de



oxígeno). El CAP presenta las siguientes características más destacables (Borrallo & Martínez, 2004):

- a) Es radioopaco, flexible, de PVC y presenta diferentes longitudes.
- b) Tiene tres luces: proximal, distal, y de balón. Pueden aparecer 1-2 luces más.
- c) En el extremo distal cuenta con un balón de 1,5 cc de aire y una longitud máxima de llenado de 12 mm.
- d) Posee una conexión para el termistor, que se ubica distal a la salida del punto de inyección.
- e) Cuenta con una resistencia eléctrica que genera pulsos calóricos de baja intensidad. Ésta permite calcular el gasto cardíaco continuo por termodilución. Solo la poseen los catéteres CCO.
- f) Puede llevar un sensor de fibra óptica para medir la SvO<sub>2</sub>.

El catéter de Swan-Ganz se introduce por la yugular derecha en dirección al corazón. Mediante un traductor de presión conectado a la luz distal se van observando las presiones de las zonas por las que avanza el catéter. Éstas serán la presión venosa central, las presiones de la aurícula y el ventrículo derecho y la de la arteria pulmonar (Borrallo & Martínez, 2004). El balón es llenado para facilitar el desplazamiento del catéter por las cavidades cardiacas. Para evitar la influencia de la respiración en la determinación de las presiones, el extremo distal del catéter debe localizarse en la zona 3 de West pulmonar, en la que las presiones arterial y venosa son superiores a la presión alveolar (Paoletta *et al.*, 1988). El llenado del balón ocluye el flujo de sangre a través de la arteria pulmonar y da la *presión de enclavamiento* (POAP) que se relaciona con la precarga de corazón izquierdo.

El empleo de la termodilución para medir el gasto cardíaco fue iniciado por Ganz *et al.*, en 1971. Se fundamenta en que al introducir un líquido A (suero) a una temperatura conocida en otro líquido B (sangre) del que se conoce su temperatura pero no su volumen, la temperatura resultante de la mezcla de A+B es proporcional al volumen de B (Borrallo & Martínez, 2004). Es por lo tanto un concepto que deriva de la primera ley de la termodinámica que trata de la conservación del calor (Moise *et al.*,

2002). De este concepto se deriva la fórmula de Stewart-Hamilton que permite calcular el gasto cardiaco por termodilución.

$$GC = \frac{V(T_s - T_I)K_1K_2}{\int_0^{\infty} \Delta T_s(t) dt}$$

V. Volumen inyectado

T<sub>s</sub>. Temperatura de la sangre

T<sub>I</sub>. Temperatura del inyectado.

K<sub>1</sub>. Constante de computación. Según la densidad de sangre y suero.

K<sub>2</sub>. Constante. Según catéter, volumen y temperatura del inyectado.

$\int_0^{\infty} \Delta T_s(t) dt$ . Integral del cambio de temperatura a lo largo del tiempo (Miller *et al*, 1998).

El extremo distal del CAP es situado en las ramas principales de la arteria pulmonar. A través del orificio proximal situado a una distancia conocida del distal (30 cm) se inyecta un volumen conocido (5-10 cc) de suero salino frío o a temperatura ambiente. Este volumen se mezcla con la sangre del ventrículo derecho y produce un descenso de temperatura de la sangre eyectada hacia la arteria pulmonar. En este punto se localiza el termistor, que detecta la variación de temperatura y transmite esa información al monitor de termodilución. Éste diseña una gráfica de variación de la temperatura con respecto al tiempo. El cambio de temperatura es proporcional al flujo de sangre que sale por el corazón. A mayor gasto cardiaco más rápidamente se produce la variación de la temperatura. La computadora integra el área bajo la gráfica mediante la ecuación de Stewart-Hamilton, obteniendo el gasto cardiaco. (Borralló & Martínez, 2004). El gasto cardiaco es inversamente proporcional al área bajo la curva. Cuanto mayor es el gasto cardiaco, más rápidamente se diluye el bolo frío, y menor es la variación de temperatura que muestra la curva de termodilución (Roewer & Thiel, 2003). En ausencia de shunt intracardiaco se considera que el flujo de sangre en la arteria pulmonar es proporcional al gasto cardiaco (Runciman *et al.*, 1981).

Para el cálculo definitivo es recomendable realizar la medida de tres determinaciones consecutivas, pues se duplica la confianza del valor obtenido (Runciman *et al.*, 1981). Aunque la termodilución con un CAP es la técnica de referencia para determinar el gasto cardiaco, es una práctica que puede alterarse por diferentes factores:

1. Velocidad de inyección del bolo. Debe ser constante y en poco tiempo, dado que si se hace lento la mezcla de la solución salina fría y la sangre es progresiva, lo que determina una curva en el monitor aplanada y una subestimación del gasto cardiaco. La forma de la curva de termodilución dada por el monitor permite evaluar estas situaciones (Kadota, 1985). Sin embargo, tampoco debe ser una administración inmediata pues se observan bradicardias severas y arritmias tras la inyección rápida de indicadores fríos, debido a una estimulación vagal (Nishikawa & Dohi, 1982; Potter *et al.*, 1985). La influencia de la velocidad es más marcada (30-80% de subestimación) cuando se emplean bolos a temperatura ambiente (Borrallo & Martínez, 2004). Lo ideal es hacer la inyección en menos de 4 segundos (Marino, 1993).

2. Temperatura del bolo. En pacientes con un gasto cardiaco normal se ha demostrado que no existen diferencias significativas entre el empleo de bolos a temperatura ambiente o bolos fríos de 5°C (Shellock *et al.*, 1983; Nelson & Anderson, 1985; Pearl *et al.*, 1986). El bolo frío posee un elevado ratio señal/ruido con lo que disminuye la variabilidad de las mediciones. Pero tiene como inconveniente que ejerce un efecto cronotrope negativo (Fang *et al.*, 1996). En pacientes con un gasto cardiaco elevado o disminuido hay más controversia. Se ha comprobado como en perros con un gasto cardiaco disminuido la termodilución mediante bolos fríos supone una sobreestimación del valor real del gasto cardiaco (Tournadre *et al.*, 1997). Otros autores en cambio no observan diferencias entre emplear bolos fríos o a temperatura ambiente, en pacientes con un gasto cardiaco disminuido (Kiely *et al.*, 1998). En general se considera que en situaciones de inestabilidad hemodinámica es preferible no realizar la termodilución de la arteria pulmonar, pues puede dar mediciones erróneas (Nishikawa & Namiki, 1988). Para evitar la influencia de la velocidad y la temperatura del bolo existen sistemas de infusión que incorporan un sensor de temperatura, el cual transmite en tiempo real la temperatura del líquido inyectado al monitor (Borrallo & Martínez, 2004).

3. Volumen del bolo y tipo de fluido. Se considera que el volumen ideal es de 10 ml. aunque pueden emplearse 5 ml. en pacientes con riesgo de edema pulmonar (Elkayam *et al.*, 1983; Pearl *et al.*, 1986). No hay diferencias significativas en los resultados del gasto cardiaco entre el empleo de glucosa 5%, suero salino 0,9%, poligelina 3.5% o hidroxietilalmidón 6% (Hillis *et al.*, 1985).

4. Ciclo respiratorio. Las modificaciones de presión en el tórax que se producen en el ciclo respiratorio mecánico, alteran tanto la precarga como la postcarga del corazón derecho, con lo cual se modifica la curva de termodilución (Tajiri *et al.*, 1984; Jansen & Versprille, 1986). La mejor estrategia consiste en tomar 3-4 mediciones en la misma fase del ciclo respiratorio, y hacer una media de esos valores (Jansen *et al.*, 1990). Puesto que un ciclo respiratorio en un paciente con 15 rpm es de 4 segundos, y que la inyección debe ser inferior a los 4 segundos, la curva de termodilución se corresponde con el final de la espiración si se inyecta al inicio de la inspiración, siendo la espiración el momento de menor variación (Marino, 1993).

Además de estos factores hay circunstancias en las cuales el gasto cardiaco no puede ser medido de manera fiable con la termodilución. Estas situaciones son:

- i. INSUFICIENCIA TRICÚSPIDE. El reflujo de sangre desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha, implica una ralentización en la llegada del bolo frío hasta la arteria pulmonar. Eso se traduce en una curva de termodilución con un pico disminuido y una curva prolongada. Por consiguiente, en estas circunstancias el gasto cardiaco medido por la termodilución supone una fuente de error (Balik *et al.*, 2002). Se ha evaluado que estos errores dependen del flujo sanguíneo. Si éste está aumentado se produce una subestimación, mientras que con un flujo lento se produce una sobreestimación (Heerdt *et al.*, 2001). Se ha considerado que este reflujo en la tricúspide puede producirse igualmente en pacientes que padecen un daño pulmonar agudo o/y ARDS y que son ventilados mecánicamente y con PEEP (Artucio *et al.*, 1997).

- ii. SHUNT INTRACARDIACOS. En casos de shunt intracardiaco derecha-izquierda parte del bolo inyectado pasa directamente al corazón izquierdo sin estimular el termistor, con lo cual la curva de termodilución se ve reducida. Lo mismo ocurre con los shunt izquierda-derecha (Borrallo & Martínez, 2004). En estos casos es mejor usar técnicas no invasivas para monitorizar el gasto cardiaco (Saitoh *et al.*, 1989).

Se debe tener en cuenta la técnica de termodilución puede producir una sobrecarga de volumen por las inyecciones repetidas y que eleva el riesgo de infecciones iatrogénicas por la manipulación repetida del CAP (Borrallo & Martínez, 2004).

### **5.1.4 TERMODILUCIÓN CONTINUA**

Algunos de los inconvenientes de la técnica de termodilución intermitente fueron solventados por Yelderman *et al.*, (1992a) al introducir la termodilución pulsada por calor. En este caso se utiliza como indicador el cambio de temperatura de la sangre. Este sistema se basa en un CAP denominado catéter CCO (*Continuous Cardiac Output*), que cuenta con un filamento térmico de 10 cm. localizado inmediatamente distal al orificio de inyección, y que queda situado en el ventrículo derecho. El filamento emite cada 30-60 segundos descargas de 44°C que calientan la sangre del ventrículo derecho. Este cambio de temperatura es detectado por el termistor. La computadora determina el gasto cardiaco mediante una fórmula de Stewart-Hamilton modificada, correlacionando el calor administrado y los cambios de temperatura (Yelderman *et al.*, 1992b; Dollar *et al.*, 1992). Los valores individuales se miden cada 30-60 segundos y el sistema calcula la media de 3 mediciones, siendo este valor resultante el que aparece en pantalla (Roewer & Thiel, 2003; Borrallo & Martínez, 2004).

Se ha demostrado que el catéter CCO es seguro, pues no produce alteraciones térmicas ni en sangre ni en vasos. En cualquier caso el catéter posee un sistema de seguridad que ajusta el tiempo de activación del filamento y la temperatura a las condiciones del paciente (Yelderman *et al.*, 1992b; Lichtenthal & Gordan, 1996). Sin embargo, el riesgo de daño aumenta si el filamento no se localiza en el ventrículo

derecho. Para ello los CCO cuentan con sistemas de verificación de la posición. Si el catéter CCO no está bien colocado el gasto cardiaco debe medirse mediante bolos (Borrallo & Martínez, 2004).

El CCO muestra una gran correlación con la termodilución intermitente (Boldt *et al.*, 1994; Ditmyer *et al.*, 1995; Rödig *et al.*, 1998), con la determinación de Fick (Thrush *et al.*, 1995; Jacquet *et al.*, 1996) y con la determinación por el verde de indociana (Haller *et al.*, 1995). El CCO es considerado una buena técnica de medición, ya que aporta los valores de manera más rápida que los métodos clásicos, y eso asegura la detección precoz de los cambios hemodinámicos (Gillman, 1992; O'Dwyer *et al.*, 1994; Cariou *et al.*, 1998). Sin embargo, al igual que la termodilución intermitente infravalora el gasto cardiaco en casos de shunt intracardiaco e insuficiencia tricúspide (Roewer & Thiel, 2003).

## **5.2 MEDICIÓN MÍNIMAMENTE INVASIVA DEL GASTO CARDIACO**

El catéter de arteria pulmonar (CAP) es un elemento diagnóstico importante que permite el conocimiento del gasto cardiaco, la saturación venosa central de oxígeno, la fracción de eyección y las presiones, pulmonar, venosa central y de enclavamiento. Sin embargo, su empleo no está exento de riesgos. Arritmias (Sprung *et al.*, 1981; Gwak *et al.*, 2007), bloqueos cardiacos (Morris *et al.*, 1987; Weissman & Altus, 1989) anudamientos (Colbert *et al.*, 1997; Bossert *et al.*, 2006), infartos pulmonares (Smart & Husserl, 1990) trombosis (Lange *et al.*, 1983), infecciones (Mermel & Maki, 1994) o perforaciones de la arteria pulmonar (Bossert *et al.*, 2006), son complicaciones asociadas al empleo del Swan-Ganz. Connors *et al.*, (1996) observaron que el empleo del CAP incrementaba el riesgo de mortalidad en pacientes críticos. Por todas estas circunstancias se han desarrollado nuevos monitores que permiten la medición del gasto cardiaco de una manera menos invasiva.

### **5.2.1 GASTO CARDIACO POR DOPPLER**

Los ultrasonidos son capaces de atravesar los diferentes tejidos corporales, incluyendo los vasos y la sangre. Cuando un haz de ultrasonidos se dirige en el mismo sentido que el flujo sanguíneo de la aorta, parte del haz es reflejado por las células sanguíneas. El cambio de frecuencia de las ondas reflejadas es directamente proporcional al flujo sanguíneo de la aorta (Mathews & Singh, 2008). En base a estos fundamentos se deduce la siguiente expresión que permite calcular el gasto cardiaco.

$$GC = FC \times VS = FC \times ATA \times DS \times 1/0,7$$

*FC*. Frecuencia cardiaca. *VS*. Volumen sistólico. *ATA*. Área transversal de la aorta *DS*. Distancia sistólica

La distancia sistólica (DS) es la multiplicación de la velocidad sanguínea medida (Vm) por el tiempo de eyección (Tey). Hay diferentes modos de determinar el gasto cardiaco mediante el fenómeno doppler.

#### **5.2.1.1 Doppler supraesternal. Ecocardiografía transcutánea**

Con una sonda continua o pulsada se determina la velocidad del flujo sanguíneo en la válvula aórtica. (Huntsman *et al.*, 1983). Permite la valoración intermitente y no invasiva del GC en la mayoría de las circunstancias. Comparado con la termodilución no da valores muy fiables de gasto cardiaco pero permite conocer a grosso modo el índice cardiaco de manera aguda (Lefrant *et al.*, 2000). Así mismo, cuenta con cierta correlación con el método de Fick y con el NICO<sub>2</sub> (Espersen *et al.*, 1995).

#### **5.2.1.2 Doppler transesofágico**

Es el tipo de medición del gasto cardiaco mediante doppler que más se emplea en los pacientes críticos (Singer *et al.*, 1989). Se basa en la determinación de la velocidad de la sangre en la aorta descendente y su sección cuando la válvula aórtica se cierra. Para ello se emplea una sonda doppler en modo M colocada en el interior del esófago (Matweus & Singh, 2008). El doppler da una consecución de ondas según la relación velocidad/tiempo a partir de las cuales se pueden obtener los siguientes parámetros (Borrillo & Martínez, 2004):

- a) *Aceleración pico (AP)*. Es la aceleración del flujo sanguíneo en los primeros milisegundos de la sístole. Permite estimar la contractibilidad.
- b) *Velocidad pico (VP)*. Máxima velocidad del flujo durante la diástole. También es un parámetro de contractibilidad. A mayor edad menor será la VP. (Singer *et al.*, 1991).
- c) *Tiempo de eyección del ventrículo izquierdo*. Tras ponderarse con la FC nos informa de la precarga. Cuanto mayor sea menor es la precarga. (Madan *et al.*, 1999).
- d) *Resistencias vasculares sistémicas*. El monitor la calcula a partir del GC calculado y el valor de PAM que se le introduce.
- e) *Gasto e Índice cardiaco*

Esta técnica muestra correlación con la termodilución (Ryan *et al.*, 1992; Royse *et al.*, 1999; Parra *et al.*, 2008). Sin embargo, su principal inconveniente es que necesariamente el haz de ultrasonidos debe estar orientado en la dirección del flujo sanguíneo. Cualquier cambio en el ángulo de incidencia ( $\theta$ ) modificará el valor del flujo obtenido según la ecuación doppler. Es por esto un método de medición que se ve influenciado por la pericia del técnico (Borrallo & Martínez, 2004).

### **5.2.2 ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA (TOE)**

Es un reciente sistema de monitorización intraoperatoria del gasto cardiaco. Además informa de la precarga, la anatomía cardiaca, posibles isquemias o infartos miocárdicos y la función del corazón izquierdo (Matweus & Singh, 2008). La medición puede realizarse en la arteria pulmonar, la válvula mitral o la válvula aórtica. Es esta última la que da los valores más exactos de gasto cardiaco, siempre y cuando la válvula mitral sea funcional (Ryan *et al.*, 1992) y no exista estenosis aórtica (Poelaert *et al.*, 1999).

El TOE muestra una mayor correlación y utilidad en los cuidados intensivos que la técnica doppler transcutánea (Hüttemann, 2006). Su uso viene regido por las normas que en 1996 fueron establecidas por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y la Sociedad de Anestesiología Cardiovascular (SCA) (Thys *et al.*, 1996). La sonda es



mayor que la empleada por el doppler con lo que solo es tolerada por pacientes anestesiados. La posición de la sonda permite observar un corte transversal de planos transgástricos, unión gastrointestinal y esofágica (Alvarez de Rementería & Cassinello, 2004).

Muestra una excelente correlación con la termodilución (Perrino *et al.*, 1998), y es una técnica bastante segura con una escasa morbilidad (0,2%) y mortalidad (0.01%) (Kallmeyer *et al.*, 2001). Es una técnica de monitorización muy completa y de gran utilidad para los anestesiistas, pero tiene un elevado coste (Alvarez de Rementería & Cassinello, 2004).

### **5.2.3 BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA**

La medición del gasto cardiaco mediante la onda de impedancia fue introducida por Kubicek *et al.*, en 1966. Estos investigadores valoraron el gasto cardiaco en condiciones de atmósfera cero, gracias a la aplicación de la bio-impedancia eléctrica torácica. La bioimpedancia eléctrica o pletismografía por impedancia se basa en la medición de los cambios de impedancia torácica que tienen lugar durante la sístole y la diástole tras la aplicación de una corriente alterna externa (Jonas & Hett, 2004).

Cuenta con cuatro pares de electrodos colocados en la articulación esternoxifoidea (2 pares en lados opuestos) y el cuello (2 pares en posiciones opuestas). La distancia entre ambos pares de electrodos equivale a la longitud del tórax (L). Los sensores emiten una corriente eléctrica de alta frecuencia de 4 mA, siendo los sensores torácicos los que realizan las mediciones de impedancia. Los cambios en la impedancia asociados al flujo sanguíneo que tiene lugar durante el ciclo cardiaco, y el intervalo de tiempo entre esos cambios, aportan el volumen sistólico. Es representada como  $dZ/dt$  y su gráfica es similar a la curva de flujo aórtico (Mathews & Singh, 2008). Diferentes fórmulas han sido empleadas para realizar estos cálculos:

- Fórmula de Kubicek. (Kubicek *et al.*, 1966).
- Fórmula de Sramek. (Sramek *et al.*, 1983).
- Fórmula de Sramek-Bernstein. (Bernstein, 1986).
- Fórmula N. (Bernstein & Lemmens, 2005).

Además de calcular de manera continua el volumen sistólico y el gasto cardiaco es posible calcular el fluido intratorácico, el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo, la resistencia vascular sistémica, el ratio de tiempo sistólico y el índice de trabajo cardiaco izquierdo (Bernstein, 1986). Es una técnica de monitorización rápida, simple y que ha demostrado una buena correlación con la termodilución (Albert *et al.*, 2004). Sin embargo, factores como la colocación de los electrodos, los cambios de fluidos intratorácicos, las modificaciones en el valor hematocrito, o las interferencias eléctricas con equipos empleados en el paciente, influyen en los resultados obtenidos. Así mismo los diferentes algoritmos y formas de los electrodos empleados por los fabricantes también influyen en la variabilidad de resultados. (Jonas & Hett, 2004).

#### **5.2.4 LiDCO. GASTO CARDIACO MEDIANTE DILUCIÓN DE LITIO**

El LiDCO® (*Lithium Dilution Cardiac Output*) es un monitor basado en los mismos principios que la dilución con indicador para el cálculo del gasto cardiaco. En su caso, el indicador empleado es el cloruro de litio isotónico. Por lo tanto, para el cálculo del gasto cardiaco emplea la ecuación de Stewart-Hamilton modificada. Su determinación requiere la cateterización de una vía venosa central o periférica a través de la cual se inyecta un bolo de litio (0,002-0,004 mM/kg), y una arteria en la que se encuentra el electrodo detector. El gasto cardiaco se calcula a partir de la dosis de litio administrada y el área bajo la curva de la representación *[litio] / tiempo* (Linton *et al.*, 1993):

$$GC = (dosis\ litio \times 60) / [área \times (1-PVC)/min]$$

*PVC* (hemoglobina / 34) es el volumen celular aglomerado.

Esta corrección de la PVC debe incluirse dado que el litio difunde a través del plasma. (Band *et al.*, 1997). El hecho de que el litio no aparezca en el organismo le confiere un alto ratio señal/ruido y por lo tanto, permite que el electrodo se vea sensibilizado fácilmente con bajas dosis de cloruro de litio. De este modo se obtienen mediciones con dosis 300 veces inferiores a las que producen efectos farmacológicos (Jonas *et al.*, 2001; Rhodes & Sunderland, 2005). Se ha comprobado que el paso de litio por la circulación pulmonar no implica pérdidas de éste (Band *et al.*, 1997).

El monitor LiDCO® plus cuenta con un electrodo selector de iones de litio desechable. El sensor está conectado a la línea arterial mediante una llave de tres pasos. Cuando esta llave se abre, la sangre fluye hacia el sensor a 4 ml/min gracias a la acción de una bomba peristáltica. El movimiento de los iones litio a través de la membrana selectiva del sensor se explica gracias a la *ecuación de Nerst*.

$$\text{Potencial medido} = \text{Potencial}_0 + (2.3 RT/nF) \log aH^+$$

Donde  $2.3 RT/nF$  es el llamado factor Nerst. Este está constituido por la constante ( $R$ ) de la Ley de Gases, la constante de Faraday ( $F$ ), la temperatura en grados Kelvin ( $T$ ) y la carga del ion ( $n$ ).

Es necesario hacer una corrección en el monitor en base a la concentración de sodio plasmático, dado que en ausencia de litio el sensor realiza la calibración de línea de base cero a partir del sodio plasmático (Mathews & Singh, 2008). Es un monitor que guarda una excelente correlación con la termodilución pulmonar (Kurita *et al.*, 1999; Costa *et al.*, 2008) incluso en pacientes pediátricos (Linton *et al.*, 2000b). Además, ha demostrado ser un buen monitor del gasto cardiaco en especies animales como el gato (Beaulieu *et al.*, 2005), el caballo (Linton *et al.*, 2000a) o el perro (Mason *et al.*, 2002).

Sin embargo, su empleo no es posible en el caso de pacientes con tratamientos crónicos con litio o en shunt intracardiacos. Así mismo, el empleo de bloqueantes neuromusculares produce mediciones erróneas por parte del electrodo, debiendo hacer la medición con el LiDCO antes del empleo de estos agentes (Jonas & Hett, 2004).

El monitor LiDCO® plus además de por dilución de contraste, es capaz de medir el gasto cardiaco de manera continua gracias al algoritmo de la potencia de pulso (PulsoCO®) (Mathews & Singh, 2008). Las modificaciones en la presión dentro del circuito arterial que se producen por el flujo que abandona los ventrículos con cada latido, recibe el nombre de presión de pulso. La *presión de pulso (PP)* es la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), siendo un índice de la distensibilidad arterial. Desde un punto de vista fisiológico su valor depende de la complianza arterial y del volumen sistólico. A mayor volumen sistólico o menor elasticidad arterial, mayor será la presión de pulso (Guyton, 2007). La presión de pulso permite conocer el volumen sistólico teniendo en cuenta, la sangre que es eyectada mediante la contracción ventricular (*fase activa o sistólica*), y la sangre que de

manera refleja llega a la periferia cuando la válvula aórtica está cerrada (*fase diastólica*).

Lo primero que hace el monitor es transformar la presión de pulso en una curva de volumen / tiempo. Para ello emplea el algoritmo siguiente:

$$\Delta V / \Delta pp = \text{calibración} \times 250 \times e^{-k \cdot pp}$$

$\underline{V}$  = volumen.  $\underline{pp}$  = presión de pulso.  $\underline{K}$  = constante de la curva.  $\underline{250}$  es el valor de saturación en mililitros-

Posteriormente determina la duración del latido cardiaco y un valor de volumen sistólico proporcional al real denominado *volumen sistólico nominal*, mediante autocorrelación. La autocorrelación establece una relación lineal entre la potencia de pulso y el volumen sistólico. Para asumir esa linealidad hay que considerar que la variación en la presión de pulso es igual al volumen sistólico menos la sangre que llega a la periferia durante la diástole. En este punto la presión de pulso es igual a la variación en el volumen. Es por esto que para el análisis se analiza la totalidad de la onda de pulso, tanto su fase sistólica como diastólica. Por último, mediante la calibración del monitor gracias a la dilución con el litio se obtiene la constante de calibración (K), que es específica para cada paciente. Este factor transforma el volumen sistólico nominal en el volumen sistólico real (Rhodes & Sunderland, 2005).

Como el LiDCO® analiza toda la onda de pulso es un monitor fiable en situaciones de amortiguación arterial o cuando existen importantes cambios en la morfología de la onda de pulso, como ocurre con la vasoconstricción y la vasodilatación (Pittman *et al.*, 2002). Sin embargo, recientemente se ha establecido que el PulseCO® en condiciones de vasodilatación ejerce una subestimación del gasto cardiaco (Yamashita *et al.*, 2007). Cooper & Muir, (2007) consideraron que en situaciones de inestabilidad hemodinámica, para aumentar la fiabilidad de las mediciones, se requerían varias recalibraciones con litio. El PulseCO® no necesita una forma de onda perfecta, por lo que siempre que se calibre para la forma de la onda arterial, puede colocarse el sensor en cualquier tipo de arteria (Jonas & Hett, 2004).

El PulseCO® es un método poco invasivo, fiable y preciso para medir el gasto cardiaco continuo, el volumen sistólico y la resistencia sistémica, siendo sus resultados comparables a la termodilución (Hamilton *et al.*, 2002; Tsutsui *et al.*, 2004).

### 5.2.5 NICO<sub>2</sub>. GASTO CARDIACO MEDIANTE REINHALACIÓN PARCIAL DE CO<sub>2</sub>

El NICO<sub>2</sub>® (*Non-Invasive Cardiac Output*, Respinonics®) es un monitor que basándose en el principio de Fick, mide el gasto cardiaco a partir de la reinhalación parcial del dióxido de carbono. El CO<sub>2</sub> con respecto al oxígeno tiene la ventaja de que su valor espirado es más preciso y fácil de medir, y que además, su valor arterial puede determinarse a partir del valor espirado de CO<sub>2</sub> (Jaffe, 1999).

$$VCO_2 = GC \times (CvCO_2 - CaCO_2)$$

$CvCO_2$  = Contenido venoso de CO<sub>2</sub>.  $CaCO_2$  = Contenido arterial de CO<sub>2</sub>.  $VCO_2$  = Producción metabólica de CO<sub>2</sub>.

Los métodos tradicionales para determinar la presión parcial venosa de CO<sub>2</sub> (PvCO<sub>2</sub>) han sido los métodos de Collier y Defares (Sackner, 1977). Sin embargo, el NICO<sub>2</sub> emplea un nuevo sistema basado en la relación entre un periodo sin reinhalación y otro con reinhalación de dióxido de carbono. Considerando que el gasto cardiaco no se altera entre el periodo normal (N) y el periodo de reinhalación (R) de dióxido de carbono (Berton & Cholley, 2002), aparecen las siguientes ecuaciones:

$$GC = \frac{VCO_{2N}}{CvCO_{2N} - CaCO_{2N}} = \frac{VCO_{2R}}{CvCO_{2R} - CaCO_{2R}}$$

$$GC = \frac{VCO_{2N} - VCO_{2R}}{CvCO_{2N} + CaCO_{2R} - CaCO_{2N} - CvCO_{2R}}$$

Al simplificar la ecuación superior, aparece la fórmula definitiva de determinación del gasto cardiaco:

$$GC = \Delta VCO_2 / \Delta CaCO_2$$

Siendo  $\Delta VCO_2$  ( $VCO_{2N} - VCO_{2R}$ ) la variación de la producción metabólica de dióxido de carbono entre el periodo normal y la fase de reinhalación, y  $\Delta CaCO_2$  ( $CvCO_{2R} - CaCO_{2N}$ ) la variación de la cantidad de dióxido de carbono entre el periodo de reinhalación y el periodo normal. Dado que  $\Delta CaCO_2$  puede expresarse como una relación entre la presión parcial de  $CO_2$  y la inclinación (S) de la curva de disociación del  $CO_2$ , se obtienen las siguientes expresiones:

$$S = (1.34 \times Hb + 18.34) / (1 + 0.193 \times PaCO_2)$$

$$\Delta CaCO_2 = S \times \Delta EtCO_2$$

$$\boxed{GC = \Delta VCO_2 / S \times \Delta EtCO_2}$$

El valor que se obtendría de este modo tan solo sería el destinado al intercambio gaseoso, es decir, al flujo sanguíneo de los capilares pulmonares ( $GC_{PCBF}$ ). El resto del gasto cardiaco que aparecería en las zonas de shunt pulmonar es calculado mediante la pulsioximetría, la fracción inspirada de oxígeno y la fracción de shunt ( $Q_s / Q_t$ ). (Mathews & Singh, 2008)

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

Al dividir  $GC_{PCBF}$  por  $1 - Q_s / Q_t$ , se obtiene el valor más real de gasto cardiaco (Jaffe, 1999). En pacientes de UCI con importantes alteraciones hemodinámicas y zonas pulmonares mal profundidas y/o ventiladas, la fracción de shunt se incrementa, y por lo tanto también la inexactitud de  $GC_{PCBF}$ . (Mathews & Singh, 2008). Los sistemas no invasivos de detección de shunt que emplea el  $NICO_2$  son adaptaciones de los iso-shunt de Nunn. (Nunn, 1993)

Para poder reinhalarse el dióxido de carbono es necesario incluir en la conexión del circuito anestésico con el tubo endotraqueal, una válvula y un bucle de reinhalación. Para la medición del gasto cardiaco se registran los 60 segundos anteriores a que la válvula de reinhalación se abra (basal), los 50 segundos que la válvula está abierta, y los 70 segundos posteriores a su cierre. Mientras la válvula está abierta se produce una elevación de la fracción alveolar y arterial de  $CO_2$ , y cuando se cierra vuelven a los valores basales. (Haryadi *et al.*, 2000).

Diversos estudios han comprobado la correlación entre termodilución y NICO<sub>2</sub> (Haryadi *et al.*, 2000; Jover *et al.*, 2005; Ng *et al.*, 2007). Sin embargo, para ciertos autores es un monitor que no es fiable en circunstancias de inestabilidad vascular (Bajorat *et al.*, 2006). Se ha comprobado como en niños con menos de 0,6 m<sup>2</sup> de superficie corporal o menos de 300 ml de volumen tidal, el NICO<sub>2</sub> no es válido (Levy *et al.*, 2004). En un estudio reciente en perros, en el que se compararon la bioimpedancia torácica, el NICO<sub>2</sub> y el LIDCO con la termodilución, se observó que el NICO<sub>2</sub> guardaba buena correlación con la termodilución (Yamashita *et al.*, 2007).

### **5.3 PiCCO**

El PiCCO® es un monitor mínimamente invasivo de medición continua del gasto cardiaco cuyas siglas significan *Pulse Contour Cardiac Output* (PiCCO). No sólo se basa en el análisis del contorno de la onda de pulso, sino que cuenta también con la termodilución transpulmonar para la determinación conjunta del gasto cardiaco. Su empleo requiere una vena central (yugular) y una arteria central (femoral, axilar) o periférica (radial). Es en la arteria donde se introduce un catéter especial con un termistor en el extremo. Éste registra las variaciones de temperatura producidas por los bolos fríos que se inyectan en la vena yugular (Jonas & Hett, 2004).

Es un monitor que se fundamenta en el modelo de Wesseling (Matweus & Singh, 2008). A finales de la década de 1970 y primeros años de los 80, Wesseling *et al.*, (1976) gracias a un modelo lineal del árbol arterial, desarrollaron un sistema de medición según el análisis de la onda de pulso. Este modelo permite calcular el volumen sistólico (VS) a partir de la relación que existe entre el área de la porción sistólica de la onda de pulso (PSA) y la impedancia de la aorta (Za).

$$VS = PSA / Za$$

$$PSA = \int_{ejection} \{P_{AO}(t) - P_{ED}\} dt$$

Donde  $P_{AO}$  es la presión aórtica a un tiempo  $t$ , y  $P_{ED}$  es la presión telediástolica. PSA se puede medir directamente, pero para Za es más complicado. Por ello Wesseling *et al.* desarrollaron el siguiente cálculo del VS.

$$VS = K (163 + FC - 0,48PAM) \int_{ejection} \{P_{AO}(t) - P_{ED}\} dt$$

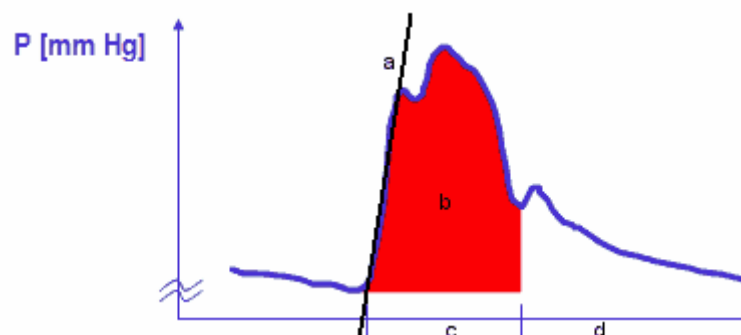
$K$  = Constante de calibración del propio paciente.

La impedancia de la aorta ( $Z_a$ ) es proporcional a la complianza y al diámetro aórtico, factores ambos dependientes de la edad y de las presiones arteriales (Laxminarayan *et al.*, 1979; Langewouters *et al.*, 1984; Bhattacharyya & Das, 1999). Ello obligó a Wesseling *et al.*, (1984) a corregir la expresión anterior del siguiente modo.

$$VS = PSA / Z_{a_{ini}} 1,320 + FC \times 10 - edad (0,28 PAM-16)/2000$$

$$Z_{a_{ini}} = 90 + edad / 1000$$

Por lo tanto el modelo Wesseling calcula  $Z_a$  a partir de tres elementos: FC, PAM y la edad del paciente. El PiCCO se basa en este modelo con la diferencia que no considera los cambios asociados a la edad en las presiones que tienen lugar en la sección aórtica (Matweus & Singh, 2008). Según la determinación del gasto cardiaco del PiCCO, el volumen sistólico de corazón izquierdo sería igual al área sistólica bajo la curva (PSA) dividida por la impedancia aórtica ( $Z_a$ ). Para ajustar la impedancia aórtica, que difiere de paciente a paciente, es necesario hacer una calibración transpulmonar previa ( $K$ ). El VS resultante es multiplicado por la frecuencia cardiaca (FC) obteniéndose el gasto cardiaco continuo. (Gödje *et al.*, 2001).



- a. Tiempo de incremento de presión.
- b. Área sistólica bajo la curva
- c. Fase sistólica.
- d. Fase diastólica



El efecto *Windkessel* es el producido por la función de amortiguamiento de las grandes arterias, las cuales transforman el flujo pulsátil en un flujo continuo. Durante la sístole, la contracción ventricular determina la eyección de sangre hacia la aorta. Las grandes arterias amortiguan las oscilaciones de presión que tienen lugar con cada latido (presión de pulso), al retener cerca del 60% del flujo de eyección durante la sístole. Posteriormente liberan ese flujo al torrente sanguíneo durante la diástole (Grignola *et al.*, 2003). Esa restitución desde la aorta durante la diástole depende de la complianza aórtica, de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial (Gödje *et al.*, 2001). Por el efecto *windkessel* el PiCCO calcula las resistencias vasculares durante la fase diástolica mediante la siguiente ecuación (Jonas & Hett, 2004).

$$RVS = [PAM - PVC / GC] \times 80$$

Esto es así en las versiones PiCCO plus y PiCCO<sub>2</sub>, que son capaces de analizar además del área bajo la curva, la forma de la onda. Así incluyen tanto la pendiente de la onda desde el punto dicrótico ( $dP/dt \times dt$ ) como la complianza ( $C_A$ ). Ésta se calcula a partir del conocimiento de las resistencia sistémica ( $R$ ) y la constante de descenso de la pendiente ( $\tau$ ) que es medida a partir de la muesca dicrótica. Mediante estos cálculos se obtiene el algoritmo PiCCO definitivo, que integra todos los elementos (Gödje *et al.*, 2002).

$$Ca = \tau / R$$

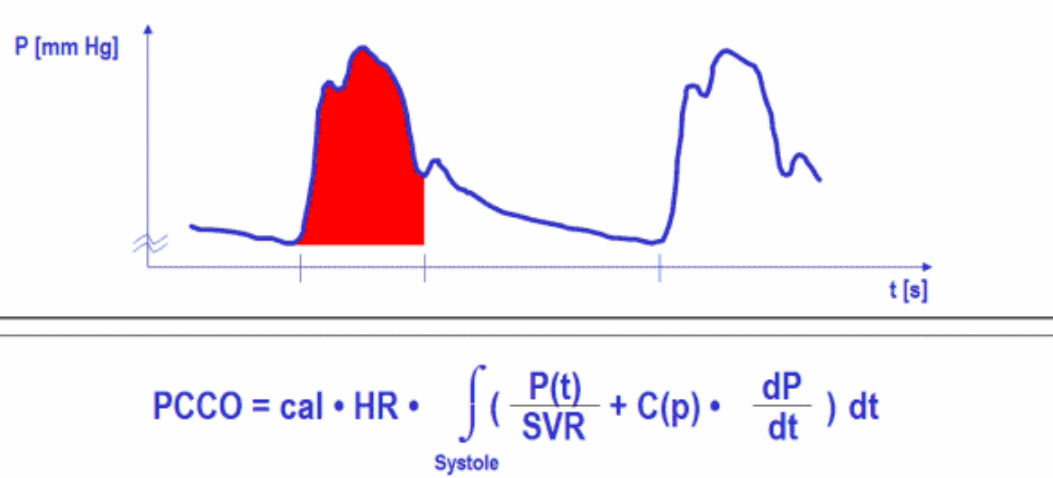
$$PiCCO = K \times FC \times \int_{ejection} \{P_{AO}(t) - P_{ED}\} dt (t) + C_A dP/dt \times dt$$

$K$  = Es determinada para cada paciente por la termodilución transpulmonar

$\int_{ejection} \{P_{AO}(t) - P_{ED}\} dt (t)$ . Área bajo la curva

$C_A$  = Complianza

$dP/dt \times dt$  = Forma de la curva de presión



Para poder iniciar la medición continua del gasto cardiaco con el PiCCO es necesario conocer el valor K, que es dependiente de cada individuo. Este valor se obtiene mediante una calibración por termodilución transpulmonar (Matweus & Singh, 2008). Un catéter es colocado en la yugular, y un catéter Pulsioath® en una arteria central, preferentemente femoral o axilar. Por la vena central se inyecta el indicador, que suelen ser bolos de dextrosa o suero fisiológico frío. Éstos se mezclan con la sangre del atrio y el ventrículo derecho induciendo un cambio en la temperatura sanguínea que es detectado en la arteria por el termistor. Esta modificación permite calcular el gasto cardiaco mediante la fórmula de Stewart-Hamilton modificada (von Spiegel *et al.*, 1996; Gust *et al.*, 1998). Se ha comprobado que los valores obtenidos mediante la termodilución transpulmonar se corresponden con los de la termodilución mediante CAP (Sakka *et al.*, 1999; Breukers & Jansen, 2004).

La *variación del volumen sistólico (VVS)* muestra la modificación que sufre el volumen sistólico latido a latido. Se calcula cómo:

$$VVS = (VS_{max} - VS_{min}) / VS_{medio}$$

VS<sub>max</sub>: Valor medio de los 4 volúmenes latido máximos en los últimos 30 segundos.

VS<sub>min</sub>: Valor medio de los 4 volúmenes latido mínimos en los últimos 30 segundos.

VS<sub>medio</sub>: Volumen medio de los volúmenes latido en los últimos 30 segundos.

La *variación de la presión de pulso (VPP)* muestra la modificación que sufre la presión de pulso latido a latido y es directamente proporcional al VS y a SVV. Se determina con los mismos criterios que para el SVV.

$$VPP = (PP_{max} - Pp_{min}) / PP_{media}$$

Tanto VVS como VPP son indicadores de la influencia que las modificaciones de la ventilación mecánica ejercen sobre la precarga. VVS y VPP indican como responde el corazón a un incremento en el aporte de volumen, en pacientes ventilados mecánicamente. Son parámetros útiles para evaluar la respuesta a la fluidoterapia, de tal manera que cuando se produce una elevación de ambos parámetros sin modificaciones en los parámetros ventilatorios, esto es debido a una disminución de la precarga y de la volemia (Hofer *et al.*, 2005; Bliacheriene *et al.*, 2007; Renner *et al.*, 2008). Esta correlación disminuye si la postcarga se ve aumentada enormemente (Kubitz *et al.*, 2007).

La *Contractibilidad del ventrículo izquierdo (dPmx)* es estimada a partir de la rampa máxima de la curva de presión del ventrículo izquierdo, que tiene lugar durante la fase de eyección ventricular.

Con la termodilución transpulmonar es posible medir los diversos volúmenes atravesados por un indicador a partir del tiempo de tránsito medio y de las curvas de eliminación. (Jonas & Hett, 2004). El algoritmo con el que trabaja el PiCCO permite calcular los volúmenes a partir solamente de la dilución arterial térmica, sin necesidad de una dilución doble (térmica y con colorante) como se hacía anteriormente. (Neumann, 1999; Jonas & Hett, 2004). Tradicionalmente se ha considerado a la presión venosa central (PVC) y la presión de enclavamiento (POAP) reflejos de la precarga. En la actualidad se sabe que en casos de ventilación mecánica no existe tal relación (Kumar *et al.*, 2004), y que otros parámetros como el volumen telediastólico (GEDV) y el volumen de sangre intratorácica (ITBV) son valores más fiables de la precarga global. (Preisman *et al.*, 1997; Sakka *et al.*, 2000). Esto es debido a que PVC y POAP se ven influenciadas no solo por la volemia sino también por la presión intratorácica y la distensibilidad vascular y ventricular (Kumar *et al.*, 2004). Se ha demostrado que el valor indexado de GEDV (GEDI) guarda una elevada relación con el índice de volumen

sistólico (VSI), lo que demuestra su utilidad como indicador de la precarga y el gasto cardiaco (Michard *et al.*, 2003).

Para el cálculo de GEDV y ITBV, el PiCCO considera que tanto en condiciones normovolémicas como hipovolémicas existe una correlación lineal entre ambos (Nirmalan *et al.*, 2005). Esta relación es la que permite que el PiCCO obtenga los valores de volúmenes con solo la determinación térmica. Sakka *et al.*, (2007) determinaron que la relación lineal era exactamente:

$$ITBV = 1,25 \times GEDV + 28,4 \text{ (ml)}$$

Dado que GEDV es el sumatorio de la sangre almacenada en las cuatro cavidades cardiacas, éste podría definirse como:

$$GEDV = RAEDV + RVEDV + LAEDV + LVEDV$$

RAEDV= Volumen telediastólico del atrio derecho.

RVEDV = Volumen telediastólico del ventrículo derecho.

LAEDV = Volumen telediastólico del atrio izquierdo.

LVEDV = Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

El volumen sanguíneo intratorácico (ITBV) es la suma del GEDV y la sangre almacenada en los pulmones (PBV)

$$ITBV = GEDV + PBV$$

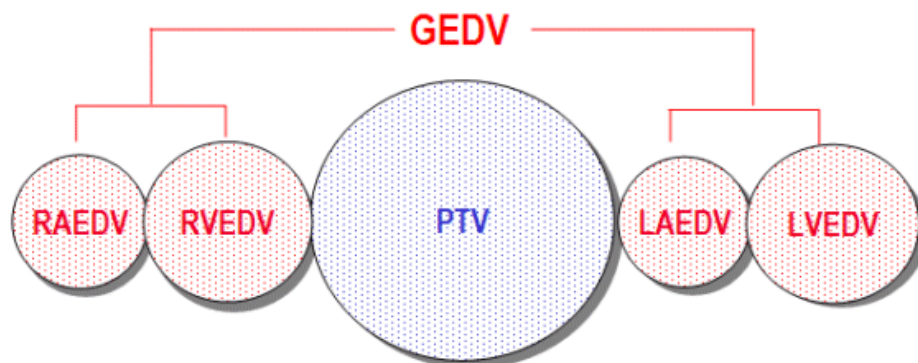


Fig 5.1. Volúmenes de las cuatro cavidades cardiacas más PTV

Estos parámetros son calculados por el PiCCO tras aplicar la ecuación de Stewart-Hamilton modificada a la onda de termodilución transpulmonar (Sakka *et al.*, 2000). Para ello el monitor realiza el logaritmo de la concentración de termodilución obtenida tras la aplicación del bolo frío en la vena central (Jonas & Hett, 2004). De este modo se obtienen las siguientes gráficas:

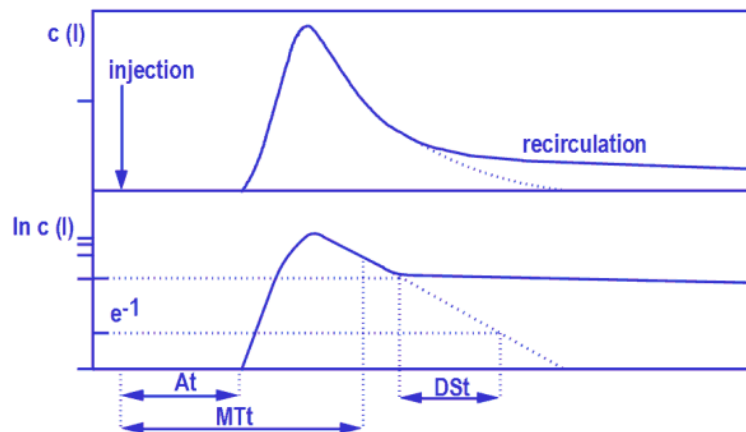


Fig.5.2 Curva de termodilución transpulmonar y su análisis (Pulsion®).

La gráfica superior muestra la modificación de temperatura debida al bolo frío mediante un eje invertido, mientras que la inferior resulta de aplicar el logaritmo a la curva de termodilución. De esta última gráfica se deducen tres factores:

1. At. Tiempo hasta la aparición de la variación de temperatura. Sin gran relevancia.
2. DSt. *Tiempo de descenso exponencial de la pendiente*. El tiempo de descenso exponencial de la pendiente se determina trazando la curva de termodilución en una escala logarítmica (ln) y el cambio de tiempo en una escala lineal (lin). Si se presenta la curva de termodilución como una gráfica lineal-logarítmica, la pendiente de descenso del indicador se asemeja a una función lineal. Se fijan dos puntos. El inicio se encuentra en torno al 85% de la respuesta de temperatura máxima y el punto final se fija en torno al 45% de la respuesta de temperatura máxima. La diferencia de tiempo entre esos dos puntos es *DSt*. *DSt* multiplicado por el GC da el volumen térmico pulmonar (PTV), que representa el mayor volumen único de la serie de “cámaras de mezclado” del sistema cardiovascular. El PTV está compuesto por el volumen sanguíneo pulmonar

(PBV) y el agua pulmonar extravascular (EVLW). (Stanka *et al.*, 2000; Tejada, 2005). La determinación de PTV se fundamenta en la consideración de que en la mezcla de un indicador en varios compartimentos con idéntico flujo, el descenso progresivo del indicador se produce en el compartimiento de mayor dimensión (Newman *et al.*, 1951).

$$PTV = GC \times DSt$$

3. MTt. Tiempo de tránsito medio. La concentración de los indicadores se distribuye a través del volumen del sistema cardiovascular en un tiempo determinado. Ese tiempo es el que tardan las partículas de cada indicador en desplazarse desde dónde se realiza la inyección hasta la zona de medición. Cada partícula tiene su propio tiempo medio de tránsito. El MTt es el valor medio de todos estos tiempos medios de tránsito. El MTt multiplicado por el gasto cardiaco da como resultado el volumen térmico intratorácico (ITTV), que será atravesado por el indicador tras ser inyectado. (Stanka *et al.*, 2000; Tejada, 2005).

$$ITTV = GC \times MTt$$

A partir de las expresiones anteriores el PiCCO obtienen los siguientes parámetros (Stanka *et al.*, 2000).

$$GEDV = ITTV - PTV = CO \times MTt - CO \times DSt = CO (MTt - DSt)$$

$$EVWL = ITTV - ITBV$$

$$EVLW = [CO \times MTt] - [1.25 \times CO \times (MTt - DSt)]$$

El agua pulmonar extravascular (EVLW) es el agua contenida por los pulmones, y se ve aumentada en situaciones como sepsis (Martín *et al.*, 2005; Phillips *et al.*, 2008),

neumonías (Groeneveld & Verheij, 2006), quemaduras (Küntscher *et al.*, 2002; Koppl *et al.*, 2007) o fallo cardíaco izquierdo. El incremento de EVLW es un indicador de la presencia de edema pulmonar, tanto si es debido a la elevación de la presión de filtración como si aparece por un incremento de la permeabilidad vascular pulmonar (Katzenelson *et al.*, 2004). Los valores de EVLW permiten ajustar el tipo y duración de la ventilación mecánica en pacientes de UCI (Zeravik *et al.*, 1990). Si se divide el agua pulmonar extravascular (EVLW) y el volumen de sangre pulmonar (PVB) obtenemos un nuevo parámetro, *el índice de permeabilidad pulmonar vascular (PVPI)*.

$$\text{PVPI} = \text{EVLW} / \text{PVB}$$

El PVPI permite distinguir si el edema pulmonar es producido por un incremento de la presión hidrostática o por un problema de permeabilidad, dado que en casos de edemas asociados a una elevación de la permeabilidad, como ocurre en casos de ARDS/ALI, el PVPI se ve aumentado, mientras que cuando la causa es hidrostática no existe elevación (Monnet *et al.*, 2007)

Además de estos parámetros, al dividir el índice cardíaco (CI) del paciente entre el índice de GEDV se obtiene otro de los parámetros aportados por la termodilución transpulmonar del PiCCO, *el índice de función cardíaca (CFI)*. Es un parámetro que informa de la contractibilidad del miocardio, aunque está influenciado también por la postcarga. (Cottis *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2006).

$$\text{CFI} = \text{CI} / \text{GEDVI}$$

El *Factor de eyección global (GEF)* se define como el porcentaje de sangre que es expulsada por el corazón del total de sangre que se encuentra en el ventrículo al final de la diástole. Es un valor indicativo de la contractibilidad.

$$\text{GEF} = (4 \times \text{SV}) / \text{GEDV}$$

El PiCCO es un sistema de monitorización que ha demostrado en diferentes situaciones clínicas, gran correlación con la termodilución (Irlbeck *et al.*, 1995;

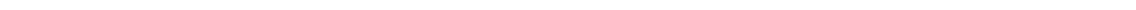
Küntscher *et al.*, 2002; Della Rocca *et al.*, 2002; Rauch *et al.*, 2002; Della Rocca *et al.*, 2003; Janda *et al.*, 2006). Sin embargo, hay controversia sobre su utilidad en situaciones de inestabilidad hemodinámica. Para Gödje *et al.*, (2001) el PiCCO es un monitor válido para medir el gasto cardiaco en pacientes que muestran una alteración en su valor de hasta el 20%. En cambio, otros autores concluyen que el PiCCO y la termodilución transpulmonar no son fiables en situaciones de grandes cambios cardiovasculares, como cirugías cardiacas (Tzenkov *et al.*, 2003; Boyle *et al.*, 2007). Halvorsen *et al.*, (2006) consideran que para mejorar las mediciones del PiCCO en casos de rápidas alteraciones hemodinámicas es conveniente realizar recalibraciones transpulmonares más frecuentemente. En el mismo sentido se pronunciaron Irlbeck *et al.*, (1995), que recomendaron que en tales casos las recalibraciones fueran cada 4 horas. Como la termodilución transpulmonar dura más de varios ciclos respiratorios está menos influenciada por los cambios de presión intratorácica y de la respiración que la termodilución pulmonar. Además el PiCCO es capaz de identificar y cuantificar shunt-intracardiacos derecha-izquierda, gracias a las mediciones del CO, GEDV y EVLW.

El PiCCO aporta, además de todos los valores descritos anteriormente, los índices de estos mismos parámetros. Se obtienen al dividir cada uno de los parámetros por la superficie corporal del paciente. Todos se calculan de este modo salvo SVRI que se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$SVRI = [PAM - PVC] / CI \times 80$$

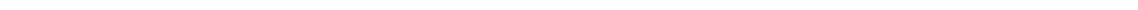
Tan solo existen en la literatura científica dos referencias en las que el PiCCO haya sido empleado para determinar el gasto cardiaco en perros (Berkenstadt *et al.*, 2005; Frenidin *et al.*, 2006).





---

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



Cinco estudios fueron realizados con los mismos cinco perros. Fueron dos machos y tres hembras de raza beagle, cuyos pesos oscilaron entre cada uno de los estudios. En los dos primeros estudios tenían menos de un mes de edad, mientras que en los tres últimos tenían más de un año de edad. Se describe el material empleado en el desarrollo de los cinco estudios y el método de trabajo común para cada uno de las cinco investigaciones. Posteriormente se indica las particularidades de cada uno.

## 1. MATERIAL

### 1.1 FÁRMACOS

a) **Medetomidina:** Domtor®, solución inyectable 1 mg/ml. Laboratorio Pfizer SA, Salud Animal, Madrid, España.



b) **Romifidina:** Romydis®, solución inyectable 1mg/ml. Laboratorios Virbac, Barcelona, España.



c) **Sevoflurano:** Sevorane®, Abbott Laboratorios SA, Madrid, España.



d) **Meloxicam:** Metacam®, Boehringer Ingelheim España, Barcelona, España.



e) **Dietil-éter:** Dietil-éter estabilizado con 6 ppm BHT QP, Panreac®, Barcelona, España.



## 1.2 MÁQUINA ANESTÉSICA, VAPORIZADOR, SONDAS ENDOTRAQUEALES Y VENTILADOR

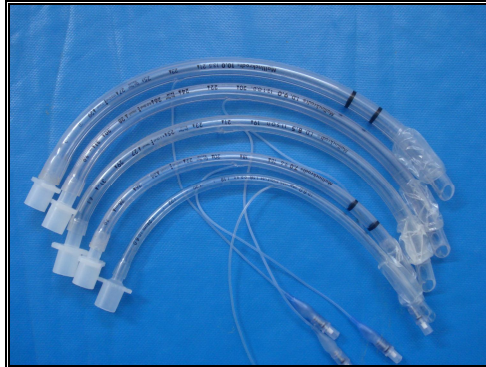
a) **Máquina anestésica:** Estación anestésica modular Avance S/5 Datex Ohmeda® con un circuito circular cerrado, tubos corrugados y balón reservorio adaptados a las necesidades del paciente, y cánister lleno de cal sodada.



b) **Vaporizador:** Sevotec 5, Datex Ohmeda, USA.



c) **Tubos endotraqueales:** Mallinckrodt Medical, Atlone, Irlanda. En los diferentes estudios se emplearon tubos endotraqueales de PVC, termosensibles y transparentes de los números 4-10. Estos tubos contaban con balones de neumotaponamiento de gran volumen y escasa presión, y con agujero de Murphy.



d) **Ventilador:** 7900 SmartVent Ventilator, GE Healthcare, Finlandia.

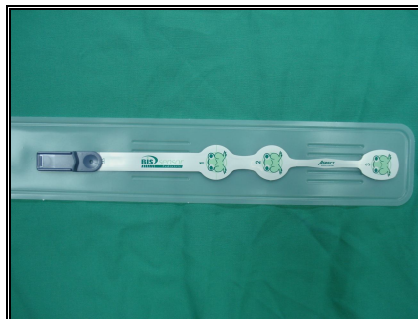


### 1.3 MONITORIZACIÓN

a) **Monitor BIS® XP**, Aspect Medical System™, Norwood, MA, USA. El monitor BIS cuenta con cinco elementos (Kelley, 2003):

- Sensor del BIS. Posee unos electrodos especiales que disminuyen la impedancia de la piel y detectan la señal del EEG. Hay cuatro tipos diferentes de sensores: Stándar®, Quatro®, Pediatric® y Extend®. Los sensores cuentan con 3 electrodos principales que son colocados en humana siguiendo un montaje bipolar según la clasificación 10-20 internacional. De tal manera que el electrodo 1 es colocado en posición FPz, el sensor 2 en posición FP1, y el sensor 3 en FT9. El número 4 es

colocado en AF7, y tiene como finalidad mejorar la captación de la señal mediante la eliminación de artefactos (Johansen, 2006). En humana se ha comprobado que la posición de los electrodos influye sobre la lectura del valor BIS (Pandín *et al.*, 2006; Horiuchi *et al.*, 2007), debiendo respetarse la posición descrita anteriormente para la obtención de valores fiables. En veterinaria no hay un consenso internacional sobre el posicionamiento concreto de los electrodos para hacer un electroencefalograma en perros (Pellegrino & Sica, 2004), aunque se emplean como referencia los trabajos de Klemm y Hall de 1968. Recientemente un estudio ha valorado diferentes posiciones de colocación de los sensores BIS, llegando a la conclusión que la posición fronto-temporal es la que mayor correspondencia guarda con el plano de profundidad anestésica. Esa posición corresponde a la colocación de los electrodos en posición Fp2 (electrodo 1), F4 (electrodo 2) y T4 (electrodo 3). (Pellegrino & Sica, 2004; Campagnol *et al.*, 2007a). La limpieza de la piel con productos que eliminen las grasas (alcohol, dietiléter) y las células de descamación, es fundamental para una buena lectura por parte del sensor (Martin Cancho *et al.*, 2003).



- Cable del interfaz de conexión al paciente (PIC). Es un cable con una fibra óptica especial que transmite la información del EEG hacia el DSC. Posee una conexión de seguridad con la pestaña del sensor para evitar su desconexión inadvertida.
- Convertor de la señal digital (DSC). Amplifica y digitaliza la señal del EEG. Cuenta con filtros para los artefactos. La señal digitalizada que produce la transmite al procesador. Debe situarse lo más cerca de la cabeza del paciente, al ser esa zona la menos expuesta a la interferencia de artefactos.





- El procesador BIS. Analiza la señal digitalizada del EEG que procede del DSC, y calcula el índice BIS. Aunque la información del EEG se procesa segundo a segundo para evitar las fluctuaciones y agrupar los resultados el valor BIS que se observa aparece por la medición de periodos de 15 a 30 segundos. Por ello, es más importante observar la evolución que tiene el BIS que anotar un valor aislado.

- Monitor. Posee una pantalla en la que pueden observarse varios interfaz. En el principal aparecen cuatro áreas diferentes.

- A. *Área numérica*. En ella aparece el índice BIS. Su presentación puede ser de un color amarillo completo (índice de calidad de la señal superior al 50%) o solo del contorno del número (índice de calidad inferior al 50 %). La ausencia de índice indica señal defectuosa.

- B. *Área de Calidad de Señal*. En ella aparecen a modo de barra el índice de calidad de la señal (porcentaje) y la electromiografía (en decibelios). También aparece un electroencefalograma a tiempo real a una escala de 25  $\mu$ V/segmento y una velocidad de barrido de 25 mm/s. Muestra TS, ICS, EEG y EMG.

- C. *Área de gráficas*.

- D. *Área de mensajes*.



En las otras posibles interfaces del monitor se puede optar por una gráfica más amplia del EEG, por una tabla de tendencia en función del tiempo de los parámetros medidos o una matriz de densidad espectral (DSA). Esta última muestra los cambios de potencia del EEG en las distintas bandas de frecuencia (0-30 Hz) que engloban todo el espectro. Los puntos más brillantes corresponden con las zonas de mayor energía. Se diseña empleando espectros absolutos con una escala de energía de  $0,0625^{-4} \mu V$ . En la gráfica el tiempo aparece en vertical (minutos a minuto) y la frecuencia (Hz) en la horizontal. En la gráfica aparece una línea más gruesa que corresponde al límite espectral 95% (LE95), del que se muestra también el número. Junto al DSA aparece la potencia total en decibelios expresada como amplitud.

1. Electromiografía
2. Índice de calidad de la señal.
3. Tasa de supresión.
4. Límite espectral 95.

El monitor cuenta con filtros que eliminan las interferencias que alteran la señal del EEG. El filtro de baja frecuencia filtra las señales inferiores a 2 Hz y el filtro de alta frecuencia elimina las señales de más de 70 Hz. Al encender el monitor éste realiza una comprobación de la impedancia de la piel situada bajo los sensores. Para que el sensor sea considerado como apto la impedancia debe ser inferior a 7500 ohms, excepto para el electrodo de tierra que debe ser inferior a 30000 ohms.

**b) Monitor multiparamétrico,** Monitor Anestesia Datex-Ohmeda® GE Healthcare® Finlandia.

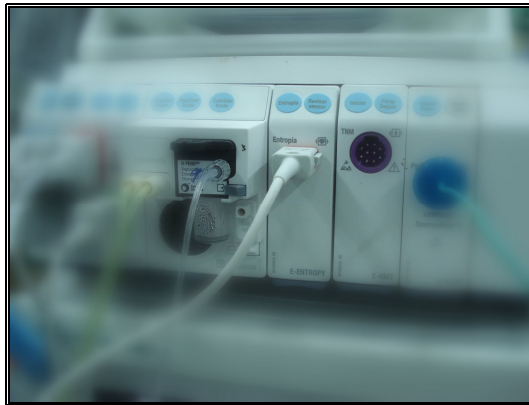
El monitor aporta los siguientes parámetros:

- Frecuencia cardiaca.(FC)
- Frecuencia respiratoria.(FR)
- Temperatura.(T<sup>a</sup>)
- Presión arterial media, sistólica y diastólica, por método oscilométrico.
- Presión arterial media, sistólica, y diastólica invasivas.
- Presión venosa central. (PVC)
- Saturación de oxígeno en sangre arterial periférica (SpO<sub>2</sub>).
- Fracción inspirada y espirada de dióxido de carbono (FiCO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>).
- Fracción inspirada y espirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>, EtO<sub>2</sub>).
- Fracción inspirada y espirada de gases anestésicos (FiSev, EtSev).

Además el monitor cuenta con varios módulos, que aportan más información.

- Módulo espirometría
  - i. Complianza pulmonar.
  - ii. Resistencia vías áreas.
  - iii. Presiones máxima, mínima, plateau
- Módulo M/5 Entropy®

- i. Entropía de respuesta (RE).
- ii. Entropía de estado (SE).
- iii. Tasa de Burst supresión (BSR).



c) **PiCCO® plus**, Pulsion Medical System, Munich, Alemania.



Este monitor aporta diferentes parámetros:

c1) Determinaciones por *termodilución*

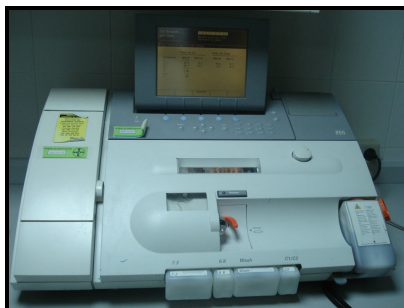
- Gasto Cardíaco (GC) e Índice Cardíaco (IC).
- Volumen global al final de la diástole (GEDV) y su índice (GEDI).
- Volumen de sangre intratorácica (ITBV) y su índice (ITBI).

- Agua pulmonar extravascular (EVWL) y su índice (EVWI).
- Índice de permeabilidad pulmonar vascular (PVPI).
- Fracción de eyección global (GEF).
- Índice de función cardiaca (CFI)

c2) Determinaciones por el *análisis del contorno de pulso*:

- Gasto cardiaco por el contorno (PCCO) y su índice (PCCI)
- Frecuencia cardiaca (FC)
- Volumen sistólico (VS) y su índice (VI).
- Variación del volumen sistólico (VVS).
- Variación de la presión de pulso (PPV).
- Presión arterial sistólica (PAS), diástolica (PAD) y media (PAM).
- Índice de contractibilidad del ventrículo izquierdo (dPmx).
- Resistencia vascular sistémica (RVS).

**d) Gasómetro** Gasometer Ciba-Corning, Modelo 850 Chiron Diagnostics, Madrid, España.



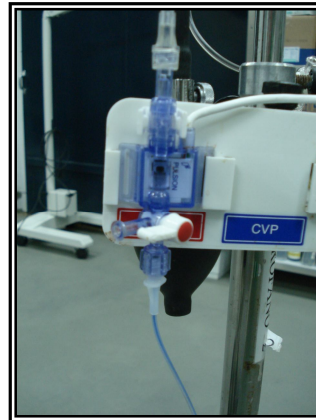
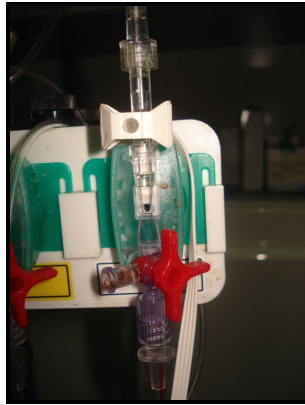
e) **Bomba Micro-Macro Lifecare® XL Datafort**, para la administración de fluidos. Abbott™ Laboratorios, North Chicago, USA. Emplea cartuchos de un solo uso Lifecare® 5000, Hospira, Irlanda.



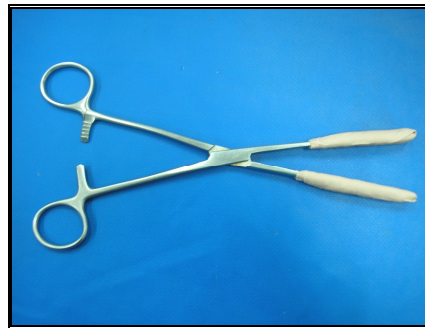
f) **Perfusor®fm** Braun S.A. Barcelona, España. Emplea jeringas Original-Perfusor® OPS de 50 ml, B. Braun Melsungen AG, Alemania.



g) **Traductores de presión arterial Set-arterial Combitrans®** con conexión markette, Braun Surgical S.A. B. Braun Melsungen AG, Alemania. PCCO Monitoring Kit, Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania



**h) Clamp intestinal almohadillado** protegido mediante un almohadillado en la zona de las valvas.

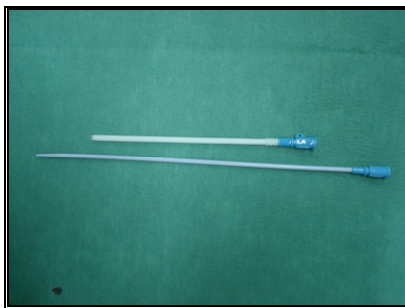


**i) Catéteres venosos**

*a. Vena cefálica derecha.* Vasocan® 22G 0,9 x 25 mm. B. Braun Melsungen AG, Alemania.



*b. Vena yugular derecha.* Kit introductor percutáneo 8F (2,67 mm OD) Abbott Critical Care Systems, Irlanda.

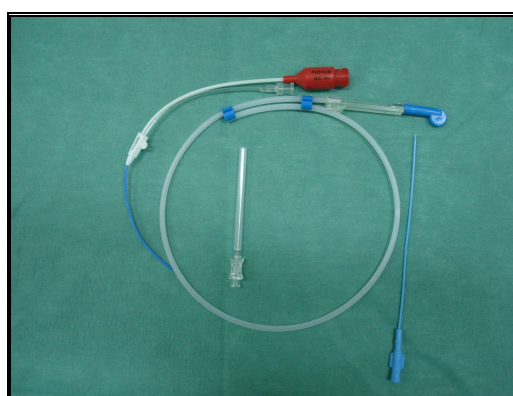


**j) Catéteres arteriales**

*a. Arteria metatarsiana dorsal.* Introcan® 24G. B. Braun Melsungen AG, Alemania.



*b. Arteria femoral.* Catéter termodilución Pulsioath® 4F, 8 cm. Pulsion Medical System, Munich, Alemania.



**k) Jeringas de gasometría** Pulsator-3ml 0,7mm X 25mm, Concord Laboratorios, Kent, England.





## **2. MÉTODO**

Previo a su inclusión dentro de los estudios, los animales fueron sometidos a una exhaustiva evaluación anamnésica, analítica, radiográfica y ecográfica, para detectar cualquier patología que pudiese interferir con los resultados de los ensayos. Para ello se les extrajo muestras de sangre antes de iniciar cada uno de los estudios. Se les realizó un hemograma, un leucograma y un recuento plaquetario. Así mismo, transaminasas hepáticas (AST y ALT), urea, creatinina y glucosa fueron medidas con anterioridad a los estudios. Una radiografía torácica y un estudio ecográfico del abdomen fueron empleados para descartar la presencia de cualquier patología.

Antes de cada uno de los estudios, los animales fueron anestesiados con sevoflurano para determinar la CAM individual. Ésta fue determinada mediante la técnica del clampaje de la cola, según se recoge en la bibliografía (Grimm *et al.*, 2000; Valverde *et al.*, 2003).

Para ello los animales fueron inducidos mediante una mascarilla facial conectada mediante un circuito circular cerrado a la máquina anestésica. En la inducción el vaporizador de sevoflurano se fijó al 7% y se empleó como vehículo, oxígeno al 100% a 1 L/min. Cuando se detectó la ausencia de reflejo corneal y palpebral, la rotación medial de los globos oculares, ausencia de movimientos voluntarios y relajación de la musculatura, se procedió a la intubación en decúbito esternal. Tras realizar la intubación del paciente se llenó el neumotaponamiento, el caudalímetro se situó a 1L/min, el vaporizador se bajó hasta el 3%, y se inició la ventilación mecánica por presión positiva sin el empleo de ningún tipo de bloqueante neuromuscular. El ventilador fue ajustado

para mantener al animal en normocapnia. Tras ajustar la concentración espirada de sevoflurano al 2,5%, se esperaron 20 minutos como periodo de calibración. Transcurrido este tiempo el animal fue sometido al estímulo doloroso submáximo que consistió en clampar la base de la cola. Se empleó para ello un clamp intestinal almohadillado, colocado a 5 centímetros del nacimiento del rabo. Para ejercer siempre la misma fuerza, el clamp fue cerrado hasta el máximo de los dientes del cierre (5 posiciones) y fue realizado siempre por la misma persona.

El estímulo tuvo una duración máxima de 1 min. Se consideró el estímulo positivo cuando el animal durante ese minuto realizó movimientos musculares voluntarios de la cabeza y las extremidades. La tos o las vocalizaciones no fueron consideradas como estímulo positivo. Justo en el momento que el estímulo fue considerado positivo se abrió el clamp, y se incrementó el EtSevo un 10%. Si por el contrario el estímulo fue negativo (ausencia de movimiento) se disminuyó el EtSevo un 10%. Tras los cambios en la concentración anestésica, se esperaron 20 minutos de calibración. La *concentración alveolar mínima individual* (CAMi) de sevoflurano fue considerada como la media entre la CAM más elevada en la que existió una respuesta positiva y la CAM más pequeña en la que no existió respuesta.

Una vez que la CAM fue determinada, se cerró el vaporizador de sevoflurano, se elevó el caudalímetro a 2 L/min y se administró 0,4 mg/kg intravenoso de meloxicam, dejando que los animales recobran la consciencia.

## **2.1 PRIMER ESTUDIO: ÍNDICE BIESPECTRAL EN CACHORROS ANESTESIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES ANESTÉSICAS DE SEVOFLURANO**

Tras determinar la CAMi, los cachorros fueron anestesiados una semana más tarde con sevoflurano. Cuatro horas antes de iniciar el estudio les fue retirada la comida para evitar hipoglucemias. Los animales fueron extraídos de sus jaulas y pesados. Se les rasuró la cabeza, la zona femoral y las dos extremidades anteriores. La zona fronto-temporal fue limpiada mediante una gasa impregnada en dietil-éter ( $C_4H_{10}O$ ; PM,74,1). Para evitar la acción del agente sobre la piel, se realizó el procedimiento mediante el uso de guantes y mascarilla. El procedimiento de inducción e intubación fue igual al descrito para la determinación de la CAMi.

Tras la intubación los animales fueron mantenidos con 1 L /min de oxígeno y un 2,5 % de sevoflurano espirado, y la ventilación por presión positiva fue conectada. Los parámetros del ventilador fueron configurados para asegurar la normocapnia. El animal fue reposicionado a un decúbito lateral derecho y se procedió a:

- Cateterizar la vena cefálica derecha para la administración de Ringer lactato a un ritmo de 10 ml/kg/h.
- Cateterizar la arteria metatarsiana dorsal derecha para la medición de la presión arterial invasiva.
- Colocar el sensor del BIS® Pediatric, según la posición descrita en la revisión bibliográfica. El electrodo 1 fue colocado en la línea media, a un tercio de la distancia existente entre el proceso cigomático y las porciones caudales de la cresta sagital externa (Fp2). El segundo electrodo fue colocado 2 centímetros lateral y 1 cm caudal al primer electrodo (F4) hacia la derecha. El tercer electrodo fue colocado en las porciones rostrales de la zona del tragus de la oreja derecha (T4) (Fig.2.1)



**Fig.2.1.** Posición frontotemporal del sensor BIS

Durante toda la anestesia cada 5 minutos se registraron FC, FR,  $T^a$ , PAM, PAS, PAD, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, BIS, EMG, TS y ICS. Los valores 0'75, 1, 1'25, 1'5 y 1'75 CAMi fueron calculados. Tras 20 minutos de calibración los animales fueron anestesiados de manera aleatoria, a cada uno de las 5 CAM calculadas según un modelo de cuadrado latino de orden 5 (Tabla 2.1). Cuando la CAM deseada fue alcanzada, se monitorizaron cada uno de los valores estudiados durante 20 minutos, tras los cuales el estímulo doloroso en la base del rabo fue aplicado. Éste fue de un minuto y fue interrumpido si el animal desarrolló una respuesta positiva al mismo. Durante el minuto del estímulo y los 5 minutos posteriores, todas las variables del estudio fueron registradas cada 30 segundos. Cuando este periodo fue superado, se extrajo la muestra sanguínea para realizar una gasometría arterial. A continuación se modificó el vaporizador para alcanzar la siguiente CAM del estudio, y proceder del mismo modo. Si el animal desarrolló una respuesta positiva al estímulo se cesó en el análisis de dicha CAM. Cuando las cinco CAM fueron analizadas, se cerró el vaporizador, se elevó el caudalímetro a 2 L/min, y una dosis de meloxicam (4 mg/kg intravenoso) fue aplicada, considerándose el estudio finalizado.

	1° ESTÍMULO	2° ESTÍMULO	3° ESTÍMULO	4° ESTÍMULO	5° ESTÍMULO
ANIMAL 1	1	1,5	1,25	1,75	0,75
ANIMAL 2	0,75	1,75	1,5	1,25	1
ANIMAL 3	1,5	1	1,75	0,75	1,25
ANIMAL 4	1,25	0,75	1	1,5	1,75
ANIMAL 5	1,75	1,25	0,75	1	1,5

**Tabla 2.1.** Cuadrado latino que muestra el orden de las CAM de sevoflurano aplicadas.

**2.2. SEGUNDO ESTUDIO; ÍNDICE BIESPECTRAL EN CACHORROS ANESTESIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES ANESTÉSICAS DE SEVOFLURANO Y CON UNA PERFUSIÓN DE MEDETOMIDINA**

Cachorros con 1 mes de edad y un peso medio de  $4,9 \pm 1,2$  kilos fueron anestesiados a diferentes concentraciones de sevoflurano y una perfusión de medetomidina. El método de trabajo para la preparación del animal, la inducción anestésica y la intubación fue igual al primer estudio.

Una vez que se concluyó la colocación del sensor BIS y los catéteres, se administró un bolo de carga de medetomidina de  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  endovenoso. A continuación se inició la perfusión de medetomidina a un ritmo de  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , que se mantuvo a lo largo de todo el periodo de estudio.

Se asignaron mediante un cuadrado latino de orden cinco las CAM de sevoflurano según se muestran en la tabla 2.2. El método de estudio así como las variables que fueron recogidas fueron similares a las del primer estudio.

	1º ESTÍMULO	2º ESTÍMULO	3º ESTÍMULO	4º ESTÍMULO	5º ESTÍMULO
ANIMAL 1	1,75	1,25	0,75	1	1,5
ANIMAL 2	1	1,5	1,25	1,75	0,75
ANIMAL 3	0,75	1,75	1,5	1,25	1
ANIMAL 4	1,5	1	1,75	0,75	1,25
ANIMAL 5	1,25	0,75	1	1,5	1,75

**Tabla 2.2** Cuadrado latino que muestra el orden de las CAM de sevoflurano aplicadas

**2.3 TERCER ESTUDIO: ÍNDICE BIESPECTRAL EN BEAGLES ADULTOS ANESTESIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES ANESTÉSICAS DE SEVOFLURANO**

Cinco beagles con 1 año de edad y un peso medio de 16,3±2,9 kilos, fueron anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano en base al cálculo previo de su CAM individual.

Doce horas antes de iniciar el estudio les fue retirada la comida, mientras que se les quitó de la jaula el agua seis horas antes del estudio. Los animales fueron extraídos de sus jaulas y pesados. Se les rasuró la cabeza, la zona femoral y las dos extremidades anteriores. La zona fronto-temporal fue limpiada mediante una gasa impregnada en dietil-éter. El método de trabajo para la inducción anestésica y la intubación fue igual al primer estudio.

Se asignaron mediante un cuadrado latino de orden cinco las CAM de sevoflurano, según se muestra en la tabla 2.3 El método de estudio así como las variables recogidas fueron similares a las del primer estudio.

	1° ESTÍMULO	2° ESTÍMULO	3° ESTÍMULO	4° ESTÍMULO	5° ESTÍMULO
ANIMAL 1	1,25	0,75	1	1,5	1,75
ANIMAL 2	1,75	1,25	0,75	1	1,5
ANIMAL 3	1	1,5	1,25	1,75	0,75
ANIMAL 4	0,75	1,75	1,5	1,25	1
ANIMAL 5	1,5	1	1,75	0,75	1,25

**Tabla 2.3** Cuadrado latino que muestra el orden de las CAM de sevoflurano aplicadas.

### 2.4 CUARTO ESTUDIO: ÍNDICE BIESPECTRAL EN BEAGLES ADULTOS ANESTESIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES ANESTÉSICAS DE SEVOFLURANO Y CON UNA PERFUSIÓN DE ROMIFIDINA

Cinco beagles de 1 año de edad y un peso medio de  $18,3 \pm 3,6$  kilos fueron anestesiados una semana después del tercer estudio. Para ello se emplearon diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano en base al cálculo previo de su CAM individual, más una perfusión de romifidina.

El método de trabajo para la preparación del animal, la inducción anestésica y la intubación fue igual al tercer estudio. Una vez que se concluyó la colocación del sensor BIS y los catéteres, se administró un bolo de carga de romifidina de  $40 \mu\text{g}/\text{kg}$  endovenoso. A continuación se inició la perfusión de romifidina a un ritmo de  $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , que se mantuvo a lo largo de todo el periodo de estudio.

Se asignaron mediante un cuadrado latino de orden cinco las CAM de sevoflurano, según se muestra en la tabla 2.4 El método de estudio así como las variables recogidas fueron similares a las del tercer estudio.

	1º ESTÍMULO	2º ESTÍMULO	3º ESTÍMULO	4º ESTÍMULO	5º ESTÍMULO
ANIMAL 1	1,5	1	1,75	0,75	1,25
ANIMAL 2	1,25	0,75	1	1,5	1,75
ANIMAL 3	1,75	1,25	0,75	1	1,5
ANIMAL 4	1	1,5	1,25	1,75	0,75
ANIMAL 5	0,75	1,75	1,5	1,25	1

**Tabla 2.4** Cuadrado latino que muestra el orden de las CAM de sevoflurano aplicadas.



**2.5 QUINTO ESTUDIO: ENTROPÍA ESPECTRAL EN BEAGLES ADULTOS ANESTESIADOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES ANESTÉSICAS DE SEVOFLURANO, EN LOS QUE SE MONITORIZA EL GASTO CARDIACO MEDIANTE EL MONITOR PiCCO**

Cinco beagles de 2 años de edad fueron anestesiados a diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano en base al cálculo previo de su CAM individual.

El método de trabajo para la preparación del animal, la inducción anestésica y la intubación fue igual al tercer estudio.

Tras intubar y comenzar la ventilación por presión positiva, se cateterizaron la arteria femoral derecha, la vena cefálica derecha y la vena yugular derecha. En la arteria se introdujo el catéter Pulsioath® para medir el gasto cardiaco y las presiones arteriales invasivas. En la vena yugular derecha se introdujo un catéter venoso central para la administración de los bolos fríos. Estos permitieron la calibración del PiCCO por termodilución y la medición continua del gasto cardiaco. Por la vena cefálica derecha se administró Ringer Lactato a un ritmo de 10 ml/kg/h. En este momento además fue colocado en posición fronto-temporal el sensor Entropy® para la monitorización de la profundidad anestésica.

Cuando todos los catéteres fueron colocados, se procedió a la administración de tres bolos fríos (menos de 8°C de temperatura) a través de la yugular. De este modo se procedió a la calibración por termodilución transpulmonar del PiCCO. Una vez que concluyó la colocación de toda la monitorización, 20 minutos fueron esperados a modo de calibración.

Se asignaron mediante un cuadrado latino de orden cinco las CAM de sevoflurano, según se muestra en la tabla 2.5. Durante toda la anestesia cada 5 minutos se registraron FC, FR, T<sup>a</sup>, PAM, PAS, PAD, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, RE, SE, BSR, PCCO, VS, VVS, PPV, dPmx y RVS.

	1° ESTÍMULO	2° ESTÍMULO	3° ESTÍMULO	4° ESTÍMULO	5° ESTÍMULO
ANIMAL 1	0,75	1,75	1,5	1,25	1
ANIMAL 2	1,5	1	1,75	0,75	1,25
ANIMAL 3	1,25	0,75	1	1,5	1,75
ANIMAL 4	1,75	1,25	0,75	1	1,5
ANIMAL 5	1	1,5	1,25	1,75	0,75

**Tabla 2.5** Cuadrado latino que muestra el orden de las CAM de sevoflurano aplicadas.

### **3. VARIABLES ESTUDIADAS**

En los cuatro primeros estudios las variables evaluadas fueron similares y tan solo existieron diferencias entre el protocolo anestésico empleado y la edad de los animales que se incluyeron en cada investigación. Las variables cuantitativas que se evaluaron fueron la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la temperatura, la presión arterial media, sistólica, y diastólica, la saturación de oxígeno en sangre arterial periférica, la fracción espirada de dióxido de carbono, la fracción inspirada y espirada de gases anestésicos, el índice bispectral, la electromiografía, la tasa de supresión y el índice de calidad de la señal.

En el quinto estudio se midieron las mismas variables respiratorias y se sustituyeron los parámetros del índice bispectral por la entropía de respuesta, la entropía de estado y la tasa de supresión. Además de las variables hemodinámicas registradas en los anteriores estudios, se incluyeron cada uno de los parámetros aportados por el PiCCO que fueron el gasto cardiaco, el índice cardiaco, el volumen sistólico, el índice del volumen sistólico, la variación del volumen sistólico, la variación de la presión de

pulso, el índice de contractibilidad del ventrículo izquierdo, resistencia vascular sistémica y el índice de la resistencia vascular sistémica. Además, al terminar la fase de estudio posterior al estímulo doloroso, un bolo frío fue administrado para obtener por termodilución arterial el gasto cardiaco, el índice cardiaco, el volumen global al final de la diástole, el índice del volumen global al final de la diástole, el volumen de sangre intratorácica, el índice del volumen de sangre intratorácica, el agua pulmonar extravascular, el índice del agua pulmonar extravascular, el índice de permeabilidad pulmonar vascular, la fracción de eyección global y el índice de función cardiaca.

En los cinco estudios, después del estímulo en cada una de las CAM evaluadas se extrajo una muestra de sangre arterial a la que se le midió pH, presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ), la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), el bicarbonato real ( $\text{HCO}_3^-$ ), la cantidad total de dióxido de carbono ( $\text{ctCO}_2$ ), balance de bases (BB), saturación arterial de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ), sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y anion gap (AG).

Para el análisis de los datos registrados se elaboraron dos periodos de estudio. El primero consistió en los veinte minutos anteriores a la realización del estímulo somático y se denominó *Periodo Pre-estímulo* o también *ANTES*. En segundo estuvo constituido por los seis minutos posteriores al inicio del estímulo doloroso. El minuto del clampaje más los cinco minutos posteriores. Éste se denominó *Periodo Post-estímulo* o también *DESPUÉS*. En el periodo pre-estímulo los datos se registraron cada 5 minutos, mientras que en el periodo post-estímulo se registraron cada 30 segundos.

## **4. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

El análisis de los resultados para cada variable se elaboró con el programa informático SPSS para Windows versión 12.0 (SPSS™ Inc. Headquarters, 233 S. Chicago, Illinois, USA). Para cada uno de los cinco estudios se realizó una comparativa entre el periodo *pre-estímulo* y el periodo *post-estimulo* a cada una de las 5 CAM de estudio. Los procesadores aplicados fueron el análisis de la varianza y la prueba de comprobación múltiple de medias de Bonferroni o  $T_2$  de Tamhame. Las correlaciones

para los parámetros de profundidad anestésica, la concentración alveolar mínima y los parámetros hemodinámicos fueron calculadas a partir de las correlaciones de Pearson.

Los valores fueron considerados significativos para el ANOVA cuando  $p < 0,05$ , mientras que para las correlaciones fueron de  $p < 0,01$ . Los resultados se muestran como media  $\pm$  desviación típica. Una explicación más pormenorizada del análisis estadística se muestra al inicio del apartado Resultados.



---

## ***IV. RESULTADOS***

---

A continuación se exponen los resultados obtenidos al aplicar el estudio estadístico. Los resultados se han organizado en un total de cinco estudios diferentes.

❖ 1° ESTUDIO: Valoración del *Índice Biespectral* y las variables cardiorrespiratorias en *cachorros* anestesiados a múltiples CAM de *Sevoflurano* (*Sc*).

❖ 2° ESTUDIO: Valoración del *Índice Biespectral* y las variables cardiorrespiratorias en *cachorros* anestesiados a múltiples CAM de *Sevoflurano* y una infusión de *Medetomidina* (*Sc+M*). Comparación del BIS y las variables cardiorrespiratorias entre *Sc* y *Sc+M*.

❖ 3° ESTUDIO: Valoración del *Índice Biespectral*, el *Límite Espectral 95* y las variables cardiorrespiratorias en perros *adultos* anestesiados a múltiples CAM de *Sevoflurano* (*Sa*). Comparación del BIS y las variables cardiorrespiratorias entre *Sc* y *Sa*.

❖ 4° ESTUDIO: Valoración del *Índice Biespectral*, el *Límite Espectral 95* y las variables cardiorrespiratorias en perros *adultos* anestesiados a múltiples CAM de *Sevoflurano* y una infusión de *Romifidina* (*Sa+R*). Comparación del BIS, LE 95 y las variables cardiorrespiratorias entre *Sa* y *Sa+R*.



❖ 5° ESTUDIO: Valoración de la *Entropía* y las variables cardiorrespiratorias en perros *adultos* anestesiados a múltiples CAM de *Sevoflurano*. Comparación BIS, LE 95 y la Entropía en *Sa*.

En todos ellos se incluyó una primera parte descriptiva formada por 4 puntos comunes:

➤ *1ª Parte. Descriptivos de las variables antes/después para cada CAM.* En este apartado se muestran los estadísticos descriptivos para cada una de las variables paramétricas evaluadas en cada uno de los estudios, tanto antes como después del estímulo doloroso, y a las 5 CAM de sevoflurano. En el apartado 2.3 del Material y Métodos se indican las variables consideradas en cada estudio. En las tablas las variables aparecen descritas mediante su media, la desviación típica y el número de valores considerados (N). Debajo de cada variable aparece una gráfica ilustrativa de sus medias.

➤ *2ª Parte. Modelo Lineal General. ANOVA de 2 Vías.* Este apartado está formado a su vez por cuatro subapartados.

- 2.1 Partimos de la aleatoriedad de nuestros datos y lo primero que realizamos es la comprobación de que nuestros valores siguen una distribución normal. Para ellos aplicamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el teorema central del límite.

- 2.2 Posteriormente comprobamos la homogeneidad de varianzas u homoscedasticidad de nuestras variables mediante la prueba de Levene. En función de la significación de dicha prueba aplicamos la prueba a posteriori en el ANOVA de 2 vías.

- 2.3 A continuación se muestra el ANOVA de 2 vías, que informa sobre cada una de las 2 variables independientes evaluadas (CAM, estímulo) y de la interacción entre ambas, para cada una de las variables dependientes estudiadas.

- 2.4 Se muestra la prueba a posteriori o *post hoc* del ANOVA de 2 vías para la variable CAM. Si la prueba de Levene fue significativa se aplicó una  $T_2$  de Tamhane, si no un Bonferroni.

- Al final se indican los principales resultados obtenidos para cada una de las variables a las que se les ha realizado el Modelo Lineal General.

➤ *3ª Parte. Correlaciones.* Aquí se muestra los resultados de las correlaciones de para los parámetros de profundidad anestésica, la concentración alveolar mínima y los parámetros hemodinámicas. Al tratarse de variables parámetros que siguen una distribución normal se realiza una correlación de Pearson.

➤ *4ª Parte. Gasometrías.* Se describen los resultados de cada uno de los parámetros evaluados con las gasometrías arteriales para cada una de las cinco CAM. En las tablas las variables aparecen descritas mediante su media, la desviación típica y el número de valores considerados (N).

Los acrónimos que aparecen en las tablas tienen la siguiente leyenda:

- a) **CAM.** Concentración alveolar mínima.
- b) **ESTÍMULO.** Estímulo doloroso somático.
- c) **Media.** Media aritmética.
- d) **Desv. tip.** Desviación típica
- e) **N.** Número de datos incluidos en el análisis.
- f) **ANTES.** Antes del estímulo doloroso o también llamado pre-estímulo.
- g) **DESPUÉS.** Después del estímulo doloroso o post-estímulo.
- h) **SC III.** Suma de cuadrados tipo III.
- i) **gl.** Grados de libertad.
- j) **MC.** Media cuadrática. Aparece al dividir SC III entre gl.

k) **F.** Estadístico F. Aparece de dividir MC entre MC de los valores residuos. Sigue la distribución F de Fisher-Snedecor, a partir de la que se calcula la significación.

- l) **gl1.** Grados de libertad tipo 1.
- m) **gl2.** Grados de libertad tipo 2.
- n) **Sig.** Grado de significación estadística.
- o) **pCO2.** Presión parcial de CO2.
- p) **pO2.** Presión parcial de O2.
- q) **ctCO2.** Cantidad total de CO2.
- r) **BE.** Balance de bases

Los resultados que son significativos para el grado de significación de la prueba aparecen en negrita y de color rojo.

En el 2º, 3º, 4º y 5º estudio además se realiza un análisis estadístico comparativo. Para los estudios 2º, 3º y 4º la estructura de la estadística es la misma. En ellos se realiza un ANOVA de 3 vías para cada una de las variables cuantitativas evaluadas, considerando la CAM, el estímulo y el protocolo como las tres variables independientes. Se evalúan exclusivamente aquellas interacciones que guardan relación con el protocolo anestésico. Debajo de cada variable aparecen 2 gráficas ilustrativas de sus medias. Los acrónimos que aparecen en las tablas tienen la siguiente leyenda:

- a) **PROT.** Protocolo.
- b) **CAM.** Concentración alveolar mínima.
- c) **Estímulo.** Estímulo doloroso somático.
- d) **SC III.** Suma de cuadrados tipo III.
- e) **gl.** Grados de libertad.
- f) **MC.** Media cuadrática. Aparece al dividir SC III entre gl.
- g) **F.** Estadístico F. Aparece de dividir MC entre MC de los valores residuos. Sigue la distribución F de Fisher-Snedecor, a partir de la que se calcula la significación.

Los resultados que son significativos aparecen resaltados en negrita y de color rojo.

En el 5° estudio se valora en primer lugar las correlaciones de Pearson de los cuatro parámetros electroencefalográficos BIS, LE95, RE y SE entre sí, además de la correlación que cada uno guarda con la CAM de sevoflurano. Posteriormente muestra mediante gráficos de Bland-Altman y coeficientes de correlación intraclass el grado de concordancia de los valores obtenidos por el BIS en el estudio 3° y los valores obtenidos de SE y RE en el 5° estudio. Se indica además el porcentaje de valores que se encuentran fuera de los criterios de concordancia marcados por el Bland-Altman. Los resultados que son significativos aparecen resaltados en negrita y de color rojo.

Tres modelos de regresión lineal fueron realizados en el análisis estadístico. Dos de ellos fueron realizados en el 1° y 3° estudio para diseñar un modelo que relacionara el BIS con la CAM de sevoflurano. El tercero fue desarrollado en el 5° estudio para evaluar en cada una de las 5 CAM de estudio, qué elementos influían sobre el gasto cardiaco de los pacientes.



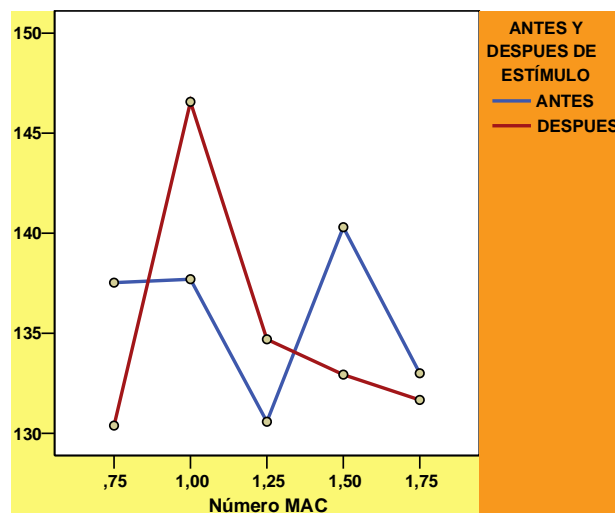
**1º ESTUDIO VALORACIÓN DEL ÍNDICE BIESPECTRAL Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN CACHORROS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO (Sc).**

**1ª PARTE DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES ANTES/DESPUÉS PARA CADA CAM**

*a) Frecuencia Cardíaca*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	137,53	16,067	17
	DESPUES	130,38	10,532	13
	Media estímulo	134,43	14,188	30
1,00	ANTES	137,70	6,334	20
	DESPUES	146,57	9,603	60
	Media estímulo	144,35	9,667	80
1,25	ANTES	130,58	10,046	20
	DESPUES	134,70	10,658	60
	Media estímulo	133,61	10,589	80
1,50	ANTES	140,30	10,352	20
	DESPUES	132,93	11,870	60
	Media estímulo	134,80	11,886	80
1,75	ANTES	133,00	8,856	20
	DESPUES	131,67	6,105	60
	Media estímulo	132,00	6,858	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>135,82</b>	<b>10,973</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>136,21</b>	<b>11,438</b>	<b>245</b>
	<b>Media global</b>	<b>136,10</b>	<b>11,294</b>	<b>341</b>

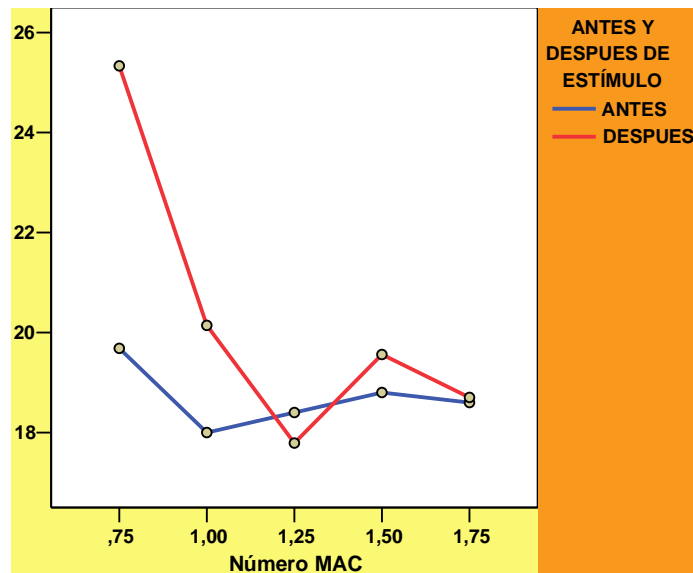
FRECUENCIA CARDIACA



*b) Frecuencia Respiratoria*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	19,68	2,689	19
	DESPUES	25,33	3,257	12
	Media CAM	21,87	4,006	31
1,00	ANTES	18,00	3,179	20
	DESPUES	20,14	4,822	56
	Media CAM	19,58	4,529	76
1,25	ANTES	18,40	3,085	20
	DESPUES	17,79	2,007	57
	Media CAM	17,95	2,328	77
1,50	ANTES	18,80	3,302	20
	DESPUES	19,56	3,780	57
	Media CAM	19,36	3,656	77
1,75	ANTES	18,60	3,283	20
	DESPUES	18,70	3,362	47
	Media CAM	18,67	3,314	67
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>18,69</b>	<b>3,106</b>	<b>99</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>19,39</b>	<b>3,955</b>	<b>229</b>
	<b>Media global</b>	<b>19,18</b>	<b>3,728</b>	<b>328</b>

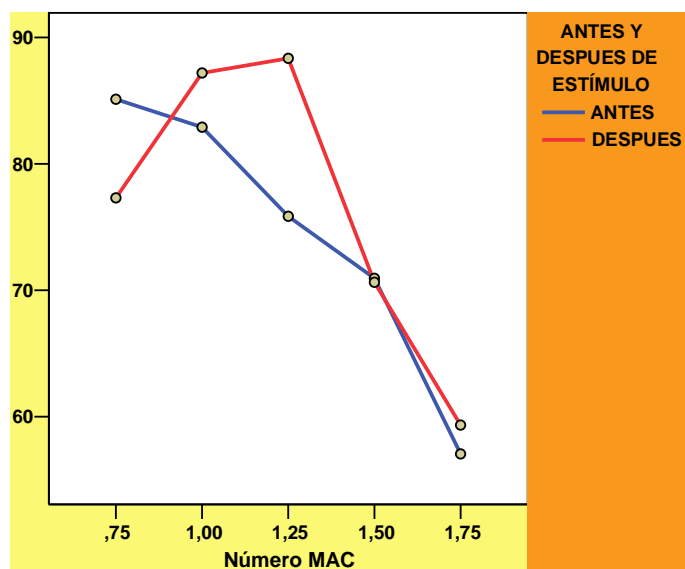
**FRECUENCIA RESPIRATORIA**



c) *Presión arterial media (PAM)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	85,11	14,303	18
	DESPUES	77,31	12,037	13
	Media CAM	81,84	13,755	31
1,00	ANTES	82,90	13,591	20
	DESPUES	87,19	16,144	48
	Media CAM	85,93	15,462	68
1,25	ANTES	75,85	7,379	20
	DESPUES	88,35	10,629	52
	Media CAM	84,88	11,291	72
1,50	ANTES	70,95	13,100	19
	DESPUES	70,63	9,226	49
	Media CAM	70,72	10,349	68
1,75	ANTES	57,05	7,842	19
	DESPUES	59,33	12,862	48
	Media CAM	58,69	11,647	67
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>74,36</b>	<b>15,119</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>76,63</b>	<b>16,975</b>	<b>210</b>
	<b>Media global</b>	<b>75,92</b>	<b>16,425</b>	<b>306</b>

## PRESION MEDIA INVASIVA

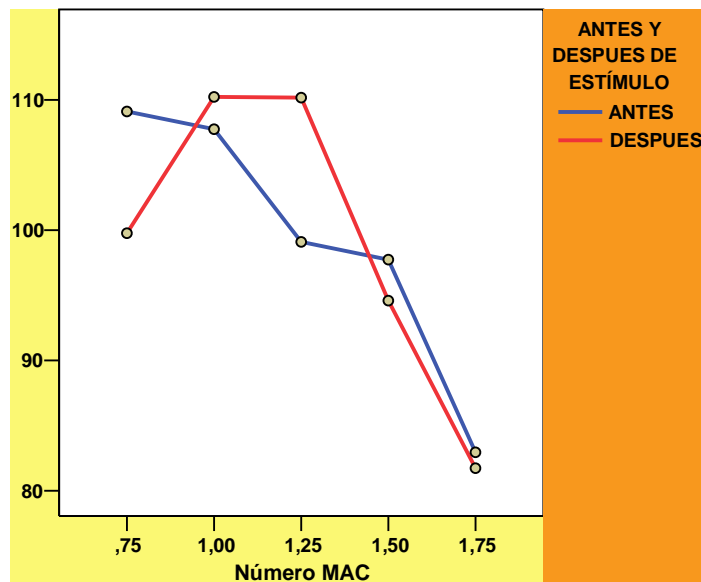




d) *Presión arterial sistólica (PAS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	109,11	20,102	18
	DESPUES	99,77	16,233	13
	Media CAM	105,19	18,878	31
1,00	ANTES	107,75	15,417	20
	DESPUES	110,23	16,914	48
	Media CAM	109,50	16,413	68
1,25	ANTES	99,10	12,989	20
	DESPUES	110,17	13,778	52
	Media CAM	107,10	14,369	72
1,50	ANTES	97,74	14,907	19
	DESPUES	94,59	10,700	49
	Media CAM	95,47	11,989	68
1,75	ANTES	82,95	11,881	19
	DESPUES	81,73	14,665	48
	Media CAM	82,07	13,855	67
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>99,31</b>	<b>17,598</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>99,40</b>	<b>18,259</b>	<b>210</b>
	<b>Media global</b>	<b>99,38</b>	<b>18,026</b>	<b>306</b>

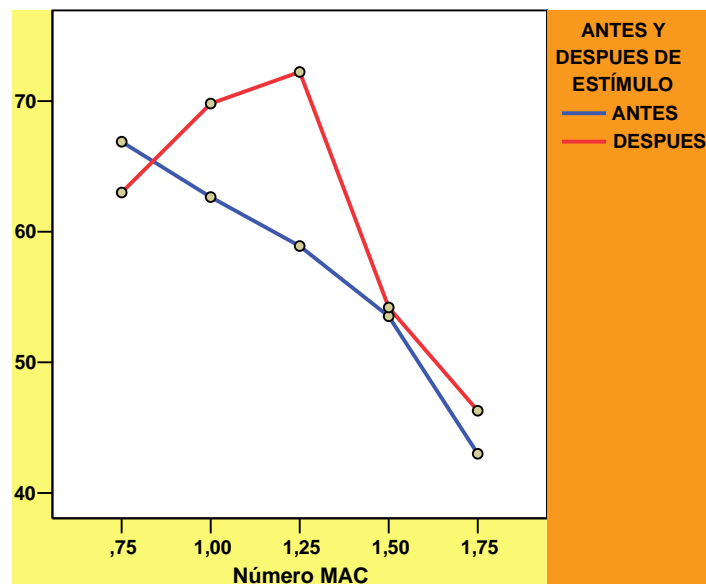
**PRESION SISTÓLICA INVASIVA**



e) *Presión arterial diastólica (PAD)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	66,89	14,503	18
	DESPUES	63,00	11,143	13
	Media CAM	65,26	13,140	31
1,00	ANTES	62,65	10,307	20
	DESPUES	69,81	13,389	48
	Media CAM	67,71	12,911	68
1,25	ANTES	58,90	7,867	20
	DESPUES	72,23	9,486	52
	Media CAM	68,53	10,833	72
1,50	ANTES	53,53	8,890	19
	DESPUES	54,20	6,090	49
	Media CAM	54,01	6,921	68
1,75	ANTES	43,00	5,754	19
	DESPUES	46,29	7,293	48
	Media CAM	45,36	7,010	67
Total	ANTES	56,97	12,654	96
	DESPUES	60,97	14,137	210
	Media global	59,72	13,795	306

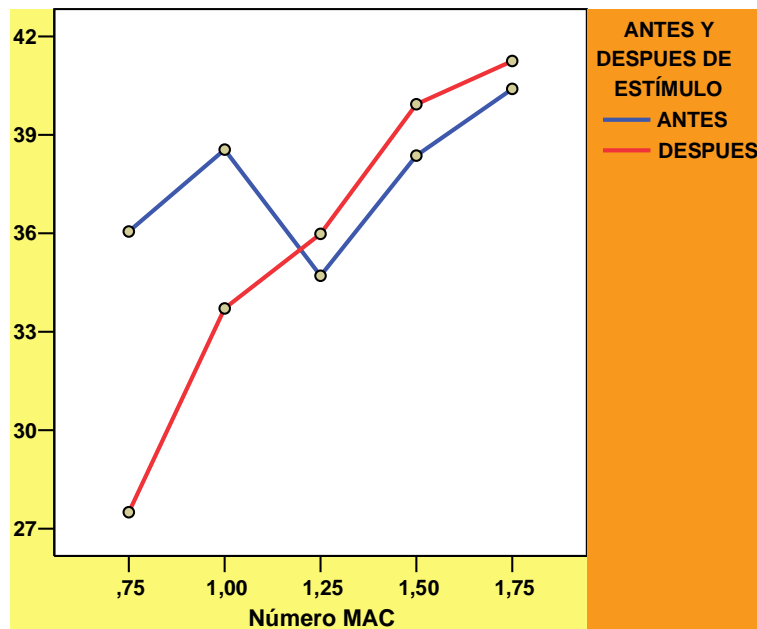
## PRESION DIASTÓLICA INVASIVA



f) *Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	36,06	5,525	18
	DESPUES	27,50	1,931	12
	Media CAM	32,63	6,122	30
1,00	ANTES	38,55	3,120	20
	DESPUES	33,71	4,864	59
	Media CAM	34,94	4,944	79
1,25	ANTES	34,71	3,933	17
	DESPUES	35,98	5,258	60
	Media CAM	35,70	5,000	77
1,50	ANTES	38,37	6,370	19
	DESPUES	39,93	6,178	60
	Media CAM	39,56	6,220	79
1,75	ANTES	40,40	3,560	20
	DESPUES	41,25	4,082	60
	Media CAM	41,04	3,954	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>37,73</b>	<b>4,965</b>	<b>94</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>37,25</b>	<b>6,212</b>	<b>251</b>
	<b>Media global</b>	<b>37,38</b>	<b>5,895</b>	<b>345</b>

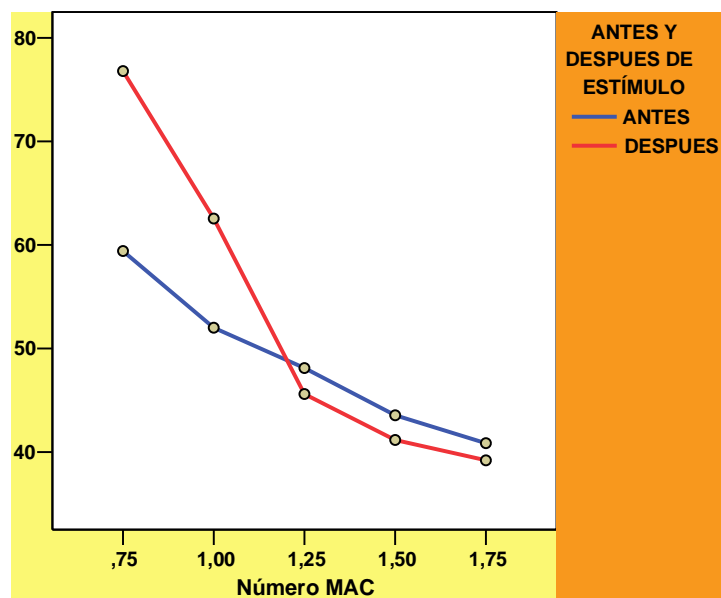
EtCO<sub>2</sub>



g) *Índice Bispectral (BIS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. ttp.	N
,75	ANTES	59,41	12,807	17
	DESPUES	76,79	2,190	14
	Media CAM	67,26	12,915	31
1,00	ANTES	52,95	6,091	20
	DESPUES	62,55	15,231	60
	Media CAM	57,65	15,972	80
1,25	ANTES	48,11	13,796	19
	DESPUES	45,60	11,174	60
	Media CAM	46,20	11,812	79
1,50	ANTES	43,55	6,304	20
	DESPUES	41,16	8,158	58
	Media CAM	41,77	7,758	78
1,75	ANTES	40,85	4,848	20
	DESPUES	39,20	5,937	60
	Media CAM	39,61	5,700	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>46,57</b>	<b>11,194</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>48,82</b>	<b>15,310</b>	<b>252</b>
	<b>Media global</b>	<b>48,20</b>	<b>14,313</b>	<b>348</b>

## INDICE BIESPECTRAL



**2ª PARTE: MODELO LINEAL GENERAL. ANOVA DE 2 VÍAS****2.1 Normalidad:****Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FC	PAM	PAS	PAD
N		341	306	306	306
Parámetros normales	Media	136,10	75,92	99,38	59,72
	Desviación típica	11,294	16,425	18,026	13,795
Diferencias más extremas	Absoluta	,066	,076	,052	,089
	Positiva	,066	,076	,052	,089
	Negativa	-,063	-,040	-,028	-,044
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,212	1,338	,910	1,560
<b>Sig</b>		,106	,056	,379	<b>,015</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FR	EtCO2	BIS
N		328	345	348
Parámetros normales	Media	19,18	37,38	48,20
	Desviación típica	3,728	5,895	14,313
Diferencias más extremas	Absoluta	,276	,081	,198
	Positiva	,276	,057	,198
	Negativa	-,131	-,081	-,109
Z de Kolmogorov-Smirnov		5,004	1,500	3,688
<b>Sig</b>		<b>,000</b>	<b>,022</b>	<b>,000</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

A pesar que estas pruebas no muestran normalidad para las variables evaluadas a excepción de la FC, PAM y PAS, sin embargo  $N \approx 100$ , y en cada variable se cumplen que todos los valores se incluyen en el intervalo  $x \pm 2dt$ , que la asimetría  $\leq$  error asimetría y que la curtosis  $\leq$  error curtosis. Por ello y según el teorema central del límite se considera que las variables siguen una distribución normal.

2.2 Homoscedasticidad

## Contraste de Levene

	F	gl1	gl2	Significación
FRECUENCIA CARDIACA	2,995	9	263	,002
FRECUENCIA RESPIRATORIA	6,416	9	263	,000
PRESION MEDIA INVASIVA	2,619	9	263	,006
PRESION SISTÓLICA INVASIVA	2,286	9	263	,017
PRESION DIASTÓLICA INVASIVA	6,965	9	263	,000
EtCO2	4,814	9	263	,000
INDICE BI ESPECTRAL	15,595	9	263	,000

\* Significativa al nivel ,05.

La significación para cada una de las variables en la prueba de Levene obliga a emplear pruebas post hoc que consideren que las varianzas no son homogéneas. Por ello empleamos la **T2 de Tamhane** entre cada MAC.

2.3 ANOVA de 2 vías

Variable Independiente	Variable dependiente	SC III	gl	MC	F	Sig
<b>ESTÍMULO</b>	FC	47,825	1	47,825	,497	,482
	FR	207,788	1	207,788	16,113	,000
	PAM	200,343	1	200,343	1,331	,250
	PAS	,357	1	,357	,002	,967
	PAD	582,637	1	582,637	6,238	,013
	EtCO2	301,279	1	301,279	12,930	,000
	BIS	1817,658	1	1817,658	18,092	,000
<b>CAM</b>	FC	3674,369	4	918,592	9,541	,000
	FR	400,390	4	100,097	7,762	,000
	PAM	22563,556	4	5640,889	37,469	,000
	PAS	19593,401	4	4898,350	23,070	,000
	PAD	17015,061	4	4253,765	45,539	,000
	EtCO2	1444,116	4	361,029	15,495	,000
	BIS	16204,680	4	4051,170	40,323	,000

#### IV. RESULTADOS

<b>ESTÍMULO *</b>						
<b>CAM</b>	FC	2844,496	4	711,124	7,386	<b>,000</b>
	FR	154,746	4	38,687	3,000	<b>,019</b>
	PAM	2097,931	4	524,483	3,484	<b>,009</b>
	PAS	2426,444	4	606,611	2,857	<b>,024</b>
	PAD	2076,514	4	519,129	5,558	<b>,000</b>
	EtCO2	760,665	4	190,166	8,162	<b>,000</b>
	BIS	4998,053	4	1249,513	12,437	<b>,000</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel **,05**.

#### 2.4 Post hoc $T_2$ de Tamhane

Variable dependiente	(I) Número CAM	(J) Número CAM	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Sig	Intervalo de confianza al 95%.		
						Límite inferior	Límite superior	
<b>FC</b>	,75	1,00	-8,59	2,939	,057	-17,34	,15	
		1,25	1,56	2,989	1,000	-7,30	10,43	
		1,50	-,80	3,063	1,000	-9,83	8,24	
		1,75	2,77	2,869	,984	-5,81	11,36	
		1,00	,75	8,59	2,939	,057	-,15	17,34
	1,00	1,25	10,16(*)	1,720	<b>,000</b>	5,25	15,06	
		1,50	7,80(*)	1,846	<b>,000</b>	2,53	13,06	
		1,75	11,37(*)	1,502	<b>,000</b>	7,08	15,65	
		1,25	,75	-1,56	2,989	1,000	-10,43	7,30
		1,00	-10,16(*)	1,720	<b>,000</b>	-15,06	-5,25	
	1,25	1,50	-2,36	1,925	,919	-7,85	3,13	
		1,75	1,21	1,597	,998	-3,36	5,77	
		1,50	,75	,80	3,063	1,000	-8,24	9,83
		1,00	-7,80(*)	1,846	<b>,000</b>	-13,06	-2,53	
		1,25	2,36	1,925	,919	-3,13	7,85	
1,75	1,75	3,57	1,733	,347	-1,38	8,52		
	1,75	,75	-2,77	2,869	,984	-11,36	5,81	
	1,00	-11,37(*)	1,502	<b>,000</b>	-15,65	-7,08		
	1,25	-1,21	1,597	,998	-5,77	3,36		
	1,50	-3,57	1,733	,347	-8,52	1,38		
<b>FR</b>	,75	1,00	2,51	,951	,099	-,25	5,27	
		1,25	4,44(*)	,789	<b>,000</b>	2,08	6,80	
		1,50	2,79(*)	,882	<b>,026</b>	,21	5,38	
		1,75	3,21(*)	,869	<b>,006</b>	,66	5,76	
		1,00	,75	-2,51	,951	,099	-5,27	,25
	1,00	1,25	1,92(*)	,661	<b>,044</b>	,03	3,82	
		1,50	,28	,769	1,000	-1,91	2,47	
		1,75	,70	,754	,988	-1,46	2,85	
		1,25	,75	-4,44(*)	,789	<b>,000</b>	-6,80	-2,08
		1,00	-1,92(*)	,661	<b>,044</b>	-3,82	-,03	
1,25	1,50	-1,64(*)	,556	<b>,038</b>	-3,24	-,05		

		1,75	-1,23	,536	,219	-2,76	,31
	1,50	,75	-2,79(*)	,882	,026	-5,38	-,21
		1,00	-,28	,769	1,000	-2,47	1,91
		1,25	1,64(*)	,556	,038	,05	3,24
		1,75	,42	,665	,999	-1,48	2,31
	1,75	,75	-3,21(*)	,869	,006	-5,76	-,66
		1,00	-,70	,754	,988	-2,85	1,46
		1,25	1,23	,536	,219	-,31	2,76
		1,50	-,42	,665	,999	-2,31	1,48
<b><u>PAM</u></b>	,75	1,00	-6,02	2,966	,380	-14,61	2,58
		1,25	-5,66	2,702	,344	-13,58	2,25
		1,50	8,55(*)	2,629	,021	,82	16,28
		1,75	20,75(*)	2,840	,000	12,48	29,03
	1,00	,75	6,02	2,966	,380	-2,58	14,61
		1,25	,35	2,398	1,000	-6,49	7,20
		1,50	14,56(*)	2,315	,000	7,95	21,18
		1,75	26,77(*)	2,552	,000	19,49	34,05
	1,25	,75	5,66	2,702	,344	-2,25	13,58
		1,00	-,35	2,398	1,000	-7,20	6,49
		1,50	14,21(*)	1,966	,000	8,60	19,81
		1,75	26,42(*)	2,239	,000	20,02	32,81
	1,50	,75	-8,55(*)	2,629	,021	-16,28	-,82
		1,00	-14,56(*)	2,315	,000	-21,18	-7,95
		1,25	-14,21(*)	1,966	,000	-19,81	-8,60
		1,75	12,21(*)	2,151	,000	6,06	18,36
	1,75	,75	-20,75(*)	2,840	,000	-29,03	-12,48
		1,00	-26,77(*)	2,552	,000	-34,05	-19,49
		1,25	-26,42(*)	2,239	,000	-32,81	-20,02
		1,50	-12,21(*)	2,151	,000	-18,36	-6,06
<b><u>PAS</u></b>	,75	1,00	-7,19	3,781	,478	-18,26	3,88
		1,25	-5,20	3,673	,832	-16,00	5,60
		1,50	6,31	3,523	,570	-4,13	16,75
		1,75	18,83(*)	3,749	,000	7,84	29,83
	1,00	,75	7,19	3,781	,478	-3,88	18,26
		1,25	1,99	2,751	,998	-5,85	9,83
		1,50	13,50(*)	2,547	,000	6,23	20,77
		1,75	26,02(*)	2,852	,000	17,88	34,16
	1,25	,75	5,20	3,673	,832	-5,60	16,00
		1,00	-1,99	2,751	,998	-9,83	5,85
		1,50	11,51(*)	2,384	,000	4,71	18,31
		1,75	24,03(*)	2,708	,000	16,30	31,77
	1,50	,75	-6,31	3,523	,570	-16,75	4,13
		1,00	-13,50(*)	2,547	,000	-20,77	-6,23
		1,25	-11,51(*)	2,384	,000	-18,31	-4,71
		1,75	12,52(*)	2,500	,000	5,37	19,67
	1,75	,75	-18,83(*)	3,749	,000	-29,83	-7,84
		1,00	-26,02(*)	2,852	,000	-34,16	-17,88
		1,25	-24,03(*)	2,708	,000	-31,77	-16,30
		1,50	-12,52(*)	2,500	,000	-19,67	-5,37
<b><u>PAD</u></b>	,75	1,00	-3,23	2,823	,950	-11,47	5,02
		1,25	-4,38	2,702	,694	-12,32	3,56



IV. RESULTADOS

		1,50	10,02(*)	2,490	,003	2,59	17,46
		1,75	19,51(*)	2,537	,000	11,96	27,05
1,00		,75	3,23	2,823	,950	-5,02	11,47
		1,25	-1,15	2,104	1,000	-7,15	4,84
		1,50	13,25(*)	1,823	,000	8,03	18,47
		1,75	22,73(*)	1,887	,000	17,34	28,13
1,25		,75	4,38	2,702	,694	-3,56	12,32
		1,00	1,15	2,104	1,000	-4,84	7,15
		1,50	14,40(*)	1,630	,000	9,74	19,07
		1,75	23,89(*)	1,701	,000	19,03	28,75
1,50		,75	-10,02(*)	2,490	,003	-17,46	-2,59
		1,00	-13,25(*)	1,823	,000	-18,47	-8,03
		1,25	-14,40(*)	1,630	,000	-19,07	-9,74
		1,75	9,48(*)	1,338	,000	5,66	13,31
1,75		,75	-19,51(*)	2,537	,000	-27,05	-11,96
		1,00	-22,73(*)	1,887	,000	-28,13	-17,34
		1,25	-23,89(*)	1,701	,000	-28,75	-19,03
		1,50	-9,48(*)	1,338	,000	-13,31	-5,66
<b>EtCO2</b>							
	,75	1,00	-2,46	1,334	,528	-6,41	1,49
		1,25	-3,64	1,344	,094	-7,61	,33
		1,50	-6,46(*)	1,445	,000	-10,68	-2,24
		1,75	-7,30(*)	1,265	,000	-11,09	-3,51
1,00		,75	2,46	1,334	,528	-1,49	6,41
		1,25	-1,18	,852	,843	-3,61	1,25
		1,50	-4,00(*)	1,003	,001	-6,86	-1,14
		1,75	-4,84(*)	,721	,000	-6,90	-2,78
1,25		,75	3,64	1,344	,094	-,33	7,61
		1,00	1,18	,852	,843	-1,25	3,61
		1,50	-2,82	1,018	,063	-5,73	,08
		1,75	-3,66(*)	,741	,000	-5,78	-1,54
1,50		,75	6,46(*)	1,445	,000	2,24	10,68
		1,00	4,00(*)	1,003	,001	1,14	6,86
		1,25	2,82	1,018	,063	-,08	5,73
		1,75	-,84	,911	,988	-3,45	1,77
1,75		,75	7,30(*)	1,265	,000	3,51	11,09
		1,00	4,84(*)	,721	,000	2,78	6,90
		1,25	3,66(*)	,741	,000	1,54	5,78
		1,50	,84	,911	,988	-1,77	3,45
<b>BIS</b>							
	,75	1,00	11,73(*)	3,147	,004	2,58	20,88
		1,25	20,44(*)	2,904	,000	11,91	28,97
		1,50	24,32(*)	2,666	,000	16,36	32,29
		1,75	26,85(*)	2,576	,000	19,08	34,62
1,00		,75	-11,73(*)	3,147	,004	-20,88	-2,58
		1,25	8,71(*)	2,435	,005	1,76	15,66
		1,50	12,59(*)	2,146	,000	6,44	18,75
		1,75	15,12(*)	2,033	,000	9,26	20,98
1,25		,75	-20,44(*)	2,904	,000	-28,97	-11,91
		1,00	-8,71(*)	2,435	,005	-15,66	-1,76
		1,50	3,88	1,769	,266	-1,18	8,94
		1,75	6,41(*)	1,630	,002	1,72	11,10
1,50		,75	-24,32(*)	2,666	,000	-32,29	-16,36

	1,00	-12,59(*)	2,146	,000	-18,75	-6,44
	1,25	-3,88	1,769	,266	-8,94	1,18
	1,75	2,53	1,156	,270	-,78	5,83
1,75	,75	-26,85(*)	2,576	,000	-34,62	-19,08
	1,00	-15,12(*)	2,033	,000	-20,98	-9,26
	1,25	-6,41(*)	1,630	,002	-11,10	-1,72
	1,50	-2,53	1,156	,270	-5,83	,78

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

La CAM media de sevoflurano de los 5 animales fue  $2,14 \pm 0,21$ . El tiempo medio desde la inducción a la intubación fue de  $4,2 \pm 0,45$  minutos.

En cuanto a la FC las diferencias significativas que se observan para en el estudio son debidas a la influencia de la CAM, puesto que no existen diferencias significativas entre antes y después del estímulo en general. Al analizar la  $T_2$  de Tamhame se observa que las diferencias se producen especialmente a 1 CAM, puesto que para el resto de las MAC no existen diferencias significativas entre sí. Tan solo existe elevación de la FC tras el estímulo doloroso entre 0,75 y 1,25 CAM.

En cuanto a la PAM las diferencias significativas que se observan en el estudio son debidas a la influencia de la CAM, puesto que no existen diferencias significativas entre antes y después del estímulo en general. Aunque sí existe interacción entre las dos variables independientes. No existen diferencias significativas entre 0,75, 1 y 1,25 CAM, pero sí entre 1,5 y 1,75, y de las dos con las CAM de menor valor. Los mismos resultados se observan para la PAS.

En cuanto a la PAD existen diferencias significativas tanto entre el estímulo doloroso como por las CAM de sevoflurano, apreciándose interacción ente ambas variables independientes a la hora de influir sobre los valores de PAD. Las diferencias entre antes y después del estímulo se producen principalmente a 1 y 1,25 MAC, aunque hay que tener presente que tan solo 2 animales fueron evaluados a 0,75 MAC. No existen diferencias significativas entre 0,75, 1 y 1,25 MAC, pero sí entre 1,5 y 1,75, y de las dos, con las MAC de menor valor.

Existen diferencias significativas para la FR tanto entre el estímulo doloroso como por las CAM de sevoflurano, apreciándose interacción ente ambas variables

independientes a la hora de influir sobre los valores de FR. Las mayores diferencias significativas se producen en las CAM más bajas, en las que se produce una elevación de la FR tras el estímulo doloroso. La misma situación se presenta con la EtCO<sub>2</sub> pero en sentido inverso, de tal manera que a las CAM más bajas se produce una reducción de la EtCO<sub>2</sub> tras el estímulo doloroso.

Existen diferencias significativas para el BIS tanto entre el estímulo doloroso como por las CAM de sevoflurano, apreciándose interacción ente ambas variables independientes a la hora de influir sobre los valores de BIS. Al incrementar la CAM se produce una disminución de los valores de BIS. Las diferencias entre antes y después del estímulo solo existen a bajas concentraciones, ya que a partir de 1,25 MAC no existen diferencias entre los dos periodos.

### 3ª PARTE. CORRELACIONES

#### 3.1 CAM y BIS

		CAM	BIS
CAM	Correlación de Pearson	1	<b>-,595(**)</b>
	Sig.		<b>,000</b>
	N	400	348

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Existe una correlación moderada negativa entre ambos parámetros, de tal manera que conforme mayor es la cantidad de sevoflurano que se administra menor es el valor BIS.

#### 3.2 BIS-Parámetros Hemodinámicos

		BIS	FC	PAM	PAS	PAD
BIS	Correlación de Pearson	1	<b>,192(**)</b>	<b>,192(**)</b>	<b>,120(*)</b>	<b>,223(**)</b>
	Sig.		<b>,000</b>	<b>,001</b>	<b>,036</b>	<b>,000</b>
	N	348	337	304	304	304

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

\* La correlación es significante al nivel **0,05**.

Existe una correlación positiva leve entre las variables hemodinámicas y el índice BIS. La PAS cuenta con un nivel de significación inferior al de las otras variables hemodinámicas.

### 3.3 CAM- Parámetros Hemodinámicas

		FC	PAM	PAS	PAD	CAM
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	1	,341(**)	,290(**)	,401(**)	-,265(**)
	Sig.		,000	,000	,000	,000
	N	341	301	301	301	341
<b>PAM</b>	Correlación de Pearson	,341(**)	1	,904(**)	,895(**)	-,572(**)
	Sig.	,000		,000	,000	,000
	N	301	306	306	306	306
<b>PAS</b>	Correlación de Pearson	,290(**)	,904(**)	1	,743(**)	-,511(**)
	Sig.	,000	,000		,000	,000
	N	301	306	306	306	306
<b>PAD</b>	Correlación de Pearson	,401(**)	,895(**)	,743(**)	1	-,587(**)
	Sig.	,000	,000	,000		,000
	N	301	306	306	306	306
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	-,265(**)	-,572(**)	-,511(**)	-,587(**)	1
	Sig.	,000	,000	,000	,000	
	N	341	306	306	306	400

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01.

Las variables hemodinámicas guardan una correlación negativa moderada con la CAM de sevoflurano, aunque mayor que la que guardan con el BIS.

La correlación observada entre el BIS y la CAM de sevoflurano es bastante fuerte. Por ello vamos a diseñar un modelo de regresión lineal simple y de este modo ajustar con un 95% de confianza los rangos del valor BIS que se corresponderían con el plano anestésico quirúrgico, 1,5CAM.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	82,947	2,631		31,533	,000	77,773	88,120
Número MAC	-26,345	1,936	-,591	-13,610	,000	-30,152	-22,537

La recta de regresión del modelo sería:

$$IC = 82,947 - 26,345CAM$$

Si hacemos el ajuste a 1,5CAM a partir de los límites inferior y superior establecidos por el modelo obtenemos:

$$IC = 77,733 - 30,152 \times 1,5 = 32,51$$

$$IC = 88,12 - 22,537 \times 1,5 = 54,31$$

En base a estos resultados podemos afirmar con un 95% de confianza que los valores BIS en cachorros anestesiados a una concentración de sevoflurano que se ajuste al plano anestésico quirúrgico se situarían en el intervalo **35-55**.

## 4ª PARTE. GASOMETRÍAS

	CAM	Media	Desv. típ.	N
<b>pH</b>	,75	7,39350	,000511	24
	1,00	7,37950	,004597	24
	1,25	7,35950	,031156	24
	1,50	7,31000	,004086	24
	1,75	7,31900	,014301	24
	<b>Total</b>	<b>7,35230</b>	<b>,036346</b>	<b>120</b>
<b>pCO2</b>	,75	31,300	3,8817	24
	1,00	33,500	2,4516	24
	1,25	32,000	3,6774	24
	1,50	40,600	2,9624	24
	1,75	37,600	2,4516	24
	<b>Total</b>	<b>35,000</b>	<b>4,7184</b>	<b>120</b>
<b>pO2</b>	,75	414,950	33,4544	24
	1,00	445,700	65,1722	24
	1,25	403,700	52,0969	24
	1,50	409,450	43,0566	24
	1,75	422,850	44,4867	24
	<b>Total</b>	<b>419,330</b>	<b>50,1817</b>	<b>120</b>
<b>BICARBONATO</b>	,75	18,400	2,1452	24
	1,00	19,200	1,6344	24
	1,25	17,400	,7151	24
	1,50	19,000	1,8387	24
	1,75	18,600	,6129	24
	<b>Total</b>	<b>18,520</b>	<b>1,6210</b>	<b>120</b>
<b>ctCO2</b>	,75	20,350	1,1747	24
	1,00	20,150	1,6855	24
	1,25	18,300	,8172	24
	1,50	20,700	1,4301	24
	1,75	19,700	,7151	24
	<b>Total</b>	<b>19,840</b>	<b>1,4636</b>	<b>120</b>
<b>BE</b>	,75	-4,800	1,9409	24
	1,00	-4,550	1,3790	24
	1,25	-6,500	,1022	24
	1,50	-5,550	,7661	24
	1,75	-6,350	,0511	24
	<b>Total</b>	<b>-5,550</b>	<b>1,3557</b>	<b>120</b>

	CAM	Media	Desv. típ.	N
<b>SODIO</b>	,75	135,850	1,7876	24
	1,00	133,850	,6640	24
	1,25	130,100	2,4516	24
	1,50	132,550	,6640	24
	1,75	152,650	19,4597	24
	<b>Total</b>	<b>137,000</b>	<b>11,8491</b>	<b>120</b>
<b>POTASIO</b>	,75	4,4650	,22984	24
	1,00	4,2850	,11747	24
	1,25	3,9900	,12258	24
	1,50	4,5000	,02043	24
	1,75	4,4300	,02043	24
	<b>Total</b>	<b>4,3340</b>	<b>,22621</b>	<b>120</b>
<b>CALCIO</b>	,75	1,2550	,02554	24
	1,00	1,2300	,08172	24
	1,25	1,2350	,06640	24
	1,50	1,2450	,11747	24
	1,75	1,2250	,03575	24
	<b>Total</b>	<b>1,2380</b>	<b>,07280</b>	<b>120</b>
<b>CLORO</b>	,75	96,00	2,043	24
	1,00	93,50	,511	24
	1,25	91,50	2,554	24
	1,50	93,50	,511	24
	1,75	93,50	,511	24
	<b>Total</b>	<b>93,60</b>	<b>2,068</b>	<b>120</b>
<b>ANION GAP</b>	,75	25,900	2,1452	24
	1,00	25,450	1,3790	24
	1,25	25,200	,5108	24
	1,50	24,000	1,2258	24
	1,75	24,950	,1532	24
	<b>Total</b>	<b>25,100</b>	<b>1,4166</b>	<b>120</b>



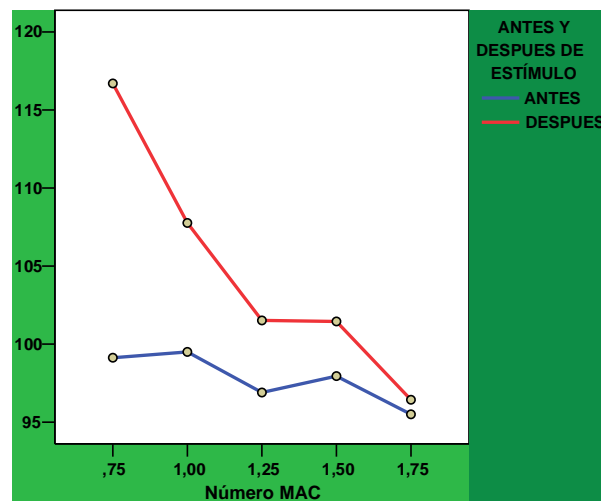
**2° ESTUDIO VALORACIÓN DEL BIS Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN CACHORROS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO Y UNA INFUSIÓN DE MEDETOMIDINA (Sc+M). COMPARACIÓN ENTRE Sc Y Sc+M.**

**1ª PARTE. DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES ANTES/DESPUÉS Y PARA CADA CAM**

**a) Frecuencia Cardíaca**

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	99,13	12,066	16
	DESPUES	116,70	11,544	20
	Media CAM	108,89	14,601	36
1,00	ANTES	99,50	11,560	20
	DESPUES	107,76	7,586	55
	Media CAM	105,56	9,479	75
1,25	ANTES	96,90	10,553	20
	DESPUES	101,52	8,119	60
	Media CAM	100,36	8,947	80
1,50	ANTES	97,95	5,246	20
	DESPUES	101,45	5,199	60
	Media CAM	100,57	5,398	80
1,75	ANTES	95,50	5,772	20
	DESPUES	96,43	4,284	60
	Media CAM	96,20	4,678	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>97,74</b>	<b>9,292</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>102,84</b>	<b>8,888</b>	<b>255</b>
	<b>Media global</b>	<b>101,45</b>	<b>9,271</b>	<b>351</b>

FRECUENCIA CARDIACA

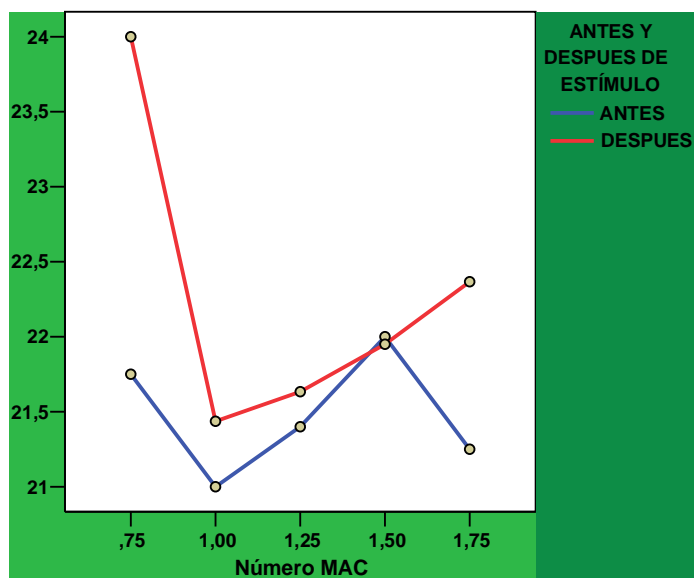




*b) Frecuencia Respiratoria*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	21,75	2,113	16
	DESPUES	24,00	3,094	15
	Media CAM	22,84	2,830	31
1,00	ANTES	21,00	2,052	20
	DESPUES	21,55	2,741	55
	Media CAM	21,40	2,573	75
1,25	ANTES	21,40	2,010	20
	DESPUES	21,63	3,199	60
	Media CAM	21,58	2,937	80
1,50	ANTES	22,00	2,513	20
	DESPUES	21,95	2,418	60
	Media CAM	21,96	2,426	80
1,75	ANTES	21,25	2,245	20
	DESPUES	22,37	3,075	60
	Media CAM	22,09	2,917	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>21,47</b>	<b>2,181</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>22,01</b>	<b>2,927</b>	<b>250</b>
	<b>Media global</b>	<b>21,86</b>	<b>2,748</b>	<b>346</b>

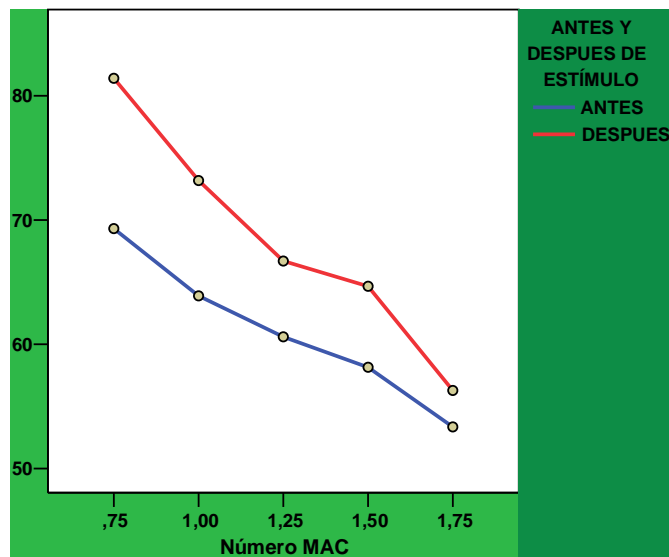
FRECUENCIA RESPIRATORIA



c) *Presión arterial media (PAM)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	69,31	4,895	16
	DESPUES	81,41	8,342	22
	Media CAM	76,32	9,265	38
1,00	ANTES	63,90	4,855	20
	DESPUES	73,18	12,102	55
	Media CAM	70,71	11,401	75
1,25	ANTES	60,60	9,310	20
	DESPUES	66,70	6,596	60
	Media CAM	65,18	7,772	80
1,50	ANTES	58,15	4,880	20
	DESPUES	64,67	8,348	60
	Media CAM	63,04	8,114	80
1,75	ANTES	53,35	9,016	20
	DESPUES	56,28	9,827	60
	Media CAM	55,55	9,660	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>60,72</b>	<b>8,617</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>66,44</b>	<b>11,785</b>	<b>257</b>
	<b>Media global</b>	<b>64,88</b>	<b>11,294</b>	<b>353</b>

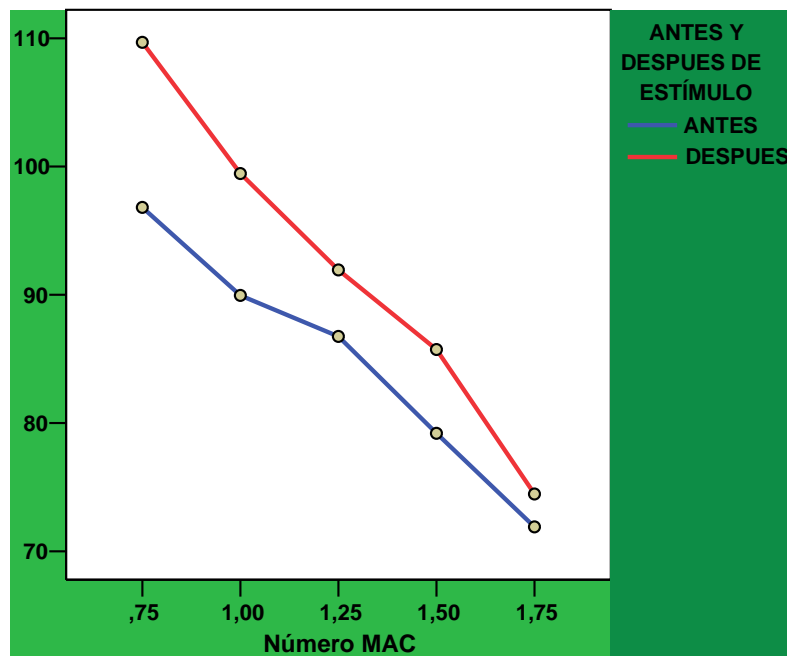
## PRESION MEDIA INVASIVA



d) *Presión arterial sistólica (PAS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	96,81	7,185	16
	DESPUES	109,68	7,961	22
	Media CAM	104,26	9,918	38
1,00	ANTES	89,95	7,060	20
	DESPUES	99,45	13,604	55
	Media CAM	96,92	12,874	75
1,25	ANTES	86,75	10,582	20
	DESPUES	91,93	7,748	60
	Media CAM	90,64	8,767	80
1,50	ANTES	79,20	6,229	20
	DESPUES	85,73	8,439	60
	Media CAM	84,10	8,404	80
1,75	ANTES	71,90	13,086	20
	DESPUES	74,47	15,606	60
	Media CAM	73,83	14,977	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>84,43</b>	<b>12,438</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>89,54</b>	<b>15,639</b>	<b>257</b>
	<b>Media global</b>	<b>88,15</b>	<b>14,994</b>	<b>353</b>

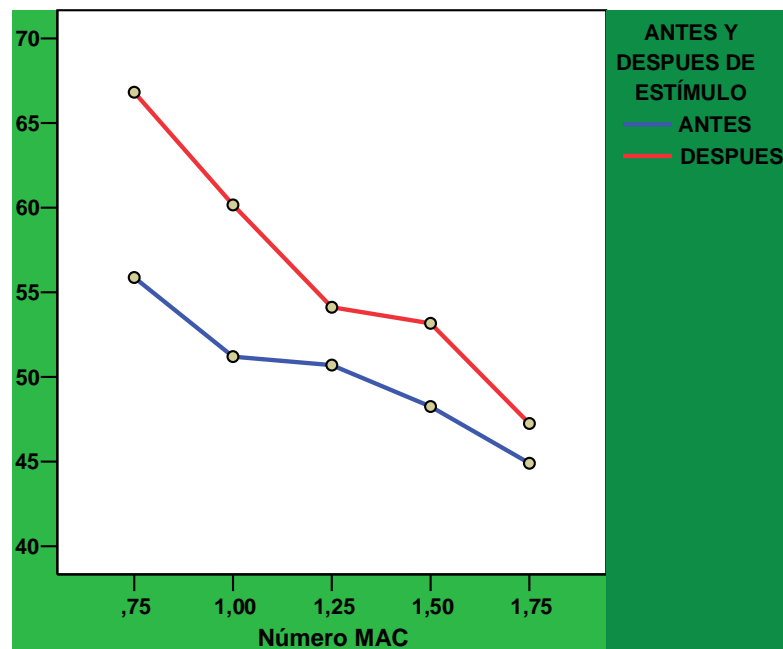
**PRESION SISTÓLICA INVASIVA**



e) *Presión arterial Diastólica (PAD)*

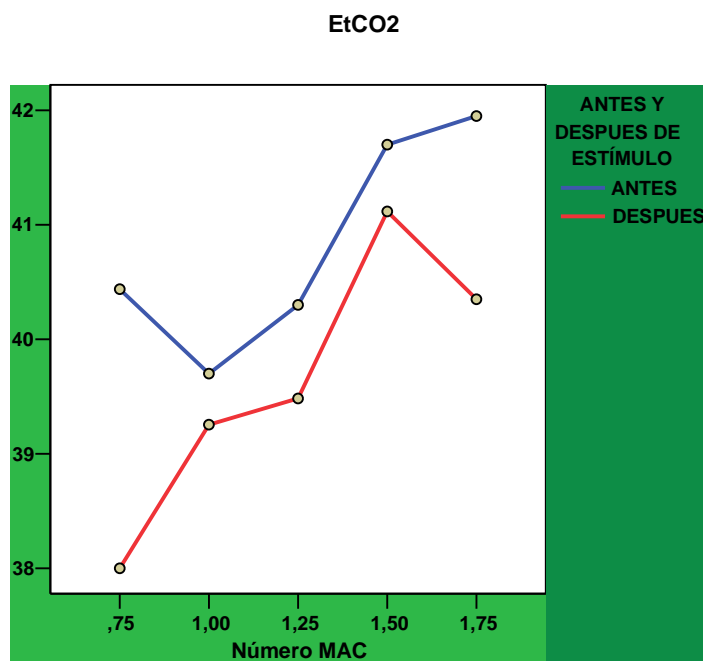
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. tıp.	N
,75	ANTES	55,88	3,304	16
	DESPUES	66,82	8,325	22
	Media CAM	62,21	8,587	38
1,00	ANTES	51,20	4,262	20
	DESPUES	60,16	11,326	55
	Media CAM	57,77	10,687	75
1,25	ANTES	50,70	6,062	20
	DESPUES	54,12	7,066	60
	Media CAM	53,26	6,953	80
1,50	ANTES	48,25	5,014	20
	DESPUES	53,17	7,803	60
	Media CAM	51,94	7,491	80
1,75	ANTES	44,90	7,063	20
	DESPUES	47,25	7,808	60
	Media CAM	46,66	7,654	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>49,95</b>	<b>6,328</b>	<b>96</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>54,67</b>	<b>10,247</b>	<b>257</b>
	<b>Media global</b>	<b>53,39</b>	<b>9,571</b>	<b>353</b>

## PRESION DIASTÓLICA INVASIVA



*f) Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

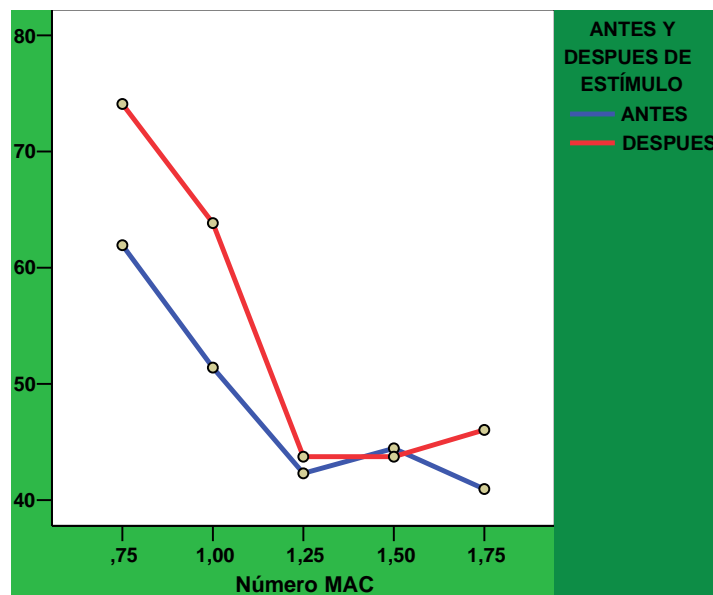
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	40,44	1,459	16
	DESPUES	38,00	2,513	20
	Media CAM	39,08	2,419	36
1,00	ANTES	39,70	2,319	20
	DESPUES	39,25	2,254	55
	Media CAM	39,37	2,265	75
1,25	ANTES	40,30	3,556	20
	DESPUES	39,48	3,842	60
	Media CAM	39,69	3,767	80
1,50	ANTES	41,70	4,450	20
	DESPUES	41,12	3,575	60
	Media CAM	41,26	3,791	80
1,75	ANTES	41,95	3,776	20
	DESPUES	40,35	2,246	60
	Media CAM	40,75	2,772	80
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	40,83	3,396	96
	<b>DESPUES</b>	39,91	3,152	255
	<b>Media global</b>	40,16	3,242	351



g) *Índice Bispectral (BIS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	61,94	7,344	16
	DESPUES	74,09	5,406	22
	Media CAM	68,97	8,685	38
1,00	ANTES	51,40	10,044	20
	DESPUES	63,84	12,262	55
	Media CAM	60,52	12,895	75
1,25	ANTES	42,30	6,514	20
	DESPUES	43,73	6,722	60
	Media CAM	43,37	6,659	80
1,50	ANTES	44,45	7,850	20
	DESPUES	43,73	7,778	60
	Media CAM	43,91	7,753	80
1,75	ANTES	40,95	9,276	20
	DESPUES	46,04	9,920	50
	Media CAM	44,59	9,947	70
Total	ANTES	47,64	11,031	96
	DESPUES	51,38	13,985	247
	Media global	50,33	13,316	343

## INDICE BIESPECTRAL



**2ª PARTE. MODELO LINEAL GENERAL. ANOVA DE 2 VÍAS****2.1 Normalidad:****Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FC	PAM	PAS	PAD
N		351	353	353	353
Parámetros normales	Media	101,45	64,88	88,15	53,39
	Desviación típica	9,271	11,294	14,994	9,571
Diferencias más extremas	Absoluta	,123	,074	,093	,061
	Positiva	,123	,074	,059	,061
	Negativa	-,110	-,053	-,093	-,033
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,304	1,398	1,747	1,147
<b>Sig.</b>		<b>,000</b>	<b>,040</b>	<b>,004</b>	,144

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FR	BIS	EtCO2
N		346	343	351
Parámetros normales	Media	21,86	50,33	40,58
	Desviación típica	2,748	13,316	4,369
Diferencias más extremas	Absoluta	,337	,156	,176
	Positiva	,337	,156	,176
	Negativa	-,215	-,087	-,110
Z de Kolmogorov-Smirnov		6,273	2,880	3,290
<b>Sig.</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

A pesar que estas pruebas no muestran normalidad para las variables evaluadas a excepción de la PAD, sin embargo  $n \approx 100$ , y en cada variable se cumplen que todos los valores se incluyen en el intervalo  $x \pm 2dt$ , que la asimetría  $\leq$  error asimetría y que la curtosis  $\leq$  error curtosis. Por ello y según el teorema central del límite se considera que las variables siguen una distribución normal.

2.2 Homoscedasticidad**Contraste de Levene**

	F	gl1	gl2	Significación
FRECUENCIA CARDIACA	11,205	9	326	,000
FRECUENCIA RESPIRATORIA	1,555	9	326	,128
PRESION MEDIA INVASIVA	9,245	9	326	,000
PRESION SISTÓLICA INVASIVA	6,700	9	326	,000
PRESION DIASTÓLICA INVASIVA	10,577	9	326	,000
EtCO2	15,209	9	326	,000
INDICE BIESPECTRAL	2,891	9	326	,003

A excepción de la FR, la significación para cada una de las variables en la prueba de Levene obliga a emplear pruebas post hoc que consideren que las varianzas no son homogéneas. Por ello empleamos la **T2 de Tamhane** entre cada CAM.

2.3 ANOVA de 2 vías

Variable Independiente	Variable dependiente	SC III	gl	MC	F	Sig
<b><u>ESTÍMULO</u></b>	FC	2844,827	1	2844,827	47,108	,000
	FR	23,365	1	23,365	3,634	,058
	PAM	4253,393	1	4253,393	60,634	,000
	PAS	4686,899	1	4686,899	45,355	,000
	PAD	2942,267	1	2942,267	50,268	,000
	EtCO2	68,517	1	68,517	6,886	,009
	BIS	2162,930	1	2162,930	27,306	,000
<b><u>CAM</u></b>	FC	2929,924	4	732,481	12,129	,000
	FR	69,963	4	17,491	2,720	,030
	PAM	9400,385	4	2350,096	33,502	,000
	PAS	21374,887	4	5343,722	51,711	,000
	PAD	5116,918	4	1279,230	21,855	,000



IV. RESULTADOS

	EtCO2	175,100	4	43,775	4,400	,002
	BIS	20275,293	4	5068,823	63,992	,000
<b>ESTÍMULO * CAM</b>						
	FC	1147,995	4	286,999	4,752	,001
	FR	30,499	4	7,625	1,186	,317
	PAM	383,422	4	95,856	1,366	,245
	PAS	531,394	4	132,849	1,286	,275
	PAD	565,322	4	141,330	2,415	,049
	EtCO2	18,209	4	4,552	,458	,767
	BIS	1783,943	4	445,986	5,630	,000

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

2.4 Post hoc T2 de Tamhane

Variable dependiente	(I) Número MAC	(J) Número MAC	Diferencia entre medias (I - J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%.		
						Límite inferior	Límite superior	
<b>FC</b>	,75	1,00	1,09	2,827	1,000	-7,28	9,45	
		1,25	6,28	2,792	,264	-2,00	14,56	
		1,50	6,07	2,676	,262	-1,95	14,09	
	1,00	1,75	9,83(*)	2,666	,008	1,83	17,83	
		,75	-1,09	2,827	1,000	-9,45	7,28	
		1,25	5,20(*)	1,483	,006	,98	9,41	
		1,50	4,99(*)	1,250	,001	1,42	8,55	
		1,75	8,75(*)	1,230	,000	5,23	12,26	
		1,25	,75	-6,28	2,792	,264	-14,56	2,00
	1,25	1,00	-5,20(*)	1,483	,006	-9,41	-,98	
		1,50	-,21	1,168	1,000	-3,54	3,11	
		1,75	3,55(*)	1,147	,024	,28	6,82	
		1,50	,75	-6,07	2,676	,262	-14,09	1,95
		1,00	-4,99(*)	1,250	,001	-8,55	-1,42	
		1,25	,21	1,168	1,000	-3,11	3,54	
1,75		3,76(*)	,824	,000	1,42	6,10		
1,75		,75	-9,83(*)	2,666	,008	-17,83	-1,83	
1,00		-8,75(*)	1,230	,000	-12,26	-5,23		
1,75	1,25	-3,55(*)	1,147	,024	-6,82	-,28		
	1,50	-3,76(*)	,824	,000	-6,10	-1,42		
<b>FR</b>	,75	1,00	1,44	,589	,166	-,28	3,16	
		1,25	1,26	,605	,344	-,50	3,03	
		1,50	,88	,576	,765	-,81	2,57	

		1,75	1,45	,578	,143	-,24	3,15
1,00		,75	-1,44	,589	,166	-3,16	,28
		1,25	-,17	,443	1,000	-1,43	1,08
		1,50	-,56	,402	,833	-1,71	,58
		1,75	,01	,405	1,000	-1,14	1,17
1,25		,75	-1,26	,605	,344	-3,03	,50
		1,00	,17	,443	1,000	-1,08	1,43
		1,50	-,39	,426	,989	-1,60	,82
		1,75	,19	,429	1,000	-1,03	1,41
1,50		,75	-,88	,576	,765	-2,57	,81
		1,00	,56	,402	,833	-,58	1,71
		1,25	,39	,426	,989	-,82	1,60
		1,75	,58	,387	,773	-,52	1,68
1,75		,75	-1,45	,578	,143	-3,15	,24
		1,00	-,01	,405	1,000	-1,17	1,14
		1,25	-,19	,429	1,000	-1,41	1,03
		1,50	-,58	,387	,773	-1,68	,52
<b><u>PAM</u></b>	,75	1,00	5,07	2,169	,204	-1,21	11,35
		1,25	10,60(*)	1,930	,000	4,92	16,27
		1,50	12,74(*)	1,948	,000	7,02	18,45
		1,75	18,12(*)	1,995	,000	12,28	23,95
1,00		,75	-5,07	2,169	,204	-11,35	1,21
		1,25	5,53(*)	1,577	,006	1,04	10,02
		1,50	7,67(*)	1,599	,000	3,12	12,22
		1,75	13,05(*)	1,656	,000	8,34	17,76
1,25		,75	-10,60(*)	1,930	,000	-16,27	-4,92
		1,00	-5,53(*)	1,577	,006	-10,02	-1,04
		1,50	2,14	1,256	,614	-1,43	5,70
		1,75	7,52(*)	1,328	,000	3,74	11,29
1,50		,75	-12,74(*)	1,948	,000	-18,45	-7,02
		1,00	-7,67(*)	1,599	,000	-12,22	-3,12
		1,25	-2,14	1,256	,614	-5,70	1,43
		1,75	5,38(*)	1,353	,001	1,53	9,23
1,75		,75	-18,12(*)	1,995	,000	-23,95	-12,28
		1,00	-13,05(*)	1,656	,000	-17,76	-8,34
		1,25	-7,52(*)	1,328	,000	-11,29	-3,74
		1,50	-5,38(*)	1,353	,001	-9,23	-1,53
<b><u>PAS</u></b>	,75	1,00	6,98	2,420	,051	-,02	13,99
		1,25	13,27(*)	2,146	,000	6,96	19,57
		1,50	19,80(*)	2,128	,000	13,54	26,07
		1,75	26,67(*)	2,443	,000	19,61	33,74
1,00		,75	-6,98	2,420	,051	-13,99	,02
		1,25	6,28(*)	1,781	,006	1,21	11,35
		1,50	12,82(*)	1,759	,000	7,81	17,83
		1,75	19,69(*)	2,128	,000	13,64	25,74
1,25		,75	-13,27(*)	2,146	,000	-19,57	-6,96
		1,00	-6,28(*)	1,781	,006	-11,35	-1,21
		1,50	6,54(*)	1,358	,000	2,68	10,39
		1,75	13,41(*)	1,811	,000	8,24	18,58
1,50		,75	-19,80(*)	2,128	,000	-26,07	-13,54
		1,00	-12,82(*)	1,759	,000	-17,83	-7,81

IV. RESULTADOS

		1,25	-6,54(*)	1,358	,000	-10,39	-2,68
		1,75	6,87(*)	1,790	,002	1,76	11,98
1,75		,75	-26,67(*)	2,443	,000	-33,74	-19,61
		1,00	-19,69(*)	2,128	,000	-25,74	-13,64
		1,25	-13,41(*)	1,811	,000	-18,58	-8,24
		1,50	-6,87(*)	1,790	,002	-11,98	-1,76
<b>PAD</b>	,75	1,00	4,03	2,049	,422	-1,90	9,97
		1,25	8,54(*)	1,811	,000	3,21	13,88
		1,50	9,87(*)	1,838	,000	4,47	15,27
		1,75	13,49(*)	1,821	,000	8,13	18,85
1,00		,75	-4,03	2,049	,422	-9,97	1,90
		1,25	4,51(*)	1,458	,024	,35	8,67
		1,50	5,84(*)	1,491	,001	1,59	10,08
		1,75	9,46(*)	1,471	,000	5,27	13,65
1,25		,75	-8,54(*)	1,811	,000	-13,88	-3,21
		1,00	-4,51(*)	1,458	,024	-8,67	-,35
		1,50	1,33	1,143	,942	-1,92	4,57
		1,75	4,95(*)	1,116	,000	1,78	8,12
1,50		,75	-9,87(*)	1,838	,000	-15,27	-4,47
		1,00	-5,84(*)	1,491	,001	-10,08	-1,59
		1,25	-1,33	1,143	,942	-4,57	1,92
		1,75	3,62(*)	1,159	,021	,33	6,92
1,75		,75	-13,49(*)	1,821	,000	-18,85	-8,13
		1,00	-9,46(*)	1,471	,000	-13,65	-5,27
		1,25	-4,95(*)	1,116	,000	-8,12	-1,78
		1,50	-3,62(*)	1,159	,021	-6,92	-,33
<b>EtCO2</b>	,75	1,00	,24	,413	1,000	-,96	1,43
		1,25	-,22	,561	1,000	-1,83	1,38
		1,50	-2,94(*)	,662	,000	-4,83	-1,05
		1,75	-1,82	,639	,054	-3,65	,02
1,00		,75	-,24	,413	1,000	-1,43	,96
		1,25	-,46	,530	,992	-1,97	1,05
		1,50	-3,18(*)	,635	,000	-4,99	-1,36
		1,75	-2,06(*)	,612	,011	-3,81	-,30
1,25		,75	,22	,561	1,000	-1,38	1,83
		1,00	,46	,530	,992	-1,05	1,97
		1,50	-2,71(*)	,740	,003	-4,82	-,61
		1,75	-1,59	,720	,253	-3,64	,46
1,50		,75	2,94(*)	,662	,000	1,05	4,83
		1,00	3,18(*)	,635	,000	1,36	4,99
		1,25	2,71(*)	,740	,003	,61	4,82
		1,75	1,12	,801	,832	-1,15	3,40
1,75		,75	1,82	,639	,054	-,02	3,65
		1,00	2,06(*)	,612	,011	,30	3,81
		1,25	1,59	,720	,253	-,46	3,64
		1,50	-1,12	,801	,832	-3,40	1,15
<b>BIS</b>	,75	1,00	6,83(*)	2,112	,017	,76	12,91
		1,25	23,98(*)	1,673	,000	19,06	28,90
		1,50	23,44(*)	1,731	,000	18,38	28,51
		1,75	22,77(*)	1,912	,000	17,24	28,30
1,00		,75	-6,83(*)	2,112	,017	-12,91	-,76

	1,25	17,14(*)	1,665	,000	12,39	21,90
	1,50	16,61(*)	1,723	,000	11,69	21,52
	1,75	15,93(*)	1,905	,000	10,51	21,36
1,25	,75	-23,98(*)	1,673	,000	-28,90	-19,06
	1,00	-17,14(*)	1,665	,000	-21,90	-12,39
	1,50	-,54	1,143	1,000	-3,78	2,71
	1,75	-1,21	1,403	,993	-5,21	2,79
1,50	,75	-23,44(*)	1,731	,000	-28,51	-18,38
	1,00	-16,61(*)	1,723	,000	-21,52	-11,69
	1,25	,54	1,143	1,000	-2,71	3,78
	1,75	-,67	1,471	1,000	-4,86	3,52
1,75	,75	-22,77(*)	1,912	,000	-28,30	-17,24
	1,00	-15,93(*)	1,905	,000	-21,36	-10,51
	1,25	1,21	1,403	,993	-2,79	5,21
	1,50	,67	1,471	1,000	-3,52	4,86

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

La CAM media de sevoflurano de los 5 animales fue  $2,14 \pm 0,21$ . El tiempo medio desde la inducción a la intubación fue de  $5,2 \pm 0,5$  minutos.

En lo referente a la FC, existen diferencias significativas entre las CAM y según el periodo de estudio. El estímulo doloroso supone un incremento en cada una de las CAM en la frecuencia cardiaca. Después del estímulo se produce una reducción de las CAM. Así mismo existe interacción entre las dos variables independientes. 0,75 y 1 CAM no presentan diferencias significativas entre ambas. Lo mismo le ocurre a 1,25 y 1,5 MAC. Sin embargo si existen diferencias significativas entre 0,75-1 y 1,25-1,5 CAM. 1,75 CAM presenta diferencias significativas con cada una de las CAM restantes.

Para la PAM, en la T2 de Tamhame se observa como no existen diferencias significativas para 0,75-1 CAM, ni entre 1,25-1,5 CAM. Sin embargo si existen diferencias significativas entre ambos grupos, y entre 1,75 CAM y el resto de las CAM. El estímulo doloroso implica una elevación de la PAM. Existen diferencias significativas para los valores medios de PAM entre las CAM y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Al incrementar las CAM se produce una reducción de la PAM, tanto antes como después del estímulo.

Para la PAS se observa como existen diferencias significativas entre cada una de las CAM, aunque entre 0,75-1 CAM existe dudas de si existen o no diferencias significativas. Aunque en la gráfica se observa ausencia de interacción entre las dos

variables independientes, la ANOVA no clarifica si existe o no interacción ( $p \leq 0,049$ ) entre ambas. El estímulo doloroso implica una elevación de la PAS.

Para la PAD se observa como no existen diferencias significativas para 0,75-1 CAM, ni entre 1,25-1,5 CAM. Sin embargo, sí existen diferencias significativas entre ambos grupos, y entre 1,75 CAM y el resto de las CAM. El estímulo doloroso implica una elevación de la PAD.

Sobre la FR, no existen diferencias significativas entre los valores de FR entre cada una de las 5 CAM. Sí existen diferencias significativas entre antes y después de aplicar el estímulo doloroso. Existe un incremento de la FR tras aplicar el estímulo. No existe interacción entre las dos variables independientes.

Existen diferencias significativas entre los valores de EtCO<sub>2</sub> antes y después del estímulo, así como entre las diferentes CAM. No existe interacción entre las dos variables independientes. La aplicación de un estímulo doloroso implica una reducción de los valores de EtCO<sub>2</sub>. Existen diferencias significativas entre 0,75- 1- 1,25 y 1,5 - 1,75 CAM.

En cuanto al BIS existen diferencias significativas entre 0,75, 1, y 1,25-1,5-1-1,75 CAM. Así mismo existen diferencias entre antes y después del estímulo, pero solo en las dos primeras CAM. Hay una interacción entre las dos variables independientes. Dos individuos mostraron valores elevados del BIS (96 en el paciente 1 y 64 en el paciente 5) a 1,75 CAM, junto a valores elevados de tasa de supresión

### 3ª PARTE. CORRELACIONES

#### 3.1 CAM y BIS

		CAM	BIS
CAM	Correlación de Pearson	1	-,593(**)
	Sig.		,000
	N	400	343

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01.

A mayor concentración anestésica de sevoflurano, menor será el valor BIS. Existe una correlación moderada entre ambos parámetros. Sin embargo si se repite la correlación solo para 1,5-1,75 CAM se observa que no hay correlación entre las dos variables.

		CAM	BIS
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	,038
	Sig.		,643
	N	160	150

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Si se hace para 0,75-1-1,25 CAM se observa que la correlación es aun más intensa que para la relación global de las dos variables.

		CAM	BIS
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	<b>-,710(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>
	N	240	193

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

### 3.2 BIS- Parámetros Hemodinámicos

		BIS	PAM	PAS	PAD	FC
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,435(**)</b>	<b>,437(**)</b>	<b>,409(**)</b>	<b>,383(**)</b>
	Sig.		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	343	343	343	343	341

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Existe una correlación moderada entre el BIS y los parámetros cardiovasculares. Aunque si selecciona solo de 1,5-1,75 CAM, no existe correlación salvo para la frecuencia cardiaca.

		BIS	PAM	PAS	PAD	FC
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	,055	-,050	,044	<b>,342(**)</b>
	Sig.		,501	,547	,594	<b>,000</b>
	N	150	150	150	150	150

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

#### IV. RESULTADOS

En cambio si se selecciona de 0,75 a 1,25 CAM la correlación se produce de manera moderada tanto con las presiones arteriales como con la frecuencia cardiaca.

		BIS	PAM	PAS	PAD	FC
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	,429(**)	,442(**)	,413(**)	,302(**)
	Sig.		,000	,000	,000	,000
	N	193	193	193	193	191

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01.

#### 3.3 CAM - Parámetros Hemodinámicos

		CAM	FC	PAM	PAS	PAD
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	-,400(**)	-,389(**)	-,392(**)	-,331(**)
	Sig.		,000	,000	,000	,000
	N	160	160	160	160	160
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	-,400(**)	1	,565(**)	,418(**)	,610(**)
	Sig.	,000		,000	,000	,000
	N	160	160	160	160	160
<b>PAM</b>	Correlación de Pearson	-,389(**)	,565(**)	1	,924(**)	,944(**)
	Sig.	,000	,000		,000	,000
	N	160	160	160	160	160
<b>PAS</b>	Correlación de Pearson	-,392(**)	,418(**)	,924(**)	1	,891(**)
	Sig.	,000	,000	,000		,000
	N	160	160	160	160	160
<b>PAD</b>	Correlación de Pearson	-,331(**)	,610(**)	,944(**)	,891(**)	1
	Sig.	,000	,000	,000	,000	
	N	160	160	160	160	160

\*\* La correlación es significante al nivel 0,01.

Las variables hemodinámicas sí guardan una correlación moderada negativa con todas las concentraciones anestésicas de sevoflurano.

4ª PARTE. GASOMETRÍAS

	Número MAC	Media	Desv. típ.	N
<b>pH</b>	1,00	7,39000	,000000	12
	1,25	7,41100	,000000	12
	1,50	7,36950	,002554	24
	1,75	7,31900	,021452	24
	Total	7,36300	,036504	72
<b>pCO2</b>	1,00	33,800	,0000	12
	1,25	31,200	,0000	12
	1,50	35,200	,6129	24
	1,75	39,050	,5618	24
	Total	35,583	2,8497	72
<b>pO2</b>	1,00	476,500	,0000	12
	1,25	492,600	,0000	12
	1,50	432,300	23,4947	24
	1,75	474,250	7,4059	24
	Total	463,700	27,1357	72
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	1,00	20,100	,0000	12
	1,25	19,700	,0000	12
	1,50	20,050	,2554	24
	1,75	20,100	,9194	24
	Total	20,017	,5619	72
<b>ctCO2</b>	1,00	21,100	,0000	12
	1,25	20,700	,0000	12
	1,50	21,150	,2554	24
	1,75	21,350	,8683	24
	Total	21,133	,5597	72
<b>BE (B)</b>	1,00	-4,100	,0000	12
	1,25	-4,400	,0000	12
	1,50	-4,750	,1532	24
	1,75	-6,050	1,4812	24
	Total	-5,017	1,1444	72

	Número MAC	Media	Desv. típ.	N
<b>SODIO</b>	1,00	132,700	,0000	12
	1,25	132,500	,0000	12
	1,50	136,350	,2554	24
	1,75	134,050	5,0565	24
	Total	134,333	3,2748	72
<b>POTASIO</b>	1,00	3,8500	,00000	12
	1,25	3,5800	,00000	12
	1,50	3,9950	,27070	24
	1,75	4,2600	,09194	24
	Total	3,9900	,28784	72
<b>CALCIO</b>	1,00	1,2500	,00000	12
	1,25	1,1400	,00000	12
	1,50	1,3250	,00511	24
	1,75	1,2750	,07661	24
	Total	1,2650	,07642	72
<b>COLORO</b>	1,00	101,00	,000	12
	1,25	98,00	,000	12
	1,50	103,00	3,065	24
	1,75	103,50	4,597	24
	Total	102,00	3,723	72
<b>ANION GAP</b>	1,00	15,500	,0000	12
	1,25	18,400	,0000	12
	1,50	17,300	2,7581	24
	1,75	15,100	,2043	24
	Total	16,450	2,0330	72

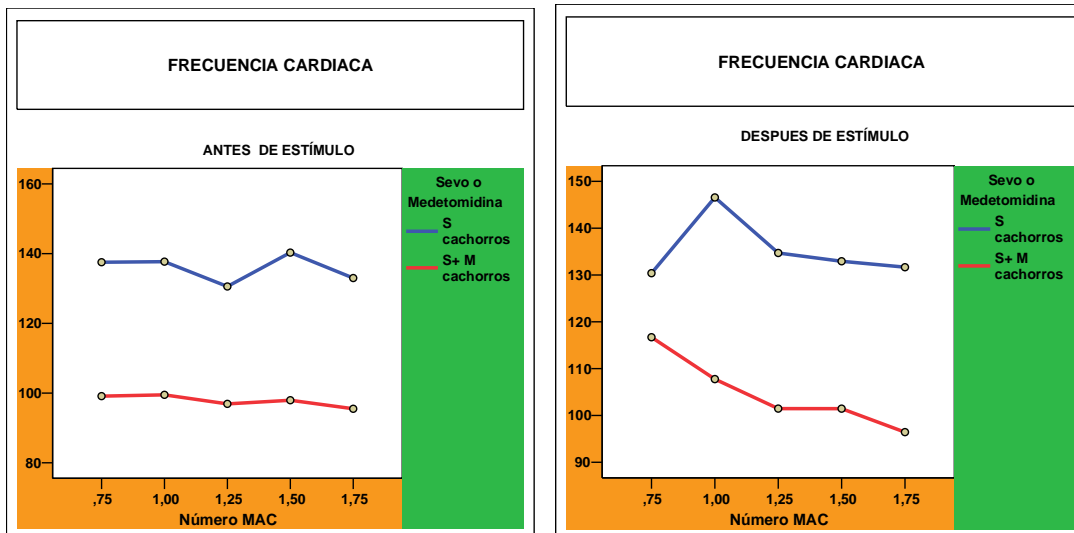


**5º PARTE. ANOVA 3 VÍAS**

a) *Frecuencia cardiaca*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	148839,666	1	148839,666	1867,657	,000
PROT * CAM	1889,110	4	472,277	5,926	,000
PROT * ESTÍMULO	1801,554	1	1801,554	22,606	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	2239,398	4	559,850	7,025	,000

Significativa al nivel **0,05**.

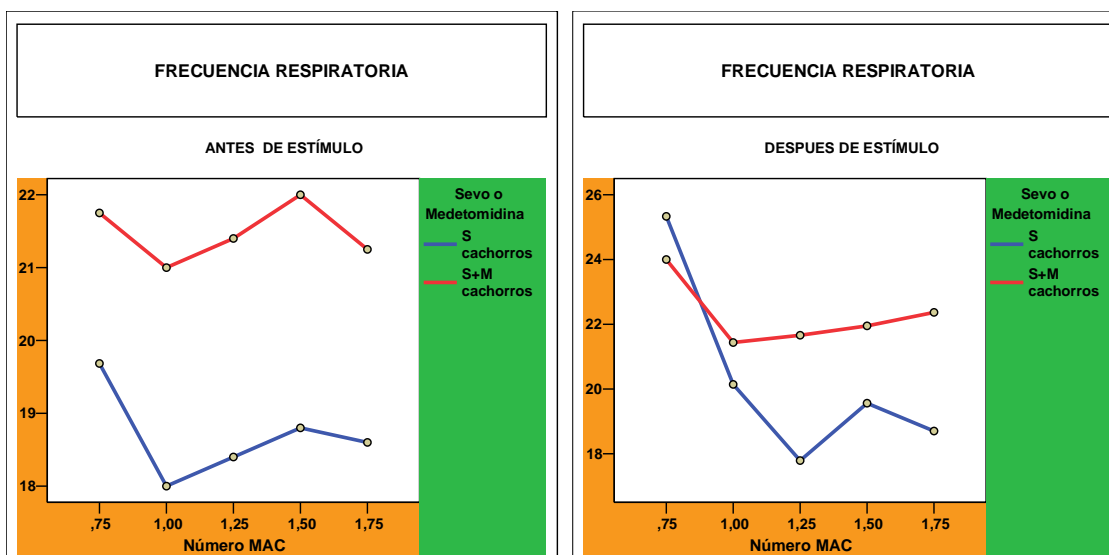


La infusión de medetomidina produce una reducción de la frecuencia cardiaca en cada una de las 5 CAM y tanto antes como después del estímulo doloroso. En la tabla ANOVA se comprueba la interacción que existe entre los tres factores CAM -estímulo-protocolo, para explicar las diferencias entre las medias de la FC entre el protocolo sevoflurano en cachorros y sevoflurano más medetomidina en cachorros.

b) *Frecuencia Respiratoria*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	701,236	1	701,236	73,420	,000
PROT * CAM	112,224	4	28,056	2,937	,020
PROT * ESTÍMULO	20,114	1	20,114	2,106	,147
PROT * CAM * ESTÍMULO	73,712	4	18,428	1,929	,104

Significativa al nivel **0,05**.

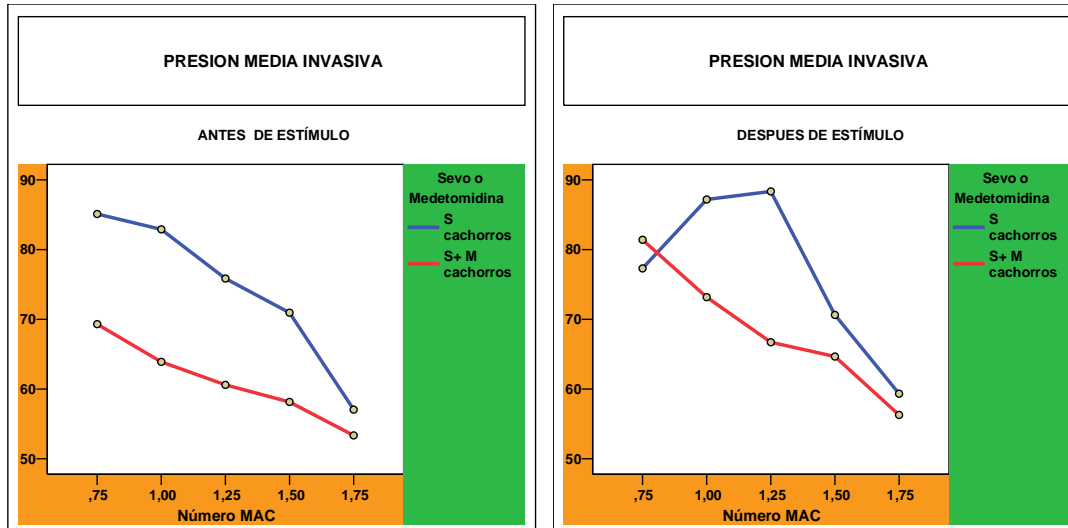


La infusión de medetomidina produce un incremento de la frecuencia respiratoria antes del estímulo doloroso a cualquier CAM. Sin embargo, después del estímulo a bajas concentraciones, no hay diferencias entre ambos protocolos anestésicos para la FR. Al incrementar las CAM de sevoflurano nuevamente, la infusión de medetomidina incrementa los valores de FR, con respecto al protocolo de sevoflurano. Esta es la explicación por la que no existen diferencias entre protocolos en función de la aplicación de los estímulos. Estos efectos deben ser analizados conjuntamente a la acción que la infusión de medetomidina ejerce sobre la fracción espirada de dióxido de carbono.

c) *Presión arterial media (PAM)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	14420,586	1	14420,586	131,388	,000
PROT * CAM	4667,998	4	1166,999	10,633	,000
PROT * ESTÍMULO	849,427	1	849,427	7,739	,006
PROT * CAM * ESTÍMULO	1986,461	4	496,615	4,525	,001

Significativa al nivel 0,05.

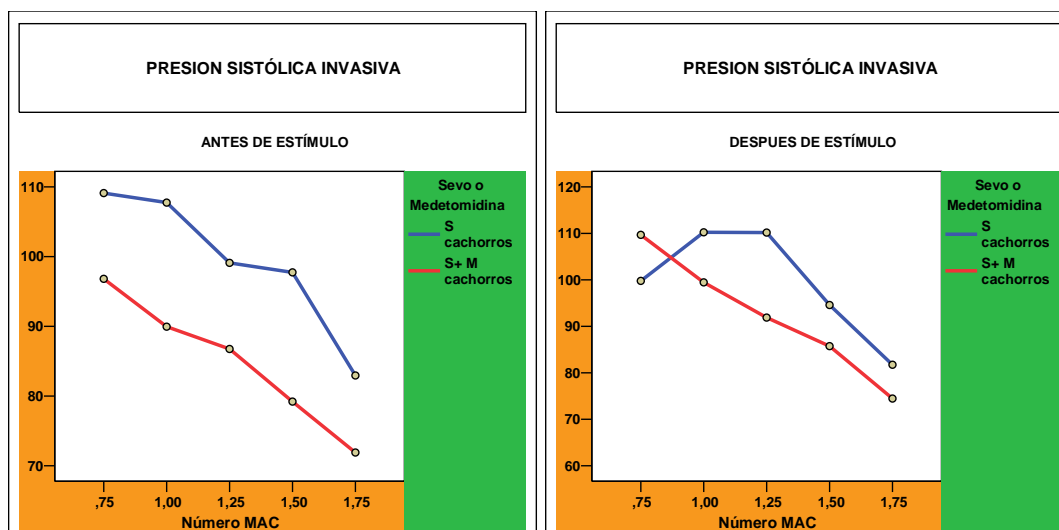


En la tabla ANOVA se comprueba la interacción que existe entre los tres factores CAM -estímulo- protocolo, para explicar las diferencias entre las medias de la PAM entre el protocolo sevoflurano en cachorros y sevoflurano más medetomidina en cachorros. La infusión de medetomidina ejerce una reducción de los valores de PAM a cualquier CAM y tanto antes como después del estímulo. El único punto en el que el valor de PAM en S es inferior al de S+M es a 0,75 CAM -después, aunque no existen diferencias significativas. Tampoco existen diferencias significativas a 1,75 CAM.

*d) Presión arterial sistólica (PAS)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	14475,682	1	14475,682	88,553	<b>,000</b>
PROT * CAM	2712,823	4	678,206	4,149	<b>,003</b>
PROT * ESTÍMULO	1698,570	1	1698,570	10,391	<b>,001</b>
PROT * CAM * ESTÍMULO	2279,474	4	569,869	3,486	<b>,008</b>

Significativa al nivel **0,05**.

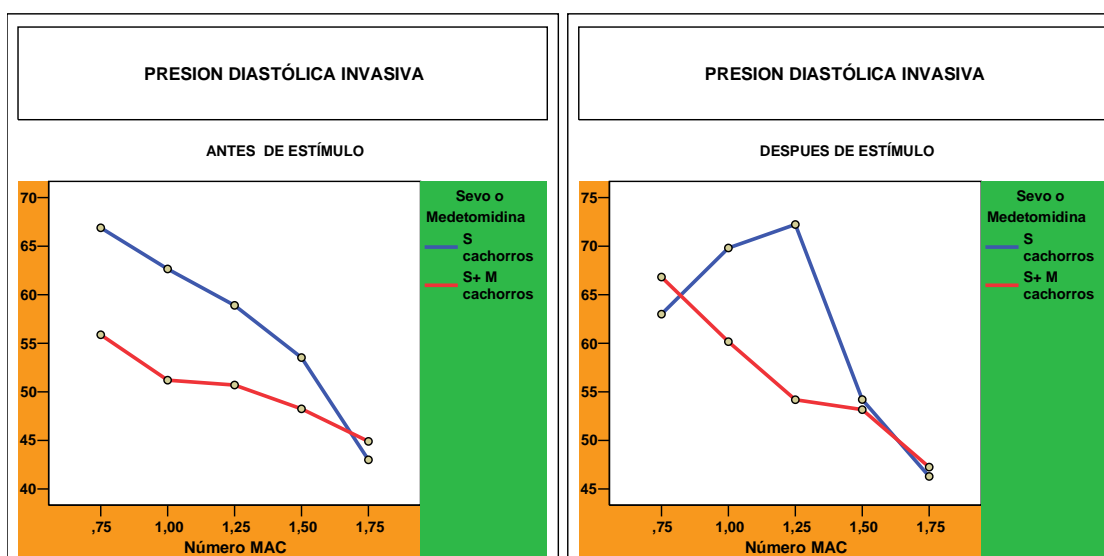


La infusión de medetomidina ejerce una reducción de los valores de PAS a cualquier CAM y tanto antes como después del estímulo. El único punto en el que el valor de PAS en S es inferior al de S+M es a 0,75 CAM -después, aunque no existen diferencias significativas. Tampoco existen diferencias significativas a 1,75 CAM.

#### e) Presión arterial diastólica (PAD)

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	4228,135	1	4228,135	55,383	,000
PROT * CAM	3988,038	4	997,010	13,059	,000
PROT * ESTÍMULO	127,887	1	127,887	1,675	,196
PROT * CAM * ESTÍMULO	1764,435	4	441,109	5,778	,000

Significativa al nivel 0,05.

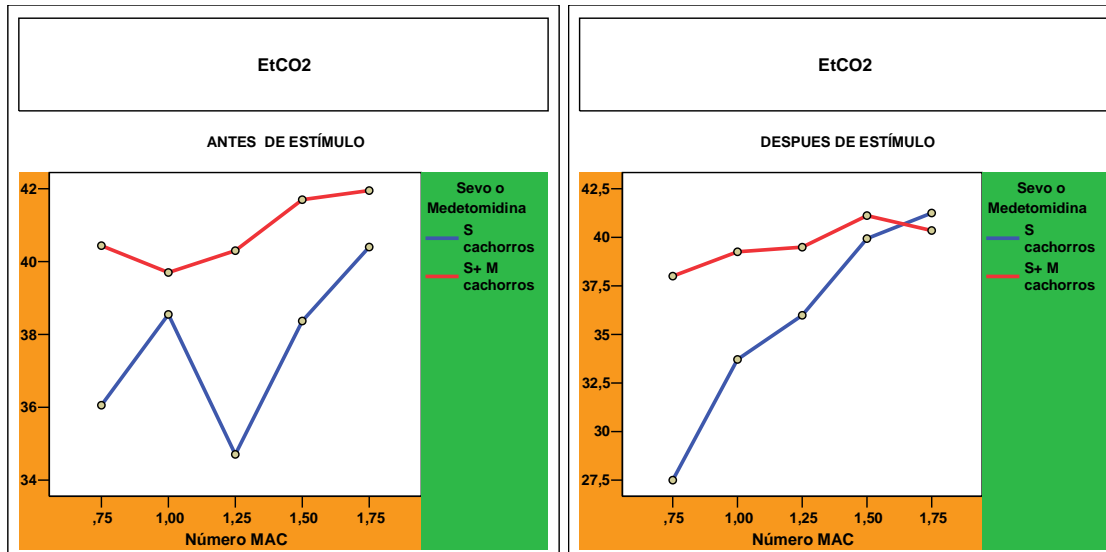


La infusión de medetomidina produce una reducción de la PAD a todas las CAM a excepción de 1,75 CAM, y 0,75 CAM -después. A planos profundos de anestesia (a partir de 1,5 CAM) no existen diferencias significativas entre ambos protocolos. El estímulo doloroso no supone una diferencia estadísticamente significativa, como queda demostrado en el modelo lineal general, en el que aparece una significación de 0,196.

*f) Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	1609,303	1	1609,303	94,130	,000
PROT * CAM	612,055	4	153,014	8,950	,000
PROT * ESTÍMULO	18,343	1	18,343	1,073	,301
PROT * CAM * ESTÍMULO	399,259	4	99,815	5,838	,000

Significativa al nivel 0,05.

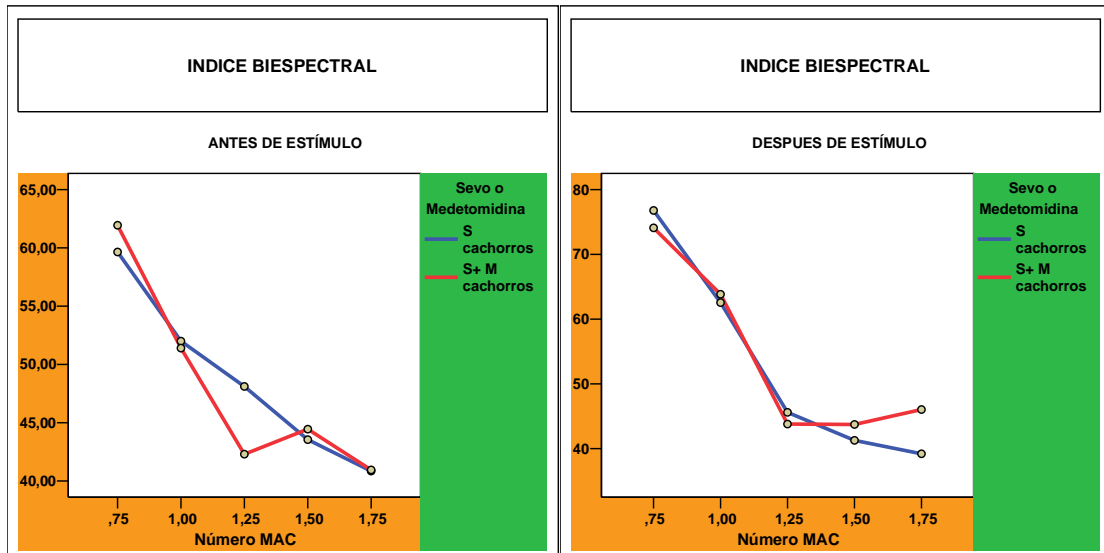


La infusión de medetomidina produce una elevación de los valores de dióxido de carbono a cualquier concentración anestésica de sevoflurano, y tanto antes como después del estímulo. Tan solo a 1,75 CAM -después S+M tiene un valor inferior de EtCO<sub>2</sub> que S. No existen diferencias significativas entre la interacción protocolo anestésico y estímulo doloroso.

g) *Índice Bispectral (BIS)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	185,286	1	185,286	2,018	,156
PROT * CAM	1322,340	4	330,585	3,600	<b>,006</b>
PROT * ESTÍMULO	,029	1	,029	,000	,986
PROT * CAM * ESTÍMULO	945,102	4	236,275	2,573	<b>,037</b>

Significativa al nivel **0,05**.



No existen diferencias significativas para el índice bispectral entre ambos protocolos. Las diferencias que se producen son debidas únicamente a la acción de la CAM de sevoflurano, que produce una reducción de los valores de BIS de manera inversamente proporcional a su concentración. Las correlaciones del valor BIS con la CAM de sevoflurano son similares en los dos protocolos (-,595 en S y -,593 en S + M).



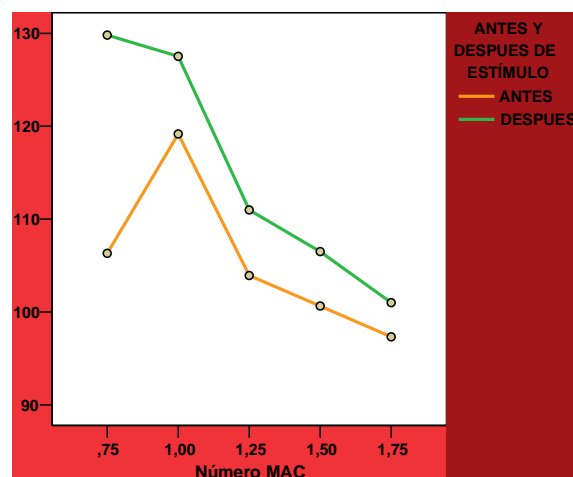
**3° ESTUDIO VALORACIÓN DEL BIS, EL LE 95 Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO (SA). COMPARACIÓN ENTRE Sc Y Sa.**

**1ª PARTE DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES ANTES/DESPUÉS Y PARA CADA MAC**

*a) Frecuencia Cardiaca*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	106,31	22,861	16
	DESPUES	129,81	19,477	48
	Media estímulo	123,94	22,641	64
1,00	ANTES	119,17	24,627	24
	DESPUES	127,53	20,807	72
	Media estímulo	125,44	21,992	96
1,25	ANTES	103,93	14,484	28
	DESPUES	110,99	9,991	84
	Media estímulo	109,22	11,623	112
1,50	ANTES	100,64	10,239	28
	DESPUES	106,50	11,831	84
	Media estímulo	105,04	11,690	112
1,75	ANTES	97,32	8,079	28
	DESPUES	101,00	8,364	84
	Media estímulo	100,08	8,411	112
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>104,95</b>	<b>17,830</b>	<b>124</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>113,35</b>	<b>17,908</b>	<b>372</b>
	<b>Media global</b>	<b>111,25</b>	<b>18,238</b>	<b>496</b>

FRECUENCIA CARDIACA

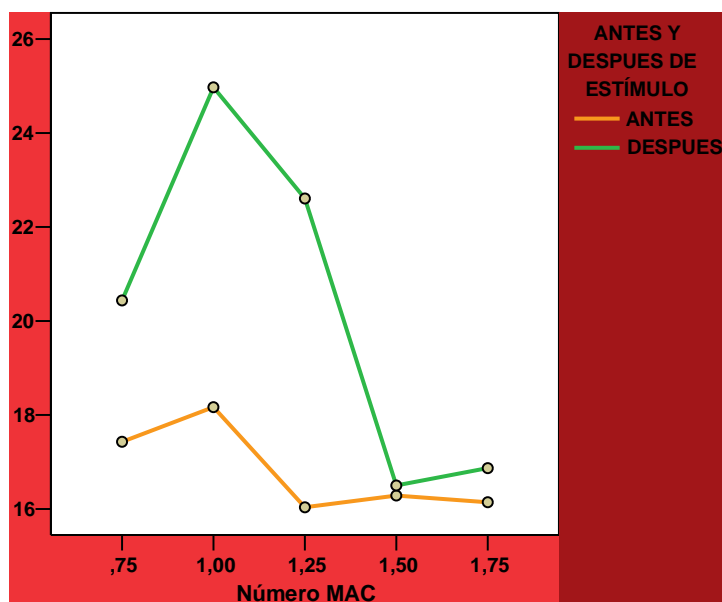




*b) Frecuencia Respiratoria*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	17,43	3,081	14
	DESPUES	20,44	6,174	48
	Media estímulo	19,76	5,745	62
1,00	ANTES	18,17	3,953	24
	DESPUES	24,97	6,128	72
	Media estímulo	23,27	6,373	96
1,25	ANTES	16,04	2,617	28
	DESPUES	22,61	6,729	84
	Media estímulo	20,96	6,610	112
1,50	ANTES	16,29	2,537	28
	DESPUES	16,50	2,562	84
	Media estímulo	16,45	2,546	112
1,75	ANTES	16,14	1,758	28
	DESPUES	16,87	2,940	84
	Media estímulo	16,69	2,705	112
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>16,70</b>	<b>2,889</b>	<b>122</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>20,11</b>	<b>6,074</b>	<b>372</b>
	<b>Media global</b>	<b>19,27</b>	<b>5,655</b>	<b>494</b>

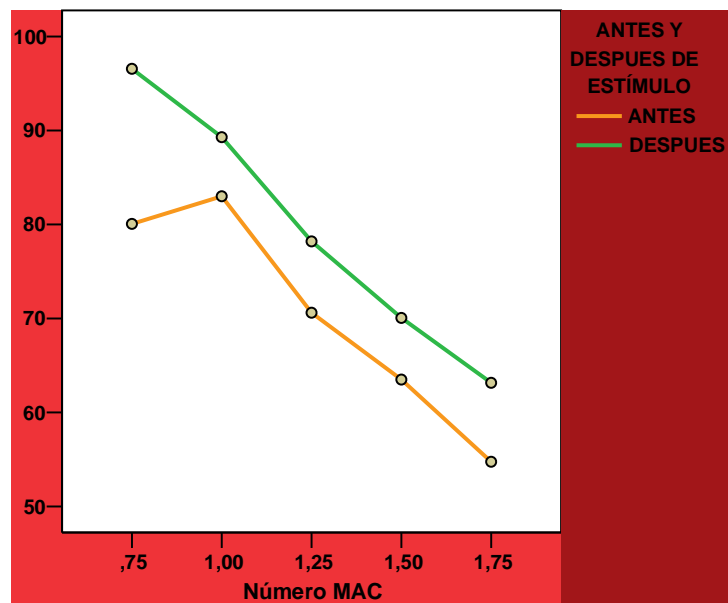
FRECUENCIA RESPIRATORIA



c) *Presión arterial media (PAM)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	80,06	20,557	16
	DESPUES	96,56	10,070	48
	Media estímulo	92,44	15,104	64
1,00	ANTES	86,63	20,190	24
	DESPUES	89,29	11,696	72
	Media estímulo	88,62	14,222	96
1,25	ANTES	70,61	14,551	28
	DESPUES	78,20	11,394	84
	Media estímulo	76,30	12,629	112
1,50	ANTES	63,50	11,915	28
	DESPUES	70,06	10,839	84
	Media estímulo	68,42	11,424	112
1,75	ANTES	54,75	11,355	28
	DESPUES	63,15	10,297	84
	Media estímulo	61,05	11,136	112
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>69,74</b>	<b>19,063</b>	<b>124</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>77,48</b>	<b>15,853</b>	<b>372</b>
	<b>Media global</b>	<b>75,55</b>	<b>17,027</b>	<b>496</b>

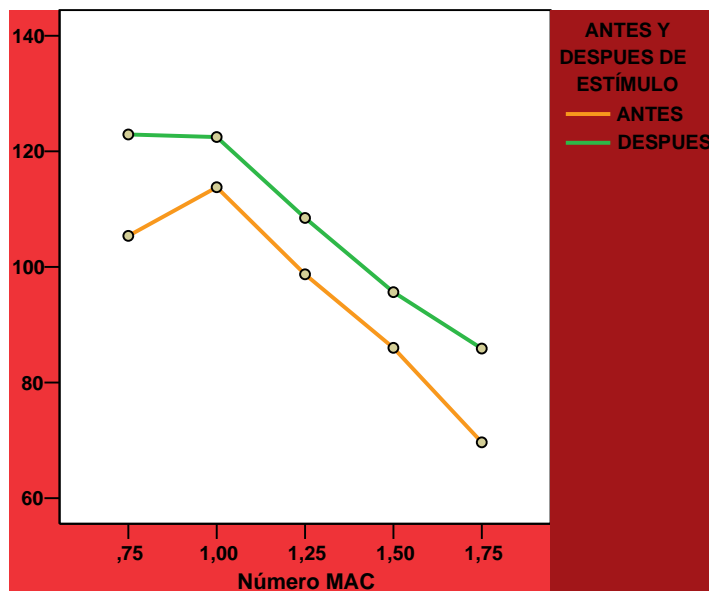
## PRESION MEDIA INVASIVA



*d) Presión arterial sistólica (PAS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	105,38	19,503	16
	DESPUES	122,92	12,783	48
	Media estímulo	118,53	16,464	64
1,00	ANTES	113,79	17,118	24
	DESPUES	122,47	15,156	72
	Media estímulo	120,30	16,028	96
1,25	ANTES	98,71	18,283	28
	DESPUES	108,48	12,186	84
	Media estímulo	106,04	14,504	112
1,50	ANTES	86,00	15,872	28
	DESPUES	95,64	12,530	84
	Media estímulo	93,23	14,010	112
1,75	ANTES	69,64	14,296	28
	DESPUES	85,87	13,166	84
	Media estímulo	81,81	15,138	112
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>93,06</b>	<b>22,842</b>	<b>124</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>105,05</b>	<b>19,442</b>	<b>372</b>
	<b>Media global</b>	<b>102,05</b>	<b>20,975</b>	<b>496</b>

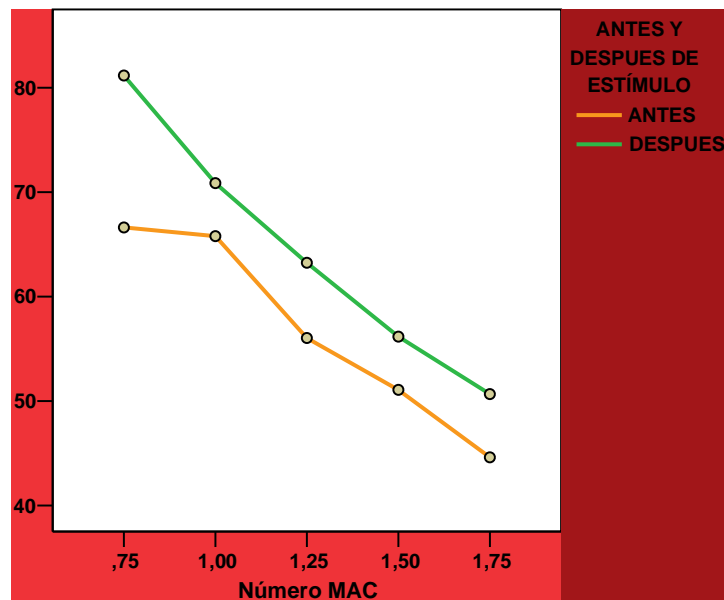
**PRESION SISTÓLICA INVASIVA**



e) *Presión arterial diastólica (PAD)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	66,63	20,320	16
	DESPUES	81,17	10,936	48
	Media estímulo	77,53	15,093	64
1,00	ANTES	65,79	13,931	24
	DESPUES	70,86	11,580	72
	Media estímulo	69,59	12,332	96
1,25	ANTES	56,04	12,764	28
	DESPUES	63,24	10,634	84
	Media estímulo	61,44	11,576	112
1,50	ANTES	51,07	9,537	28
	DESPUES	56,17	9,865	84
	Media estímulo	54,89	9,990	112
1,75	ANTES	44,61	8,883	28
	DESPUES	50,67	8,620	84
	Media estímulo	49,15	9,039	112
Total	ANTES	55,59	15,100	124
	DESPUES	62,59	14,285	372
	Media global	60,84	14,792	496

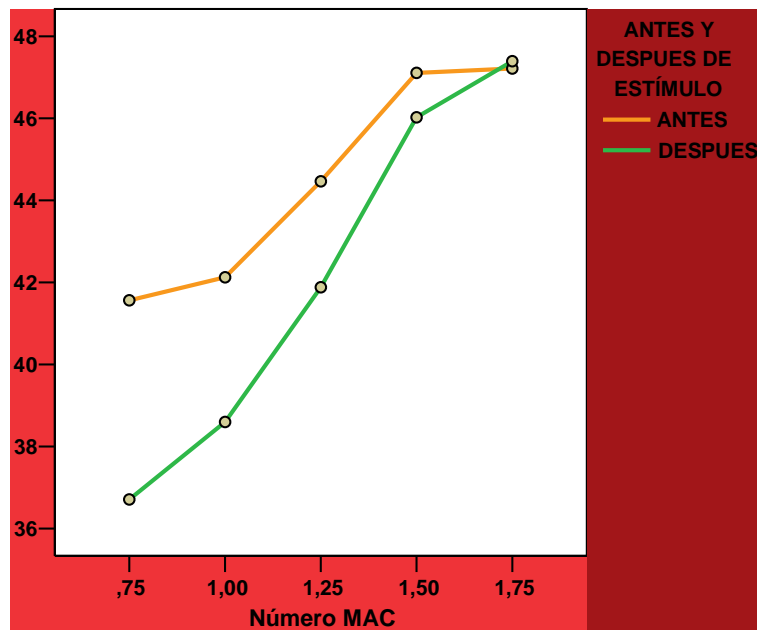
## PRESION DIASTÓLICA INVASIVA



*e) Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	41,56	4,381	16
	DESPUES	36,71	7,784	48
	Media estímulo	37,92	7,366	64
1,00	ANTES	42,13	6,583	24
	DESPUES	38,60	5,256	72
	Media estímulo	39,48	5,787	96
1,25	ANTES	44,46	4,534	28
	DESPUES	41,88	5,985	84
	Media estímulo	42,53	5,748	112
1,50	ANTES	47,11	3,457	28
	DESPUES	46,02	4,628	84
	Media estímulo	46,29	4,376	112
1,75	ANTES	47,21	4,589	28
	DESPUES	47,39	6,624	84
	Media estímulo	47,35	6,160	112
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>44,85</b>	<b>5,246</b>	<b>124</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>42,76</b>	<b>7,151</b>	<b>372</b>
	<b>Media global</b>	<b>43,28</b>	<b>6,782</b>	<b>496</b>

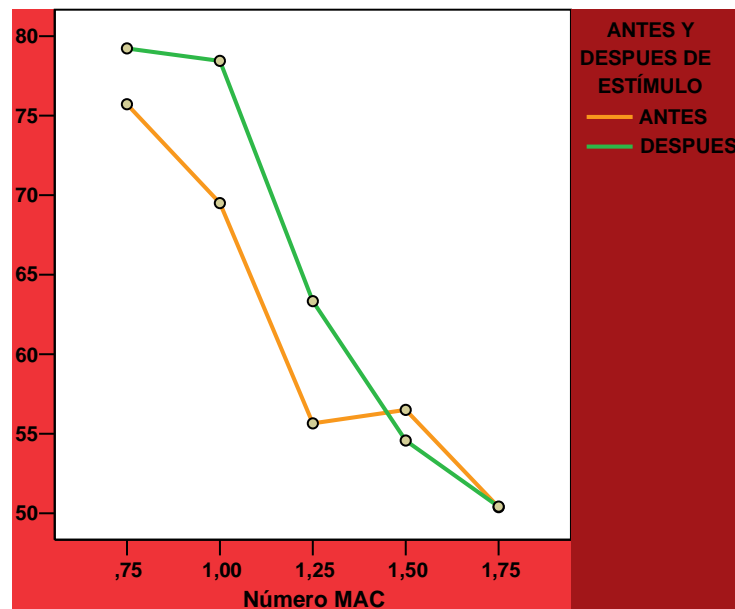
EtCO<sub>2</sub>



f) *Índice Bispectral (BIS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	75,71	13,076	14
	DESPUES	79,23	8,926	48
	Media estímulo	78,44	10,001	62
1,00	ANTES	69,50	10,194	18
	DESPUES	78,44	6,035	70
	Media estímulo	76,61	7,897	88
1,25	ANTES	55,65	5,812	23
	DESPUES	63,33	12,235	84
	Media estímulo	61,68	11,588	107
1,50	ANTES	56,50	12,297	22
	DESPUES	54,57	5,901	84
	Media estímulo	54,97	7,641	106
1,75	ANTES	50,38	6,719	21
	DESPUES	50,42	8,751	60
	Media estímulo	50,41	8,232	81
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>60,12</b>	<b>13,058</b>	<b>98</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>64,23</b>	<b>14,283</b>	<b>346</b>
	<b>Media global</b>	<b>63,32</b>	<b>14,111</b>	<b>444</b>

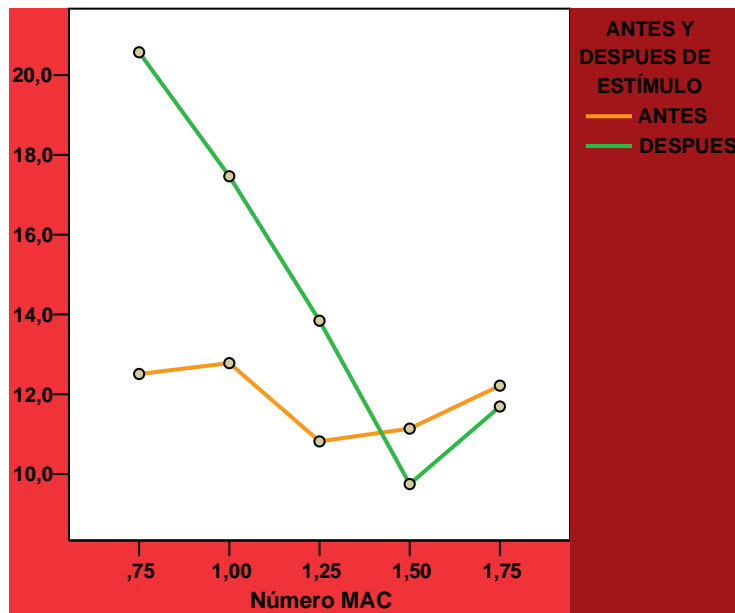
## INDICE BIESPECTRAL



g) *Límite espectral 95*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	12,506	2,7241	16
	DESPUES	20,572	4,3644	33
	Media estímulo	17,938	5,4425	49
1,00	ANTES	12,779	2,2475	24
	DESPUES	17,463	3,5083	62
	Media estímulo	16,156	3,8295	86
1,25	ANTES	10,818	1,9162	28
	DESPUES	13,843	4,6430	77
	Media estímulo	13,036	4,3027	105
1,50	ANTES	11,138	2,1587	24
	DESPUES	9,748	,9382	78
	Media estímulo	10,075	1,4433	102
1,75	ANTES	12,215	3,2576	27
	DESPUES	11,692	3,0968	76
	Media estímulo	11,829	3,1321	103
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>11,822</b>	<b>2,5757</b>	<b>119</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>13,731</b>	<b>4,8826</b>	<b>326</b>
	<b>Media global</b>	<b>13,221</b>	<b>4,4642</b>	<b>445</b>

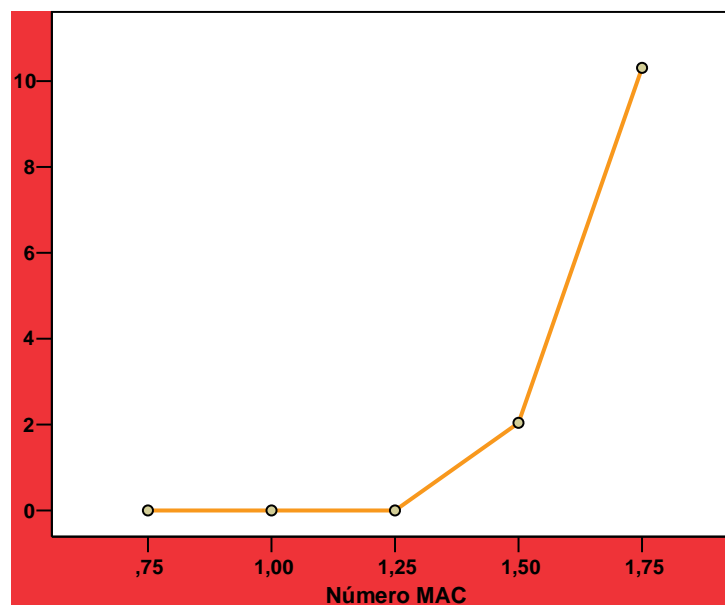
Límite espectral 95



h) Tasa de supresión

CAM	Media	Desv. típ.	N
,75	,00	,000	16
1,00	,00	,000	24
1,25	,00	,000	28
1,50	2,04	5,427	25
1,75	10,31	19,320	26
<b>Total</b>	<b>2,68</b>	<b>10,105</b>	<b>119</b>

Tasa de supresión





**2ª PARTE: MODELO LINEAL GENERAL****2.1 Normalidad:****Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FC	PAM	PAS	PAD
N		124	124	124	124
Parámetros normales	Media	104,95	69,04	93,06	55,59
	Desviación típica	17,830	17,476	22,842	15,100
Diferencias más extremas	Absoluta	,156	,107	,070	,118
	Positiva	,156	,107	,070	,118
	Negativa	-,099	-,052	-,054	-,066
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,743	1,194	,775	1,319
<b>Sig.</b>		<b>,005</b>	,116	,586	,062

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		EtCO2	FR	BIS	LE95
N		124	122	101	119
Parámetros normales	Media	44,85	16,70	59,63	11,822
	Desviación típica	5,246	2,889	14,631	2,5757
Diferencias más extremas	Absoluta	,072	,267	,106	,106
	Positiva	,042	,267	,106	,106
	Negativa	-,072	-,175	-,106	-,084
Z de Kolmogorov-Smirnov		,796	2,954	1,069	1,151
<b>Sig.</b>		,550	<b>,000</b>	,203	,141

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

Con la excepción de la FC y la FR todas las demás variables cumplen los criterios de la normalidad. Sin embargo para estas dos variables se cumplen que todos los valores se incluyen en el intervalo  $x \pm 2dt$ , que asimetría  $\leq$  error asimetría y que curtosis  $\leq$  error curtosis. Por ello y según el teorema central del límite se considera que tanto la FC como la FR siguen una distribución normal.

## 2.2 Homoscedasticidad

### Contraste de Levene

	F	gl1	gl2	Significación
FRECUENCIA CARDIACA	8,075	4	92	,000
FRECUENCIA RESPIRATORIA	7,457	4	92	,000
PRESION MEDIA INVASIVA	4,935	4	92	,001
PRESION SISTÓLICA INVASIVA	2,424	4	92	,054
PRESION DIASTÓLICA INVASIVA	7,646	4	92	,000
EtCO2	2,856	4	92	,028
INDICE BIESPECTRAL	2,201	4	92	,075
Límite espectral 95	,624	4	92	,647

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

Tan solo cumplen la homogeneidad de varianzas el BIS y el LE95. El valor de PAS es muy próximo al rechazo de la hipótesis nula. Por ello sobre todas las variables, menos las dos anteriores, se realiza un post hoc de T2 de Tamhame. Para el BIS y el LE95 se aplica una post hoc de Bonferroni.

## 2.3 ANOVA de 2 vías

Variable Independiente	Variable dependiente	SC III	gl	MC	F	Sig
<b>ESTÍMULO</b>	FC	3393,461	1	3393,461	16,667	,000
	FR	735,113	1	735,113	30,933	,000
	PAM	5431,418	1	5431,418	36,793	,000
	PAS	14842,314	1	14842,314	71,840	,000
	PAD	3226,144	1	3226,144	26,461	,000
	EtCO2	927,324	1	927,324	35,187	,000
	BIS	1952,104	1	1952,104	27,668	,000
	LE95	491,206	1	491,206	54,460	,000

IV. RESULTADOS

<b>MAC</b>	FC	18671,802	4	4667,951	22,926	,000
	FR	1494,253	4	373,563	15,719	,000
	PAM	31617,534	4	7904,384	53,544	,000
	PAS	61203,156	4	15300,789	74,059	,000
	PAD	21724,051	4	5431,013	44,546	,000
	EtCO2	2151,761	4	537,940	20,412	,000
	BIS	30190,605	4	7547,651	106,975	,000
	LE95	1401,286	4	350,322	38,840	,000
	<b>ESTÍMULO * CAM</b>	FC	645,785	4	161,446	,793
	FR	664,070	4	166,018	6,986	,000
	PAM	615,085	4	153,771	1,042	,385
	PAS	2788,940	4	697,235	3,375	,010
	PAD	311,585	4	77,896	,639	,635
	EtCO2	257,889	4	64,472	2,446	,046
	BIS	1461,771	4	365,443	5,180	,000
	LE95	763,648	4	190,912	21,166	,000

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

**2.4 Post hoc****2.4.1 T2 de Tamhane**

Variable dependiente	(I) Número MAC	(J) Número MAC	Diferencia entre medias (I - J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
<b>FC</b>	,75	1,00	-,63	3,631	1,000	-10,97	9,71
		1,25	15,58(*)	3,058	,000	6,78	24,39
		1,50	19,77(*)	3,060	,000	10,96	28,58
		1,75	24,73(*)	2,962	,000	16,17	33,29
	1,00	,75	,63	3,631	1,000	-9,71	10,97
		1,25	16,21(*)	2,499	,000	9,11	23,32
		1,50	20,40(*)	2,502	,000	13,29	27,52
		1,75	25,36(*)	2,381	,000	18,56	32,15
	1,25	,75	-15,58(*)	3,058	,000	-24,39	-6,78
		1,00	-16,21(*)	2,499	,000	-23,32	-9,11
		1,50	4,19	1,558	,075	-,22	8,59
		1,75	9,14(*)	1,356	,000	5,31	12,98
	1,50	,75	-19,77(*)	3,060	,000	-28,58	-10,96
		1,00	-20,40(*)	2,502	,000	-27,52	-13,29
		1,25	-4,19	1,558	,075	-8,59	,22
		1,75	4,96(*)	1,361	,003	1,10	8,81
	1,75	,75	-24,73(*)	2,962	,000	-33,29	-16,17
		1,00	-25,36(*)	2,381	,000	-32,15	-18,56
1,25		-9,14(*)	1,356	,000	-12,98	-5,31	
1,50		-4,96(*)	1,361	,003	-8,81	-1,10	
<b>FR</b>	,75	1,00	-3,51(*)	,977	,004	-6,29	-,73
		1,25	-1,21	,960	,907	-3,94	1,53
		1,50	3,31(*)	,768	,000	1,10	5,53
		1,75	3,07(*)	,773	,002	,84	5,30
	1,00	,75	3,51(*)	,977	,004	,73	6,29
		1,25	2,31	,902	,107	-,25	4,86
		1,50	6,82(*)	,694	,000	4,85	8,80
		1,75	6,58(*)	,699	,000	4,59	8,58
	1,25	,75	1,21	,960	,907	-1,53	3,94
		1,00	-2,31	,902	,107	-4,86	,25
		1,50	4,52(*)	,669	,000	2,61	6,42
		1,75	4,28(*)	,675	,000	2,36	6,19
	1,50	,75	-3,31(*)	,768	,000	-5,53	-1,10
		1,00	-6,82(*)	,694	,000	-8,80	-4,85
		1,25	-4,52(*)	,669	,000	-6,42	-2,61
		1,75	-,24	,351	,999	-1,23	,75
	1,75	,75	-3,07(*)	,773	,002	-5,30	-,84
		1,00	-6,58(*)	,699	,000	-8,58	-4,59
1,25		-4,28(*)	,675	,000	-6,19	-2,36	
1,50		,24	,351	,999	-,75	1,23	
<b>PAM</b>	,75	1,00	4,97	2,334	,301	-1,69	11,64

IV. RESULTADOS

		1,25	16,39(*)	2,278	,000	9,88	22,90
		1,50	24,27(*)	2,221	,000	17,92	30,63
		1,75	31,64(*)	2,207	,000	25,32	37,96
1,00		,75	-4,97	2,334	,301	-11,64	1,69
		1,25	11,42(*)	1,763	,000	6,42	16,41
		1,50	19,30(*)	1,688	,000	14,52	24,08
		1,75	26,67(*)	1,671	,000	21,93	31,40
1,25		,75	-16,39(*)	2,278	,000	-22,90	-9,88
		1,00	-11,42(*)	1,763	,000	-16,41	-6,42
		1,50	7,88(*)	1,609	,000	3,33	12,43
		1,75	15,25(*)	1,591	,000	10,75	19,75
1,50		,75	-24,27(*)	2,221	,000	-30,63	-17,92
		1,00	-19,30(*)	1,688	,000	-24,08	-14,52
		1,25	-7,88(*)	1,609	,000	-12,43	-3,33
		1,75	7,37(*)	1,508	,000	3,10	11,63
1,75		,75	-31,64(*)	2,207	,000	-37,96	-25,32
		1,00	-26,67(*)	1,671	,000	-31,40	-21,93
		1,25	-15,25(*)	1,591	,000	-19,75	-10,75
		1,50	-7,37(*)	1,508	,000	-11,63	-3,10
<b>PAS</b>	,75	1,00	-1,75	2,682	,999	-9,39	5,89
		1,25	12,51(*)	2,528	,000	5,29	19,73
		1,50	25,32(*)	2,503	,000	18,16	32,47
		1,75	36,74(*)	2,561	,000	29,43	44,05
1,00		,75	1,75	2,682	,999	-5,89	9,39
		1,25	14,27(*)	2,134	,000	8,22	20,31
		1,50	27,07(*)	2,104	,000	21,11	33,03
		1,75	38,49(*)	2,173	,000	32,34	44,64
1,25		,75	-12,51(*)	2,528	,000	-19,73	-5,29
		1,00	-14,27(*)	2,134	,000	-20,31	-8,22
		1,50	12,80(*)	1,905	,000	7,42	18,19
		1,75	24,22(*)	1,981	,000	18,62	29,83
1,50		,75	-25,32(*)	2,503	,000	-32,47	-18,16
		1,00	-27,07(*)	2,104	,000	-33,03	-21,11
		1,25	-12,80(*)	1,905	,000	-18,19	-7,42
		1,75	11,42(*)	1,949	,000	5,91	16,93
1,75		,75	-36,74(*)	2,561	,000	-44,05	-29,43
		1,00	-38,49(*)	2,173	,000	-44,64	-32,34
		1,25	-24,22(*)	1,981	,000	-29,83	-18,62
		1,50	-11,42(*)	1,949	,000	-16,93	-5,91
<b>PAD</b>	,75	1,00	8,23(*)	2,310	,005	1,63	14,83
		1,25	16,39(*)	2,224	,000	10,02	22,75
		1,50	22,93(*)	2,154	,000	16,75	29,11
		1,75	28,67(*)	2,117	,000	22,59	34,75
1,00		,75	-8,23(*)	2,310	,005	-14,83	-1,63
		1,25	8,16(*)	1,667	,000	3,43	12,88
		1,50	14,70(*)	1,573	,000	10,24	19,16
		1,75	20,44(*)	1,521	,000	16,13	24,76
1,25		,75	-16,39(*)	2,224	,000	-22,75	-10,02
		1,00	-8,16(*)	1,667	,000	-12,88	-3,43
		1,50	6,54(*)	1,445	,000	2,46	10,63
		1,75	12,29(*)	1,388	,000	8,36	16,21

	1,50	,75	-22,93(*)	2,154	,000	-29,11	-16,75
		1,00	-14,70(*)	1,573	,000	-19,16	-10,24
		1,25	-6,54(*)	1,445	,000	-10,63	-2,46
		1,75	5,74(*)	1,273	,000	2,14	9,34
	1,75	,75	-28,67(*)	2,117	,000	-34,75	-22,59
		1,00	-20,44(*)	1,521	,000	-24,76	-16,13
		1,25	-12,29(*)	1,388	,000	-16,21	-8,36
		1,50	-5,74(*)	1,273	,000	-9,34	-2,14
<b>EtCO2</b>	,75	1,00	-1,48	1,117	,876	-4,67	1,71
		1,25	-4,53(*)	1,093	,001	-7,65	-1,40
		1,50	-8,29(*)	1,035	,000	-11,27	-5,32
		1,75	-9,35(*)	1,113	,000	-12,53	-6,17
	1,00	,75	1,48	1,117	,876	-1,71	4,67
		1,25	-3,05(*)	,802	,002	-5,32	-,78
		1,50	-6,82(*)	,721	,000	-8,86	-4,77
		1,75	-7,87(*)	,829	,000	-10,22	-5,52
	1,25	,75	4,53(*)	1,093	,001	1,40	7,65
		1,00	3,05(*)	,802	,002	,78	5,32
		1,50	-3,77(*)	,683	,000	-5,70	-1,84
		1,75	-4,82(*)	,796	,000	-7,07	-2,57
	1,50	,75	8,29(*)	1,035	,000	5,32	11,27
		1,00	6,82(*)	,721	,000	4,77	8,86
		1,25	3,77(*)	,683	,000	1,84	5,70
		1,75	-1,05	,714	,783	-3,07	,97
	1,75	,75	9,35(*)	1,113	,000	6,17	12,53
		1,00	7,87(*)	,829	,000	5,52	10,22
		1,25	4,82(*)	,796	,000	2,57	7,07
		1,50	1,05	,714	,783	-,97	3,07

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

#### 2.4.2 Bonferroni

Variable dependiente	(I) Número MAC	(J) Número MAC	Diferencia entre medias (I - J)	Error tip.	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
<b>LE95</b>	,75	1,00	1,618(*)	,5539	,037	,055	3,182
		1,25	4,987(*)	,5330	,000	3,482	6,492
		1,50	8,051(*)	,5348	,000	6,541	9,560
		1,75	7,541(*)	,5527	,000	5,981	9,101
	1,00	,75	-1,618(*)	,5539	,037	-3,182	-,055
		1,25	3,369(*)	,4521	,000	2,093	4,645
		1,50	6,433(*)	,4541	,000	5,151	7,715
		1,75	5,923(*)	,4751	,000	4,581	7,264
	1,25	,75	-4,987(*)	,5330	,000	-6,492	-3,482
		1,00	-3,369(*)	,4521	,000	-4,645	-2,093

IV. RESULTADOS

		1,50	3,064(*)	,4284	,000	1,854	4,273
		1,75	2,554(*)	,4505	,000	1,282	3,826
1,50		,75	-8,051(*)	,5348	,000	-9,560	-6,541
		1,00	-6,433(*)	,4541	,000	-7,715	-5,151
		1,25	-3,064(*)	,4284	,000	-4,273	-1,854
		1,75	-,510	,4526	1,000	-1,788	,768
1,75		,75	-7,541(*)	,5527	,000	-9,101	-5,981
		1,00	-5,923(*)	,4751	,000	-7,264	-4,581
		1,25	-2,554(*)	,4505	,000	-3,826	-1,282
		1,50	,510	,4526	1,000	-,768	1,788
<b>BIS</b>	,75	1,00	3,34	1,545	,314	-1,02	7,70
		1,25	17,36(*)	1,487	,000	13,16	21,56
		1,50	26,16(*)	1,492	,000	21,95	30,37
		1,75	29,81(*)	1,542	,000	25,45	34,16
1,00		,75	-3,34	1,545	,314	-7,70	1,02
		1,25	14,03(*)	1,261	,000	10,46	17,59
		1,50	22,82(*)	1,267	,000	19,25	26,40
		1,75	26,47(*)	1,326	,000	22,73	30,21
1,25		,75	-17,36(*)	1,487	,000	-21,56	-13,16
		1,00	-14,03(*)	1,261	,000	-17,59	-10,46
		1,50	8,80(*)	1,195	,000	5,42	12,17
		1,75	12,44(*)	1,257	,000	8,89	15,99
1,50		,75	-26,16(*)	1,492	,000	-30,37	-21,95
		1,00	-22,82(*)	1,267	,000	-26,40	-19,25
		1,25	-8,80(*)	1,195	,000	-12,17	-5,42
		1,75	3,64(*)	1,263	,041	,08	7,21
1,75		,75	-29,81(*)	1,542	,000	-34,16	-25,45
		1,00	-26,47(*)	1,326	,000	-30,21	-22,73
		1,25	-12,44(*)	1,257	,000	-15,99	-8,89
		1,50	-3,64(*)	1,263	,041	-7,21	-,08

- La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

La CAM media de sevoflurano de los 5 animales fue  $2,18 \pm 0,28$ . El tiempo medio desde la inducción a la intubación fue de  $8,5 \pm 1,7$  minutos.

Sobre la FC posee diferencias significativas entre las CAM y según el periodo de estudio. El estímulo doloroso supone un incremento en cada una de las CAM en la frecuencia cardiaca. No existen diferencias significativas entre 0,75 y 1 CAM pero si entre estas concentraciones y el resto de CAM de sevoflurano. Se observa que a partir de 1 CAM a mayor concentración anestésica menor es la FC. El estímulo doloroso implica una elevación de la FC en todas las CAM estudiadas.

Sobre la PAM Existen diferencias significativas para los valores medios de PAM entre las CAM y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Como bien queda reflejado en la gráfica, no existe interacción entre las dos variables independientes, de

tal manera que la acción conjunta de ambas variables supone un efecto sumatorio de ambas. No hay diferencias significativas entre 0,75 y 1 CAM pero sí entre estas y el resto de CAM.

Sobre la PAS existen diferencias significativas para los valores medios de PAS entre las CAM y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Existe interacción entre ambas variables independientes a la hora de influir en la variabilidad de las medias de la PAS. No hay diferencias significativas entre 0,75 y 1 CAM pero sí entre estas y el resto de MAC. Tras el estímulo doloroso se produce una elevación de la PAS a todas las CAM.

Sobre la PAD existen diferencias significativas para los valores medios de PAD entre las CAM y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Como bien queda reflejado en la gráfica, no existe interacción entre las dos variables independientes, de tal manera que la acción conjunta de ambas variables supone un efecto sumatorio de ambas. Existen diferencias significativas entre cada una de las CAM estudiadas. Tras la aplicación del estímulo doloroso se produce una elevación significativa de la PAD.

Sobre la FR existen diferencias significativas entre antes y después del estímulo excepto a 1,5 y 1,75 CAM. No hay un patrón claro de respuesta de la FR por la acción de los agentes anestésicos.

Existen diferencias significativas para los valores medios de EtCO<sub>2</sub> entre las CAM y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Así mismo existe interacción entre ambas variables independientes que son responsables de producir el 30,4% de los cambios en el EtCO<sub>2</sub>. El estímulo doloroso ejerce una reducción de los valores de EtCO<sub>2</sub>. Las diferencias entre antes y después del estímulo se producen entre 0,75-1,25 CAM. Hay una correlación positiva entre la CAM de sevoflurano y el valor de EtCO<sub>2</sub>.

Existen diferencias significativas para los valores medios de BIS entre las MAC y según se haya producido o no el estímulo doloroso. Así mismo existe interacción entre ambas variables independientes que son responsables de producir el 64,6% de los cambios en el BIS. Existen diferencias significativas entre todas las MAC a excepción de 1,5 y 1,75. Hay una elevación del BIS tras el estímulo doloroso hasta 1,25 MAC. A mayor concentración anestésica de sevoflurano menor es el BIS.



**3ª PARTE. CORRELACIONES****3.1 CAM, BIS, LE95**

		BIS	MAC	LE 95
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	<b>-,736(**)</b>	<b>,719(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	444	444	406
<b>LE 95</b>	Correlación de Pearson	<b>,719(**)</b>	<b>-,509(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	406	445	445

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Hay una fuerte correlación negativa entre el BIS y la fracción espirada de sevoflurano, de tal manera que a mayor concentración anestésica de sevoflurano menor es el valor BIS. Existe así mismo una buena correlación positiva entre el límite espectral 95 y el BIS. El límite espectral 95 cuenta con una correlación negativa moderada con la fracción espirada de sevoflurano, aunque de menor intensidad que el BIS.

**3.2 BIS- Parámetros Hemodinámicos**

		FC	PAM	PAS	PAD	BIS	LE95
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	<b>,362(**)</b>	<b>,489(**)</b>	<b>,539(**)</b>	<b>,436(**)</b>	1	<b>,719(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	444	444	444	444	444	406
<b>LE 95</b>	Correlación de Pearson	<b>,270(**)</b>	<b>,481(**)</b>	<b>,497(**)</b>	<b>,448(**)</b>	<b>,719(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	445	445	445	445	406	445

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Existe una correlación moderada positiva entre las variables hemodinámicas y el BIS de igual intensidad que la que existe entre las variables hemodinámicas y el límite espectral 95. Especialmente en el caso de las presiones arteriales, más que con la frecuencia cardiaca, en cuyo caso la correlación con ambos parámetros encefalográficos es bastante baja.

### 3.3 MAC- Parámetros Hemodinámicos

		FC	PAM	PAS	PAD	MAC
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,683(**)</b>	<b>,523(**)</b>	<b>,683(**)</b>	<b>-,512(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	496	496	496	496	496
<b>PAM</b>	Correlación de Pearson	<b>,683(**)</b>	1	<b>,916(**)</b>	<b>,980(**)</b>	<b>-,666(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	496	496	496	496	496
<b>PAS</b>	Correlación de Pearson	<b>,523(**)</b>	<b>,916(**)</b>	1	<b>,854(**)</b>	<b>-,675(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	496	496	496	496	496
<b>PAD</b>	Correlación de Pearson	<b>,683(**)</b>	<b>,980(**)</b>	<b>,854(**)</b>	1	<b>-,639(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	496	496	496	496	496
<b>MAC</b>	Correlación de Pearson	<b>-,512(**)</b>	<b>-,666(**)</b>	<b>-,675(**)</b>	<b>-,639(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	496	496	496	496	512

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Existe una correlación moderada entre el grado de profundidad anestésica y las variables hemodinámicas, que son en cualquier caso inferiores (0,683) al grado de correlación existente entre el BIS (0,736) y las diferentes concentraciones anestésicas de sevoflurano.

La correlación observada entre el BIS y la CAM de sevoflurano es fuerte, por lo que diseñamos un modelo de regresión lineal simple asociados a estos valores.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error tip.	Beta			Limite inferior	Limite superior
(Constante)	103,990	1,837		56,614	<b>,000</b>	<b>100,380</b>	<b>107,600</b>
Número MAC	-31,734	1,389	-,736	22,849	<b>,000</b>	<b>-34,464</b>	<b>-29,004</b>

La recta de regresión del modelo sería:

$$IC = 103,990 - 31,734CAM$$

Si hacemos el ajuste a 1,5CAM a partir de los límites inferior y superior establecidos por el modelo obtenemos:

$$IC = 100,38 - 34,464 \times 1,5 = 48,68$$

$$IC = 107,60 - 29,004 \times 1,5 = 64,09$$

En base a estos resultados podemos afirmar con un 95% de confianza que los valores BIS en adultos anestesiados a una concentración de sevoflurano que se ajuste al plano anestésico quirúrgico se situarían en el intervalo **50-65**.

## 4ª PARTE. GASOMETRÍAS

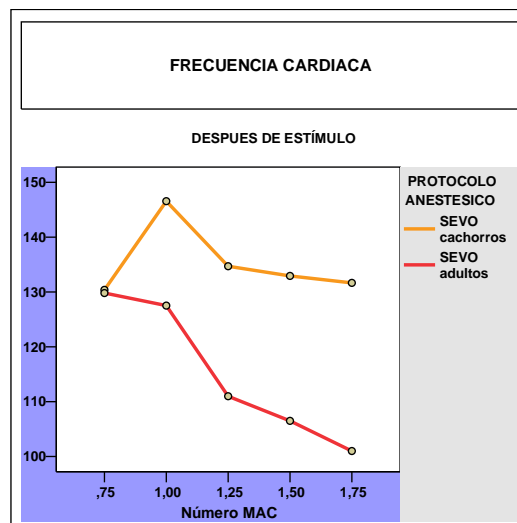
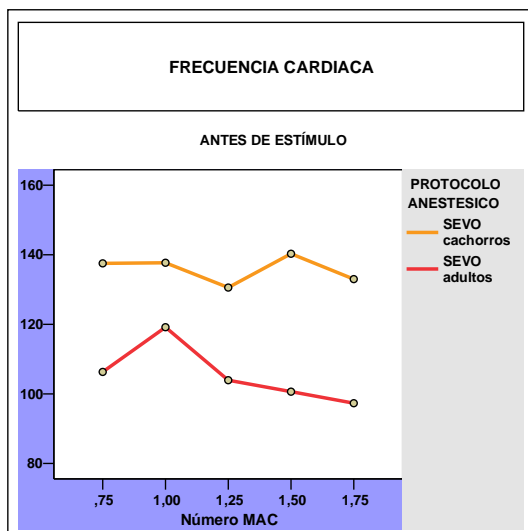
	CAM	Media	Desv. típ.	N		CAM	Media	Desv. típ.	N	
<u>pH</u>	,75	7,37467	,037851	36	<u>SODIO</u>	,75	125,000	,0000	12	
	1,00	7,35850	,028091	24		1,00	125,400	3,2717	36	
	1,25	7,33825	,046412	48		1,25	129,775	3,2088	48	
	1,50	7,31467	,021960	72		1,50	131,875	3,9214	48	
	1,75	7,30700	,039321	72		1,75	134,350	1,5794	48	
	<b>Total</b>	<b>7,32971</b>	<b>,042955</b>	<b>252</b>		<b>Total</b>	<b>130,325</b>	<b>4,4718</b>	<b>192</b>	
<u>pCO2</u>	,75	34,933	5,5957	36	<u>POTASIO</u>	,75	3,1800	,00000	12	
	1,00	35,250	1,6855	24		1,00	3,0600	,20834	36	
	1,25	39,025	2,8155	48		1,25	3,2525	,41449	48	
	1,50	42,217	2,1586	72		1,50	3,6850	,52659	48	
	1,75	39,036	14,8779	72		1,75	4,0575	,71550	48	
	<b>Total</b>	<b>38,996</b>	<b>8,7594</b>	<b>252</b>		<b>Total</b>	<b>3,5213</b>	<b>,62371</b>	<b>192</b>	
<u>pO2</u>	,75	512,900	23,4250	36	<u>CALCIO</u>	,75	1,0600	,00000	12	
	1,00	504,500	38,7151	24		1,00	1,0667	,06325	36	
	1,25	509,050	31,0634	48		1,25	1,0875	,05021	48	
	1,50	490,717	49,8496	72		1,50	1,1100	,00715	48	
	1,75	331,650	208,8756	72		1,75	1,0750	,10563	48	
	<b>Total</b>	<b>453,243</b>	<b>139,4270</b>	<b>252</b>		<b>Total</b>	<b>1,0844</b>	<b>,06631</b>	<b>192</b>	
<u>BICARBONATO</u>	,75	20,167	1,8411	36	<u>COLORO</u>	,75	106,00	,000	12	
	1,00	19,450	2,0941	24		1,00	98,33	3,734	36	
	1,25	21,200	1,4766	48		1,25	101,00	4,167	48	
	1,50	21,267	1,4796	72		1,50	101,75	3,304	48	
	1,75	22,133	,6595	72		1,75	102,25	1,941	48	
	<b>Total</b>	<b>21,171</b>	<b>1,6497</b>	<b>252</b>		<b>Total</b>	<b>101,31</b>	<b>3,713</b>	<b>192</b>	
<u>ctCO2</u>	,75	21,300	2,0148	36	<u>ANION</u>	,75	4,600	,0000	12	
	1,00	20,550	2,0941	24		<u>GAP</u>	1,00	10,300	,5797	36
	1,25	22,425	1,5597	48			1,25	10,850	1,6146	48
	1,50	22,633	1,5146	72			1,50	12,425	3,8158	48
	1,75	23,583	,6889	72			1,75	14,250	1,2571	48
	<b>Total</b>	<b>22,476</b>	<b>1,7661</b>	<b>252</b>			<b>Total</b>	<b>11,600</b>	<b>3,1858</b>	<b>192</b>
<u>BE (B)</u>	,75	-4,800	1,4650	36						
	1,00	-5,200	2,4516	24						
	1,25	-4,325	1,5232	48						
	1,50	-5,033	1,4070	72						
	1,75	-4,667	,9827	72						
	<b>Total</b>	<b>-4,776</b>	<b>1,4820</b>	<b>252</b>						

**5º PARTE. ANOVA 3 VÍAS**

*a) Frecuencia cardiaca*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<b>PROTOCOLO</b>	92245,907	1	92245,907	539,841	<b>,000</b>
<b>PROTOCOLO * MAC</b>	7108,086	4	1777,021	10,399	<b>,000</b>
<b>PROTOCOLO * TIEMPO</b>	3820,505	1	3820,505	22,358	<b>,000</b>
<b>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</b>	3460,875	4	865,219	5,063	<b>,000</b>

Significativa al nivel **0,05**.

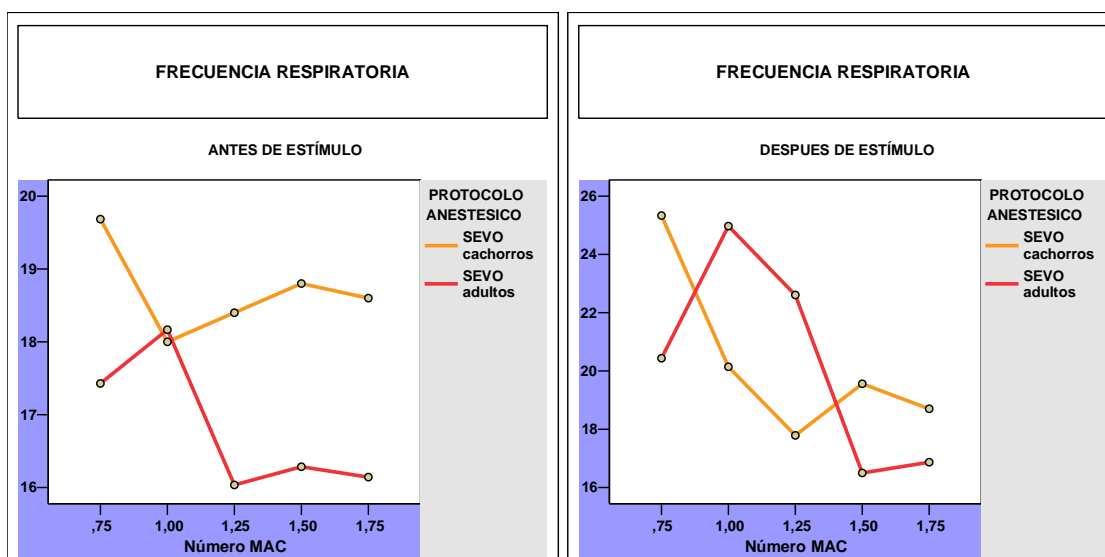


Hay diferencias entre ambos protocolos, a las diferentes CAM y tanto antes como después del estímulo. Los valores de FC son mayores en SEVO cachorros que en SEVO adultos. Únicamente no existen diferencias entre ambos a 0,75 CAM/después del estímulo, aunque las diferencias entre ambos son aun más marcadas a mayores concentraciones. Eso es debido a que en adultos existe una mayor correlación negativa con la CAM de SEVO (-0,512) mientras que en cachorros dicha correlación es más leve (-0,265). También es debido a que en cachorros las diferencias no se ven afectadas por el estímulo doloroso, mientras que en adultos se produce una elevación de los valores de FC a bajas concentraciones de sevoflurano.

*b) Frecuencia Respiratoria*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<u>PROTOCOLO</u>	130,619	1	130,619	7,347	<b>,007</b>
<u>PROTOCOLO * MAC</u>	827,018	4	206,754	11,629	<b>,000</b>
<u>PROTOCOLO * TIEMPO</u>	122,912	1	122,912	6,913	<b>,009</b>
<u>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</u>	453,105	4	113,276	6,371	<b>,000</b>

Significativa al nivel **0,05**.



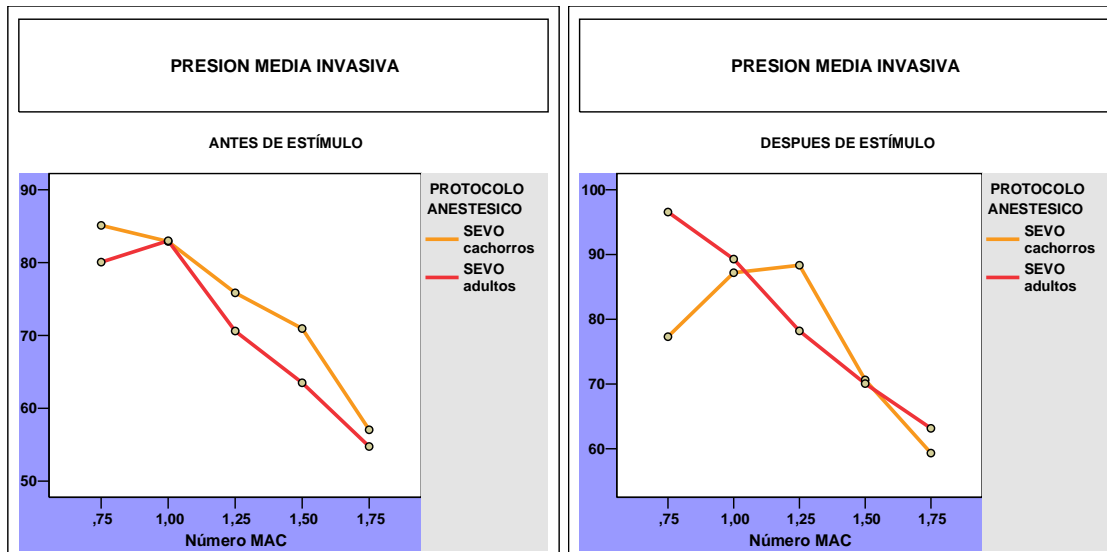
La comparación en base a la FR es complicada pues no aparece un patrón claro en ambos casos. Dado que se emplea la VPPI en estos estudios, es mejor comprobar por la gasometría la situación respiratoria y metabólica de los pacientes en ambos protocolos.

*c) Presión arterial media (PAM)*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<u>PROTOCOLO</u>	42,820	1	42,820	,299	,585
<u>PROTOCOLO * MAC</u>	3273,686	4	818,421	5,718	<b>,000</b>
<u>PROTOCOLO * TIEMPO</u>	1689,088	1	1689,088	11,800	<b>,001</b>
<u>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</u>	2675,187	4	668,797	4,672	<b>,001</b>

Significativa al nivel **0,05**.

IV. RESULTADOS

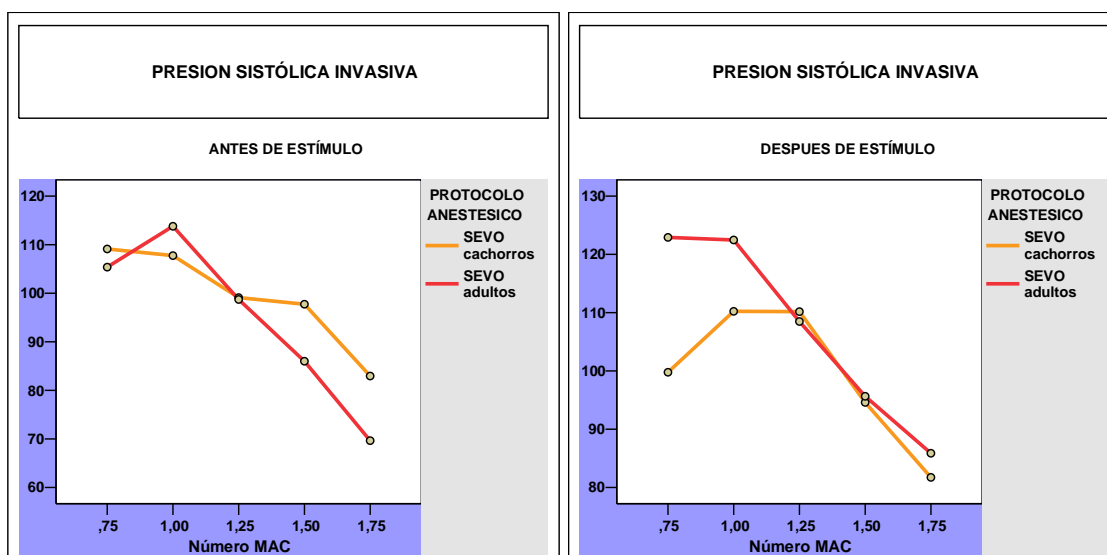


No existen diferencias significativas entre protocolos en general, aunque los valores de SEVO cachorros son algo superiores a los de adultos.

d) Presión arterial sistólica (PAS)

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<u>PROTOCOLO</u>	354,558	1	354,558	1,727	,189
<u>PROTOCOLO * MAC</u>	5995,028	4	1498,757	7,300	,000
<u>PROTOCOLO * TIEMPO</u>	5486,276	1	5486,276	26,722	,000
<u>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</u>	3017,697	4	754,424	3,675	,006

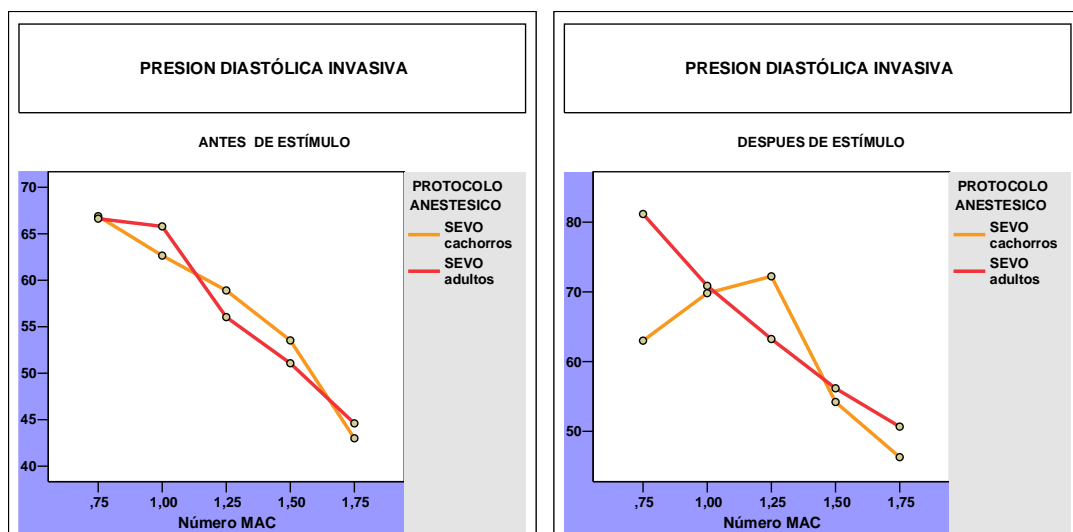
Significativa al nivel 0,05.



e) *Presión arterial diastólica (PAD)*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<u>PROTOCOLO</u>	352,893	1	352,893	3,209	,074
<u>PROTOCOLO * MAC</u>	3029,263	4	757,316	6,887	,000
<u>PROTOCOLO * TIEMPO</u>	431,749	1	431,749	3,926	,048
<u>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</u>	2002,199	4	500,550	4,552	,001

Significativa al nivel 0,05.

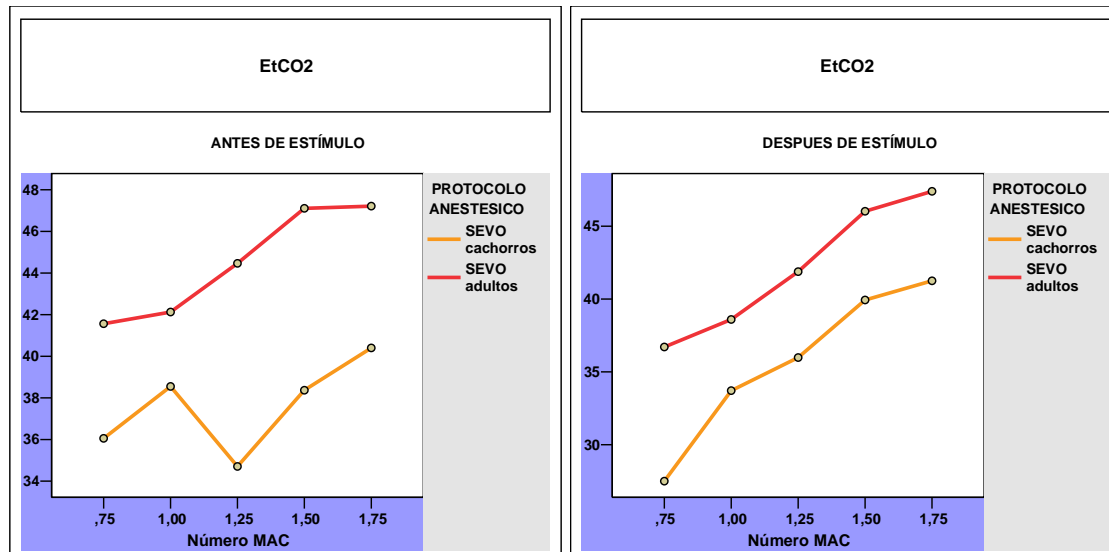
f) *Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<u>PROTOCOLO</u>	6348,654	1	6348,654	215,965	,000
<u>PROTOCOLO * MAC</u>	265,922	4	66,481	2,261	,061
<u>PROTOCOLO * TIEMPO</u>	6,728	1	6,728	,229	,632
<u>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</u>	232,884	4	58,221	1,981	,096

Significativa al nivel 0,05.



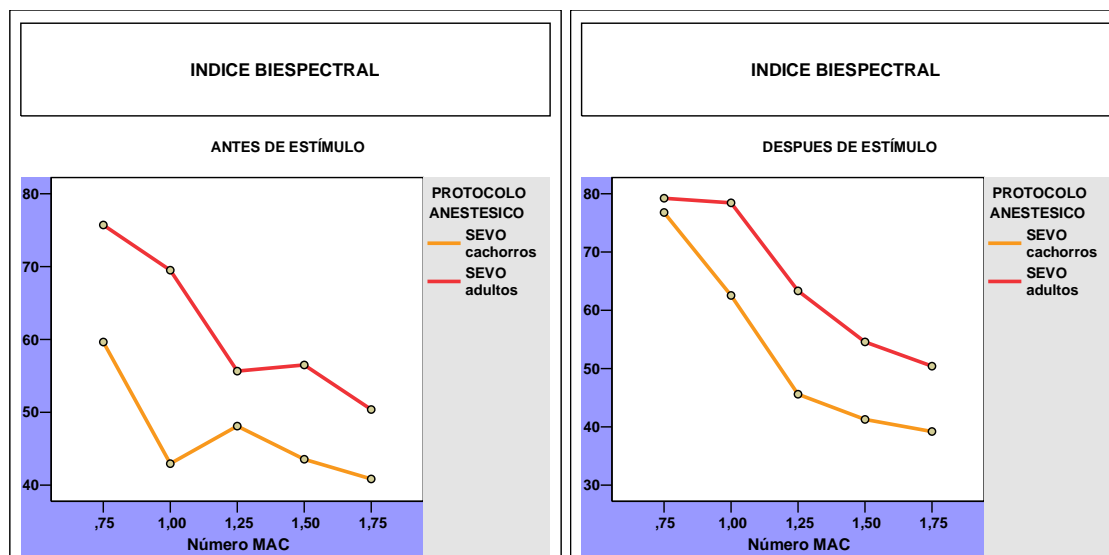
IV. RESULTADOS



g) *Índice Bispectral (BIS)*

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
<b>PROTOCOLO</b>	24009,839	1	24009,839	263,644	<b>,000</b>
<b>PROTOCOLO * MAC</b>	2396,178	4	599,044	6,578	<b>,000</b>
<b>PROTOCOLO * TIEMPO</b>	196,848	1	196,848	2,162	,142
<b>PROTOCOLO * MAC * TIEMPO</b>	2471,454	4	617,863	6,785	<b>,000</b>

Significativa al nivel 0,05.



Se observan diferencias significativas entre ambos protocolos, con valores más elevados en Sa que en Sc.





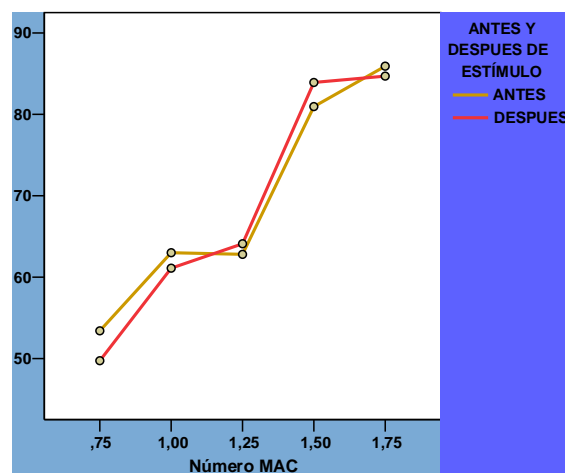
**4º ESTUDIO VALORACIÓN DEL BIS, LE 95 Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO Y UNA INFUSIÓN DE ROMIFIDINA (SA+R). COMPARACIÓN ENTRE SA Y SA+R.**

**1ª PARTE DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES ANTES/DESPUÉS PARA CADA CAM**

*a). Frecuencia Cardiaca*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	52,40	4,860	20
	DESPUES	49,98	8,922	60
	Media estímulo	50,59	8,139	80
1,00	ANTES	63,00	11,925	20
	DESPUES	61,10	9,916	60
	Media estímulo	61,58	10,408	80
1,25	ANTES	62,80	7,709	20
	DESPUES	64,10	9,249	60
	Media estímulo	63,78	8,860	80
1,50	ANTES	80,95	7,352	20
	DESPUES	83,92	6,082	60
	Media estímulo	83,18	6,504	80
1,75	ANTES	85,92	7,242	12
	DESPUES	84,69	6,803	36
	Media estímulo	85,00	6,857	48
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>67,54</b>	<b>14,442</b>	<b>92</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>67,37</b>	<b>15,692</b>	<b>276</b>
	<b>Media global</b>	<b>67,42</b>	<b>15,370</b>	<b>368</b>

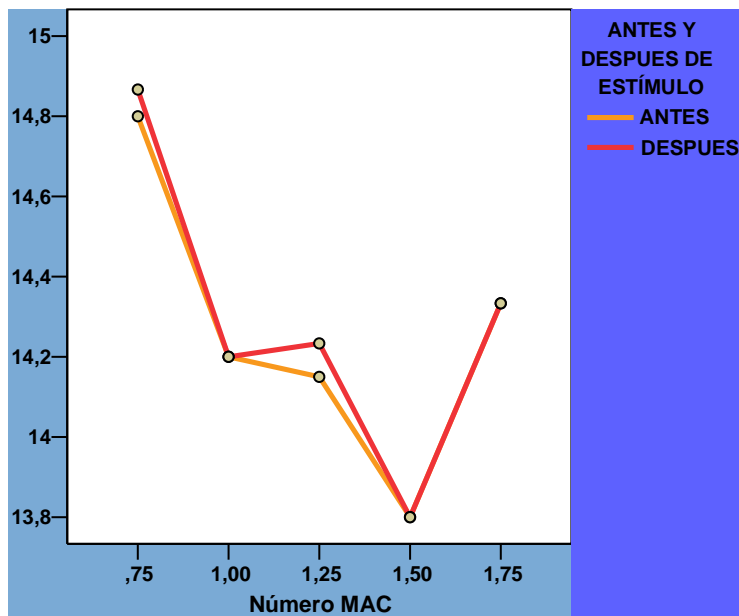
FRECUENCIA CARDIACA



*b) Frecuencia Respiratoria*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	14,80	,768	20
	DESPUES	14,87	,853	60
	Media CAM	14,85	,828	80
1,00	ANTES	14,20	1,361	20
	DESPUES	14,20	1,338	60
	Media CAM	14,20	1,335	80
1,25	ANTES	14,15	1,348	20
	DESPUES	14,23	1,294	60
	Media CAM	14,21	1,299	80
1,50	ANTES	13,80	1,005	20
	DESPUES	13,80	,988	60
	Media CAM	13,80	,986	80
1,75	ANTES	14,33	,492	12
	DESPUES	14,33	,478	36
	Media CAM	14,33	,476	48
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>14,25</b>	<b>1,116</b>	<b>92</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>14,28</b>	<b>1,125</b>	<b>276</b>
	<b>Media global</b>	<b>14,27</b>	<b>1,121</b>	<b>368</b>

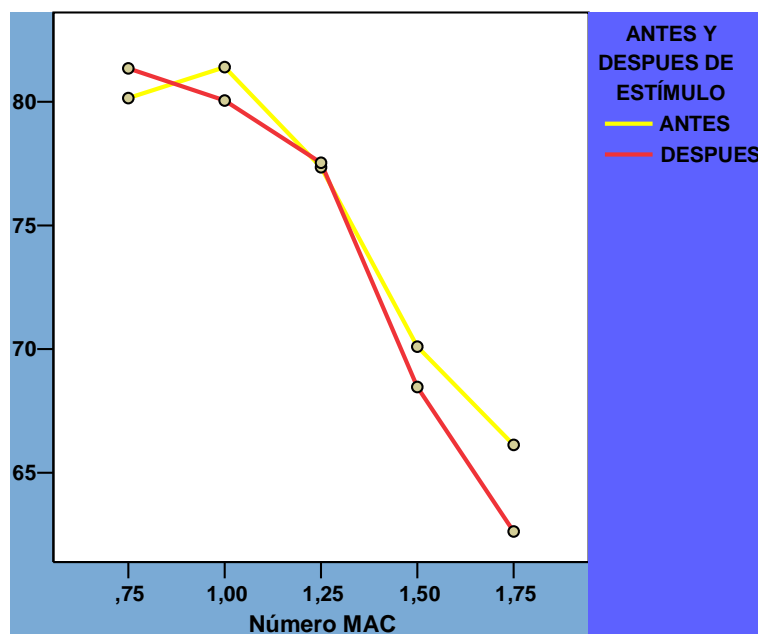
FRECUENCIA RESPIRATORIA



*c) Presión arterial media (PAM)*

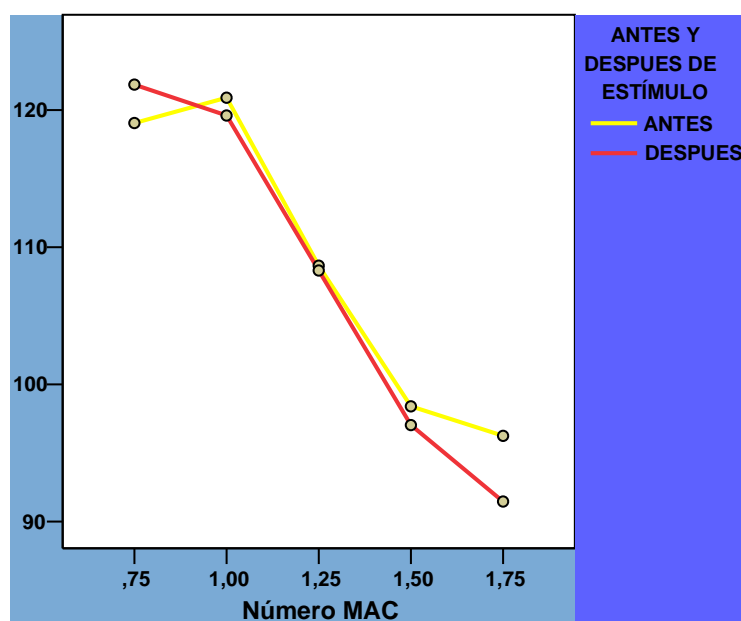
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	80,15	13,228	20
	DESPUES	81,35	9,499	60
	Media CAM	81,05	10,476	80
1,00	ANTES	81,40	9,005	20
	DESPUES	80,05	10,652	60
	Media CAM	80,39	10,227	80
1,25	ANTES	77,35	13,762	20
	DESPUES	77,53	10,754	60
	Media CAM	77,49	11,486	80
1,50	ANTES	70,10	17,253	20
	DESPUES	68,47	12,729	60
	Media CAM	68,88	13,896	80
1,75	ANTES	66,13	12,021	12
	DESPUES	62,63	11,448	36
	Media CAM	63,50	11,559	48
Total	ANTES	76,24	13,815	92
	DESPUES	75,56	12,112	276
	Media global	75,73	12,545	368

## PRESION MEDIA INVASIVA



*d). Presión arterial Sistólica (PAS)*

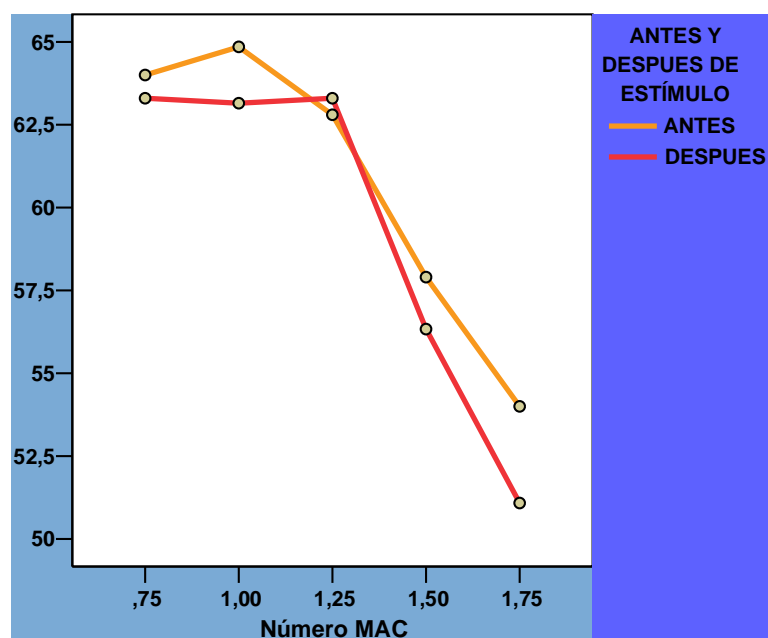
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	119,05	17,843	20
	DESPUES	121,85	15,405	60
	Media CAM	121,15	15,978	80
1,00	ANTES	120,90	13,871	20
	DESPUES	119,60	17,156	60
	Media CAM	119,92	16,322	80
1,25	ANTES	108,65	14,390	20
	DESPUES	108,30	11,958	60
	Media CAM	108,39	12,515	80
1,50	ANTES	98,40	25,336	20
	DESPUES	97,03	19,834	60
	Media CAM	97,38	21,179	80
1,75	ANTES	96,25	8,172	12
	DESPUES	91,46	5,233	36
	Media CAM	92,66	6,312	32
Total	<b>ANTES</b>	110,34	19,927	92
	<b>DESPUES</b>	109,86	19,116	276
	<b>Media global</b>	109,98	19,294	368

**PRESION SISTÓLICA INVASIVA**

e) *Presión arterial Diastólica (PAD)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	64,00	8,615	19
	DESPUES	63,30	7,572	60
	Media CAM	63,47	7,784	79
1,00	ANTES	64,85	7,686	20
	DESPUES	63,15	8,397	60
	Media CAM	63,58	8,210	80
1,25	ANTES	62,80	13,237	20
	DESPUES	63,30	10,757	60
	Media CAM	63,18	11,340	80
1,50	ANTES	57,90	13,490	20
	DESPUES	56,33	9,621	60
	Media CAM	56,73	10,647	80
1,75	ANTES	54,00	2,976	12
	DESPUES	51,08	1,530	36
	Media CAM	51,81	2,320	48
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>61,60</b>	<b>10,993</b>	<b>91</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>60,57</b>	<b>9,635</b>	<b>276</b>
	<b>Media global</b>	<b>60,83</b>	<b>9,982</b>	<b>367</b>

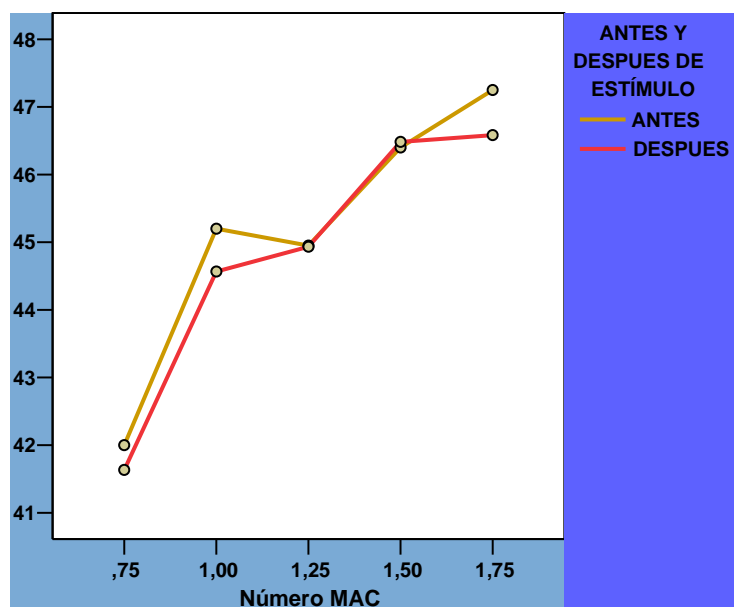
## PRESION DIASTÓLICA INVASIVA





*f) Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

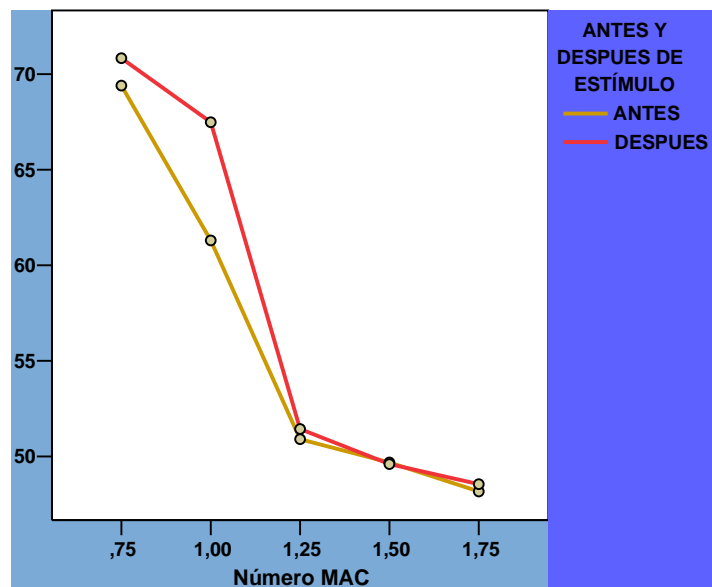
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	42,00	1,892	20
	DESPUES	41,63	1,605	60
	Media CAM	41,72	1,676	80
1,00	ANTES	45,20	2,966	20
	DESPUES	44,57	2,053	60
	Media CAM	44,72	2,311	80
1,25	ANTES	44,95	3,531	20
	DESPUES	44,93	3,579	60
	Media CAM	44,94	3,545	80
1,50	ANTES	46,40	2,836	20
	DESPUES	46,48	2,013	60
	Media CAM	46,46	2,227	80
1,75	ANTES	47,25	1,865	12
	DESPUES	46,58	1,273	36
	Media CAM	46,75	1,451	48
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>44,98</b>	<b>3,221</b>	<b>92</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>44,69</b>	<b>2,917</b>	<b>276</b>
	<b>Media global</b>	<b>44,76</b>	<b>2,994</b>	<b>368</b>

EtCO<sub>2</sub>

g) *Índice Bispectral (BIS)*

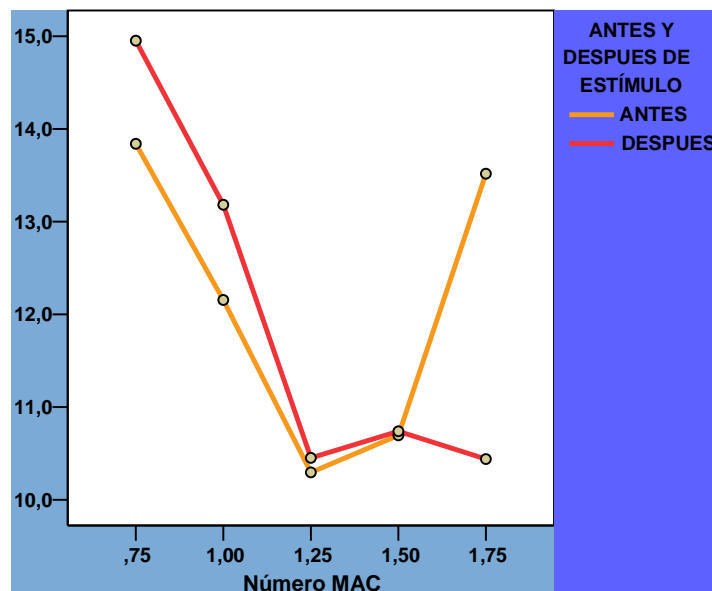
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	69,40	11,222	20
	DESPUES	70,83	9,997	60
	Media CAM	70,48	10,262	80
1,00	ANTES	61,30	8,700	20
	DESPUES	67,48	10,021	60
	Media CAM	65,94	10,023	80
1,25	ANTES	50,90	6,017	20
	DESPUES	51,43	7,228	60
	Media CAM	51,30	6,912	80
1,50	ANTES	49,68	5,888	19
	DESPUES	49,60	4,879	60
	Media CAM	49,62	5,100	79
1,75	ANTES	48,17	7,566	12
	DESPUES	48,55	5,904	31
	Media CAM	48,44	6,318	43
Total	ANTES	56,64	11,500	91
	DESPUES	58,55	12,493	271
	Media global	58,07	12,264	362

## INDICE BIESPECTRAL



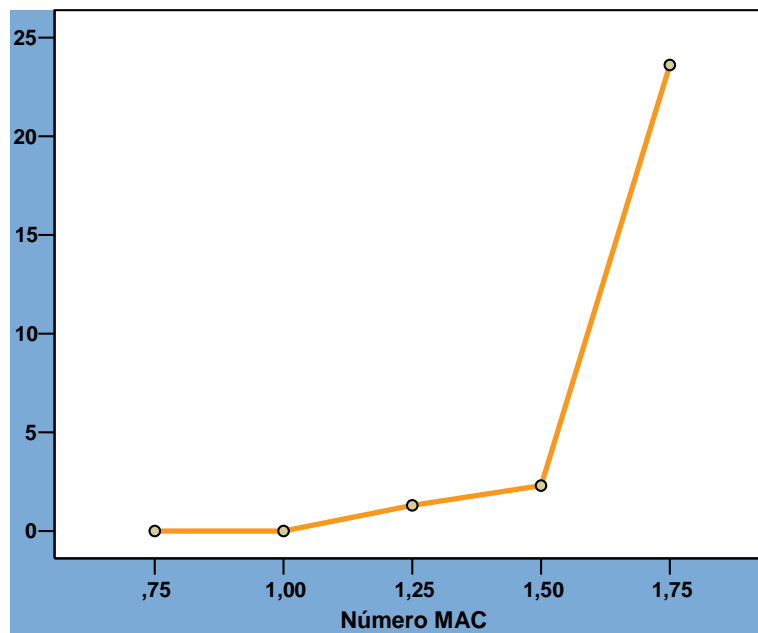
*h) Límite Espectral 95 (LE95)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
,75	ANTES	13,840	2,1047	20
	DESPUES	14,952	3,2488	48
	Media CAM	14,625	2,9868	68
1,00	ANTES	12,155	1,8622	20
	DESPUES	13,182	3,3545	60
	Media CAM	12,925	3,0722	80
1,25	ANTES	10,295	1,9787	20
	DESPUES	10,452	1,4861	60
	Media CAM	10,413	1,6111	80
1,50	ANTES	10,695	1,3774	20
	DESPUES	10,738	1,3067	60
	Media CAM	10,727	1,3160	80
1,75	ANTES	13,517	3,5089	18
	DESPUES	10,439	1,2818	31
	Media CAM	11,569	2,7632	49
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>12,071</b>	<b>2,6303</b>	<b>98</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>11,983</b>	<b>2,9579</b>	<b>259</b>
	<b>Media global</b>	<b>12,007</b>	<b>2,8683</b>	<b>357</b>

**LÍMITE ESPECTRAL 95**

*i) Tasa de supresión (TS)*

CAM	Media	Desv. típ.	N
,75	,00	,000	19
1,00	,00	,000	20
1,25	1,30	3,729	20
1,50	2,30	5,391	20
1,75	23,61	29,693	18
<b>Total</b>	<b>5,12</b>	<b>15,623</b>	<b>97</b>

**TASA DE SUPRESIÓN**

**2ª PARTE: MODELO LINEAL GENERAL. ANOVA DE 2 VÍAS****2.1 Normalidad:****Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FC	PAM	PAS	PAD
N		368	368	368	367
Parámetros normales(a,b)	Media	67,42	76,21	110,56	61,28
	Desviación típica	15,370	12,545	19,073	9,999
Diferencias más extremas	Absoluta	,105	,100	,053	,094
	Positiva	,105	,064	,035	,094
	Negativa	-,084	-,100	-,053	-,059
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,009	1,911	1,011	1,795
<b>Sig.</b>		<b>,001</b>	<b>,001</b>	,258	<b>,003</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov**

		FR	EtCO2	BIS	LE 95
N		368	368	362	357
Parámetros normales(a,b)	Media	14,27	44,76	58,07	12,007
	Desviación típica	1,121	2,994	12,264	2,8683
Diferencias más extremas	Absoluta	,273	,124	,116	,120
	Positiva	,208	,124	,116	,120
	Negativa	-,273	-,102	-,073	-,080
Z de Kolmogorov-Smirnov		5,235	2,378	2,209	2,273
<b>Sig.</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

A pesar de que la prueba de Kolmogorov-Smirnov solo muestra la normalidad para PAS,  $n \approx 100$ , y en cada variable se cumplen que todos los valores se incluyen en el intervalo  $x \pm 2dt$ , que  $\text{asimetría} \leq \text{error asimetría}$  y que  $\text{curtosis} \leq \text{error curtosis}$ . Por ello y según el teorema central del límite se considera que las variables siguen una distribución normal.

2.2 Homoscedasticidad**Contraste de Levene**

	F	gl1	gl2	Significación
FRECUENCIA CARDIACA	3,234	9	351	,001
FRECUENCIA RESPIRATORIA	3,499	9	351	,000
PRESION MEDIA INVASIVA	4,205	9	351	,000
PRESION SISTÓLICA INVASIVA	4,239	9	351	,000
PRESION DIASTÓLICA INVASIVA	4,083	9	351	,000
EtCO2	13,359	9	351	,000
INDICE BIESPECTRAL	8,228	9	351	,000
LÍMITE ESPECTRAL 95	14,083	9	347	,000

\* Significativa al nivel ,05.

2.3 ANOVA de 2 vías

Variable Independiente	Variable dependiente	SC III	gl	MC	F	Sig
<b><u>CAM</u></b>	FC	40320,810	4	10080,202	141,645	,000
	FR	28,785	4	7,196	5,891	,000
	PAM	4432,988	4	1108,247	8,596	,000
	PAS	17615,663	4	4403,916	17,052	,000
	PAD	1558,407	4	389,602	4,269	,002
	EtCO2	766,302	4	191,575	32,026	,000
	BIS	20214,572	4	5053,643	75,487	,000
	LE95	618,611	4	154,653	29,532	,000
	<b><u>ESTÍMULO</u></b>	FC	28,144	1	28,144	,395
FR		,044	1	,044	,036	,850
PAM		231,567	1	231,567	1,796	,181
PAS		360,604	1	360,604	1,396	,238
PAD		213,032	1	213,032	2,334	,127
EtCO2		9,374	1	9,374	1,567	,211
BIS		146,105	1	146,105	2,182	,141
LE95		,188	1	,188	,036	,850
<b><u>CAM * ESTÍMULO</u></b>		FC	451,401	4	112,850	1,586
	FR	,071	4	,018	,015	1,000

IV. RESULTADOS

PAM	112,907	4	28,227	,219	,928
PAS	145,469	4	36,367	,141	,967
PAD	123,070	4	30,767	,337	,853
EtCO2	5,913	4	1,478	,247	,911
BI S	407,579	4	101,895	1,522	,195
LE95	56,061	4	14,015	2,676	<b>,032</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

2.4 Post hoc  $T_2$  de Tamhane

Variable dependiente	(I) Número MAC	(J) Número MAC	Diferencia entre medias (I - J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
<b>FC</b>	,75	1,00	-11,17(*)	1,537	<b>,000</b>	-15,54	-6,80
		1,25	-13,37(*)	1,410	<b>,000</b>	-17,38	-9,36
		1,50	-32,70(*)	1,243	<b>,000</b>	-36,24	-29,16
	1,00	1,75	-34,50(*)	1,476	<b>,000</b>	-38,73	-30,27
		,75	11,17(*)	1,537	<b>,000</b>	6,80	15,54
		1,25	-2,20	1,528	,808	-6,54	2,14
	1,25	1,50	-21,53(*)	1,375	<b>,000</b>	-25,44	-17,61
		1,75	-23,33(*)	1,589	<b>,000</b>	-27,87	-18,79
		,75	13,37(*)	1,410	<b>,000</b>	9,36	17,38
	1,50	1,00	2,20	1,528	,808	-2,14	6,54
		1,50	-19,33(*)	1,232	<b>,000</b>	-22,83	-15,82
		1,75	-21,13(*)	1,467	<b>,000</b>	-25,33	-16,93
	1,75	,75	32,70(*)	1,243	<b>,000</b>	29,16	36,24
		1,00	21,53(*)	1,375	<b>,000</b>	17,61	25,44
		1,25	19,33(*)	1,232	<b>,000</b>	15,82	22,83
		1,75	-1,80	1,307	,849	-5,57	1,97
		,75	34,50(*)	1,476	<b>,000</b>	30,27	38,73
		1,00	23,33(*)	1,589	<b>,000</b>	18,79	27,87
<b>FR</b>	,75	1,00	,59(*)	,184	<b>,016</b>	,07	1,11
		1,25	,58(*)	,181	<b>,017</b>	,06	1,09
		1,50	,99(*)	,155	<b>,000</b>	,55	1,43
	1,00	1,75	,40(*)	,132	<b>,030</b>	,02	,78
		,75	-,59(*)	,184	<b>,016</b>	-1,11	-,07
		1,25	-,01	,208	1,000	-,60	,58
	1,25	1,50	,40	,186	,281	-,13	,93
		1,75	-,19	,168	,951	-,67	,29
		,75	-,58(*)	,181	<b>,017</b>	-1,09	-,06
	1,50	1,00	,01	,208	1,000	-,58	,60
		1,50	,42	,183	,223	-,11	,94
		1,75	-,18	,164	,964	-,65	,29
		,75	-,99(*)	,155	<b>,000</b>	-1,43	-,55

		1,00	-,40	,186	,281	-,93	,13
		1,25	-,42	,183	,223	-,94	,11
		1,75	-,59(*)	,136	,000	-,98	-,21
1,75		,75	-,40(*)	,132	,030	-,78	-,02
		1,00	,19	,168	,951	-,29	,67
		1,25	,18	,164	,964	-,29	,65
		1,50	,59(*)	,136	,000	,21	,98
<b>PAM</b>	,75	1,00	-1,87	1,537	,924	-6,23	2,50
		1,25	1,03	1,644	,999	-3,64	5,71
		1,50	9,41(*)	1,863	,000	4,10	14,71
		1,75	5,67	2,106	,087	-,43	11,77
1,00		,75	1,87	1,537	,924	-2,50	6,23
		1,25	2,90	1,719	,626	-1,98	7,78
		1,50	11,27(*)	1,930	,000	5,79	16,76
		1,75	7,53(*)	2,166	,009	1,28	13,79
1,25		,75	-1,03	1,644	,999	-5,71	3,64
		1,00	-2,90	1,719	,626	-7,78	1,98
		1,50	8,37(*)	2,016	,001	2,64	14,10
		1,75	4,63	2,243	,350	-1,83	11,09
1,50		,75	-9,41(*)	1,863	,000	-14,71	-4,10
		1,00	-11,27(*)	1,930	,000	-16,76	-5,79
		1,25	-8,37(*)	2,016	,001	-14,10	-2,64
		1,75	-3,74	2,408	,733	-10,65	3,17
1,75		,75	-5,67	2,106	,087	-11,77	,43
		1,00	-7,53(*)	2,166	,009	-13,79	-1,28
		1,25	-4,63	2,243	,350	-11,09	1,83
		1,50	3,74	2,408	,733	-3,17	10,65
<b>PAS</b>	,75	1,00	-3,25	2,357	,844	-9,96	3,45
		1,25	8,28(*)	2,046	,001	2,47	14,10
		1,50	18,89(*)	2,794	,000	10,93	26,84
		1,75	11,55(*)	2,874	,001	3,24	19,86
1,00		,75	3,25	2,357	,844	-3,45	9,96
		1,25	11,54(*)	2,300	,000	5,00	18,07
		1,50	22,14(*)	2,985	,000	13,66	30,62
		1,75	14,80(*)	3,060	,000	6,00	23,60
1,25		,75	-8,28(*)	2,046	,001	-14,10	-2,47
		1,00	-11,54(*)	2,300	,000	-18,07	-5,00
		1,50	10,60(*)	2,745	,002	2,78	18,42
		1,75	3,27	2,827	,945	-4,92	11,45
1,50		,75	-18,89(*)	2,794	,000	-26,84	-10,93
		1,00	-22,14(*)	2,985	,000	-30,62	-13,66
		1,25	-10,60(*)	2,745	,002	-18,42	-2,78
		1,75	-7,34	3,407	,290	-17,09	2,41
1,75		,75	-11,55(*)	2,874	,001	-19,86	-3,24
		1,00	-14,80(*)	3,060	,000	-23,60	-6,00
		1,25	-3,27	2,827	,945	-11,45	4,92
		1,50	7,34	3,407	,290	-2,41	17,09
<b>PAD</b>	,75	1,00	-2,07	1,228	,629	-5,56	1,42
		1,25	-1,67	1,508	,957	-5,96	2,63
		1,50	4,62(*)	1,447	,017	,50	8,74
		1,75	2,07	1,738	,934	-2,97	7,11



IV. RESULTADOS

	1,00	,75	2,07	1,228	,629	-1,42	5,56
		1,25	,40	1,565	1,000	-4,05	4,85
		1,50	6,69(*)	1,506	,000	2,41	10,97
		1,75	4,14	1,788	,213	-1,03	9,31
	1,25	,75	1,67	1,508	,957	-2,63	5,96
		1,00	-,40	1,565	1,000	-4,85	4,05
		1,50	6,29(*)	1,742	,004	1,34	11,24
		1,75	3,74	1,991	,482	-1,97	9,45
	1,50	,75	-4,62(*)	1,447	,017	-8,74	-,50
		1,00	-6,69(*)	1,506	,000	-10,97	-2,41
		1,25	-6,29(*)	1,742	,004	-11,24	-1,34
		1,75	-2,55	1,945	,882	-8,14	3,03
	1,75	,75	-2,07	1,738	,934	-7,11	2,97
		1,00	-4,14	1,788	,213	-9,31	1,03
		1,25	-3,74	1,991	,482	-9,45	1,97
		1,50	2,55	1,945	,882	-3,03	8,14
<b>EtCO2</b>	,75	1,00	-2,80(*)	,318	,000	-3,70	-1,90
		1,25	-3,01(*)	,437	,000	-4,26	-1,76
		1,50	-4,59(*)	,307	,000	-5,47	-3,72
		1,75	-4,88(*)	,301	,000	-5,74	-4,02
	1,00	,75	2,80(*)	,318	,000	1,90	3,70
		1,25	-,21	,473	1,000	-1,56	1,13
		1,50	-1,79(*)	,356	,000	-2,81	-,78
		1,75	-2,08(*)	,351	,000	-3,08	-1,08
	1,25	,75	3,01(*)	,437	,000	1,76	4,26
		1,00	,21	,473	1,000	-1,13	1,56
		1,50	-1,58(*)	,466	,009	-2,91	-,25
		1,75	-1,87(*)	,462	,001	-3,19	-,55
	1,50	,75	4,59(*)	,307	,000	3,72	5,47
		1,00	1,79(*)	,356	,000	,78	2,81
		1,25	1,58(*)	,466	,009	,25	2,91
		1,75	-,29	,342	,994	-1,26	,69
	1,75	,75	4,88(*)	,301	,000	4,02	5,74
		1,00	2,08(*)	,351	,000	1,08	3,08
		1,25	1,87(*)	,462	,001	,55	3,19
		1,50	,29	,342	,994	-,69	1,26
<b>BIS</b>	,75	1,00	4,08	1,736	,186	-,86	9,02
		1,25	18,71(*)	1,535	,000	14,33	23,10
		1,50	20,39(*)	1,445	,000	16,25	24,54
		1,75	21,80(*)	1,658	,000	17,05	26,54
	1,00	,75	-4,08	1,736	,186	-9,02	,86
		1,25	14,64(*)	1,361	,000	10,77	18,51
		1,50	16,32(*)	1,259	,000	12,73	19,91
		1,75	17,72(*)	1,499	,000	13,44	22,00
	1,25	,75	-18,71(*)	1,535	,000	-23,10	-14,33
		1,00	-14,64(*)	1,361	,000	-18,51	-10,77
		1,50	1,68	,963	,580	-1,06	4,42
		1,75	3,08	1,260	,154	-,54	6,70
	1,50	,75	-20,39(*)	1,445	,000	-24,54	-16,25
		1,00	-16,32(*)	1,259	,000	-19,91	-12,73
		1,25	-1,68	,963	,580	-4,42	1,06

		1,75	1,40	1,149	,924	-1,92	4,73	
1,75		,75	-21,80(*)	1,658	,000	-26,54	-17,05	
		1,00	-17,72(*)	1,499	,000	-22,00	-13,44	
		1,25	-3,08	1,260	,154	-6,70	,54	
		1,50	-1,40	1,149	,924	-4,73	1,92	
<b>LE 95</b>		,75	1,00	1,746(*)	,5009	,006	,322	3,171
			1,25	4,259(*)	,4067	,000	3,094	5,424
			1,50	3,945(*)	,3939	,000	2,814	5,076
			1,75	3,669(*)	,4734	,000	2,316	5,023
1,00		,75	-1,746(*)	,5009	,006	-3,171	-,322	
		1,25	2,513(*)	,3878	,000	1,406	3,619	
		1,50	2,199(*)	,3744	,000	1,129	3,269	
		1,75	1,923(*)	,4574	,001	,617	3,229	
1,25		,75	-4,259(*)	,4067	,000	-5,424	-3,094	
		1,00	-2,513(*)	,3878	,000	-3,619	-1,406	
		1,50	-,314	,2338	,864	-,978	,350	
		1,75	-,590	,3516	,643	-1,607	,427	
1,50		,75	-3,945(*)	,3939	,000	-5,076	-2,814	
		1,00	-2,199(*)	,3744	,000	-3,269	-1,129	
		1,25	,314	,2338	,864	-,350	,978	
		1,75	-,276	,3368	,995	-1,255	,703	
1,75		,75	-3,669(*)	,4734	,000	-5,023	-2,316	
		1,00	-1,923(*)	,4574	,001	-3,229	-,617	
		1,25	,590	,3516	,643	-,427	1,607	
		1,50	,276	,3368	,995	-,703	1,255	

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

La CAM media de sevoflurano de los 5 animales fue  $2,18 \pm 0,28$ . El tiempo medio desde la inducción a la intubación fue de  $8,1 \pm 1,2$  minutos.

Para la FC existen diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo, y por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. La gráfica muestra una correlación positiva entre la FC y la MAC. A mayor MAC mayor es la FC. Incluso a bajas concentraciones anestésicas de sevoflurano, no existe un incremento de la FC tras el estímulo doloroso. No existen diferencias significativas entre 1-1,25 y entre 1,5-1,75.

La PAM presenta diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo. Por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. En la T de Tamhame se observa que los valores de PAM entre 0,75-1-1,25 no presentan diferencias significativas. Lo mismo le ocurre a 1,5-1,75. En 1,5 MAC es donde se observan los valores más reducidos de PAM, dado que a 1,75 se produce una elevación que hace que no presente diferencias significativas con 1,25 MAC.

La PAS presenta diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo. Por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. La T2 de Tamhame muestra que no existen diferencias significativas entre 0,75 y 1, mientras que si aparecen entre el resto de las MAC.

La FR presenta diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo. Por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. El hecho de emplear ventilación mecánica, junto a que la FR es un factor que es modificado a lo largo del estudio para mantener la normocapnia (35-45 mmHg) hace que no tenga una gran relevancia en el estudio.

El EtCO2 presenta diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo. Por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. El hecho de emplear ventilación mecánica, junto a que la FR es un factor que es modificado a lo largo del estudio para mantener la normocapnia (35-45 mmHg) hace que no tenga una gran relevancia en el estudio.

El BIS presenta diferencias significativas entre las MAC de sevoflurano pero no entre antes o después del estímulo. Por lo tanto, tampoco existe interacción entre ambas variables independientes. La T2 de Tamhame muestra que no existen diferencias entre 1,25-1,5-1,75 MAC pero sí existen entre 0,75 y 1, y entre estas dos MAC y el conjunto de las otras tres. Hay una relación inversa entre BIS y EtSEVO, de tal manera que a mayor MAC menor es el valor BIS.

### 3ª PARTE. CORRELACIONES

#### 3.1 CAM y BIS

		BIS	LE 95	CAM
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,672(**)</b>	<b>-,700(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	362	348	362
<b>LE 95</b>	Correlación de Pearson	<b>,672(**)</b>	1	<b>-,425(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	348	357	357

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01** (bilateral).

A mayor concentración anestésica de SEVO, menor será el valor BIS. Existe una correlación negativa fuerte entre ambos parámetros.

### 3.2 BIS-Parámetros Hemodinámicos

		BIS	LE 95	FC	PAM	PAS	PAD
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,672(**)</b>	<b>-,491(**)</b>	<b>,401(**)</b>	<b>,517(**)</b>	<b>,299(**)</b>
	Sig.		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	362	348	362	362	362	361
<b>LE95</b>	Correlación de Pearson	<b>,672(**)</b>	1	<b>-,208(**)</b>	<b>,223(**)</b>	<b>,281(**)</b>	<b>,193(**)</b>
	Sig.	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	348	357	350	350	350	349

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

\* La correlación es significante al nivel **0,05**.

Existe una correlación moderada entre los parámetros hemodinámicos y el índice biespectral, de tal manera que al disminuir el valor BIS se produce una reducción de las presiones arteriales, y una elevación de la frecuencia cardiaca. Esta relación podría permitir emplear al monitor BIS como indicador de estado de hipoxias cerebrales, dada la relación que guarda con la PAM.

### 3.3 CAM- Parámetros Hemodinámicas

		CAM	FC	PAM	PAS	PAD
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,817(**)</b>	<b>-,553(**)</b>	<b>-,650(**)</b>	<b>-,461(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	420	400	400	400	399
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	<b>,817(**)</b>	1	<b>-,509(**)</b>	<b>-,638(**)</b>	<b>-,409(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	400	400	400	400	399
<b>PAM</b>	Correlación de Pearson	<b>-,553(**)</b>	<b>-,509(**)</b>	1	<b>,943(**)</b>	<b>,960(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	400	400	400	400	399
<b>PAS</b>	Correlación de Pearson	<b>-,650(**)</b>	<b>-,638(**)</b>	<b>,943(**)</b>	1	<b>,852(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	400	400	400	400	399
<b>PAD</b>	Correlación de Pearson	<b>-,461(**)</b>	<b>-,409(**)</b>	<b>,960(**)</b>	<b>,852(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	399	399	399	399	399

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Existe una fuerte correlación positiva con la FC y una moderada correlación negativa con las presiones arteriales. De tal manera que al incrementar las dosis de sevoflurano se produce una reducción de la presión arterial posiblemente por vasodilatación, que determina una elevación de la FC, para intentar compensar la reducción en el gasto cardiaco.

## 4ª PARTE. GASOMETRÍAS

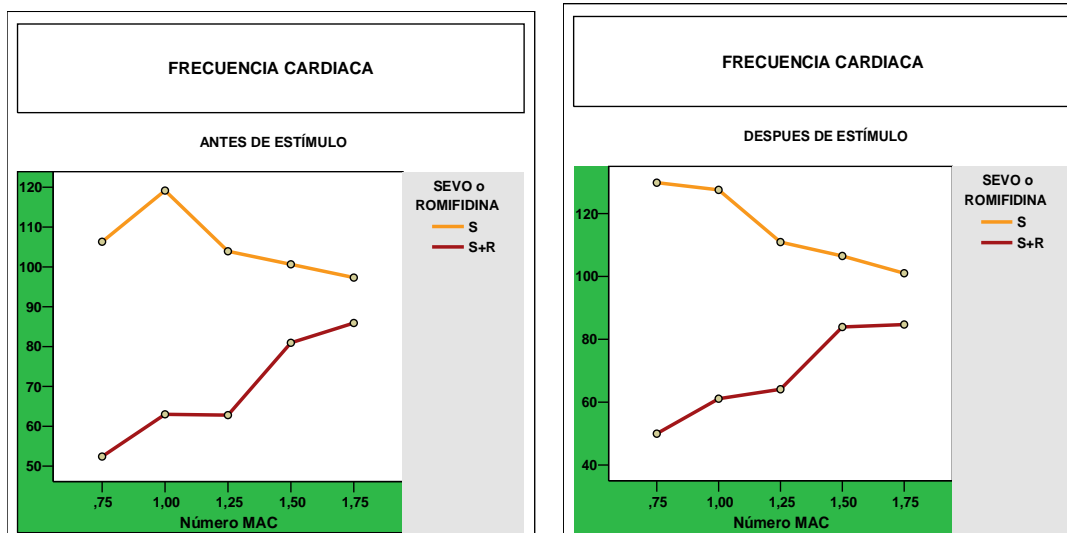
	Número MAC	Media	Desv. típ.	N		Número MAC	Media	Desv. típ.	N
<b>pH</b>	,75	7,35250	,027070	24	<b>SODIO</b>	,75	134,767	2,5460	36
	1,00	7,36900	,023495	24		1,00	129,600	3,8226	36
	1,25	7,33350	,027070	24		1,25	129,300	2,3698	36
	1,50	7,34850	,028091	24		1,50	127,967	4,8971	36
	1,75	7,33050	,038307	24		1,75	134,450	2,8091	24
	<b>Total</b>	<b>7,34680</b>	<b>,031967</b>	<b>120</b>		<b>Total</b>	<b>130,986</b>	<b>4,4169</b>	<b>168</b>
<b>pCO2</b>	,75	41,100	1,9409	24	<b>POTASIO</b>	,75	4,2333	,20034	36
	1,00	37,200	1,0215	24		1,00	4,4367	,75225	36
	1,25	39,450	3,8307	24		1,25	4,0567	,46618	36
	1,50	38,200	1,5323	24		1,50	5,2500	1,24181	36
	1,75	41,350	3,2177	24		1,75	3,6850	,03575	24
	<b>Total</b>	<b>39,460</b>	<b>2,9722</b>	<b>120</b>		<b>Total</b>	<b>4,3786</b>	<b>,86970</b>	<b>168</b>
<b>pO2</b>	,75	491,800	45,2528	24	<b>CALCIO</b>	,75	1,1667	,04709	36
	1,00	488,550	7,8145	24		1,00	1,1267	,01912	36
	1,25	455,150	73,1910	24		1,25	1,1500	,00828	36
	1,50	431,000	59,9625	24		1,50	1,0600	,07219	36
	1,75	449,400	26,2528	24		1,75	1,0850	,01532	24
	<b>Total</b>	<b>463,180</b>	<b>53,1627</b>	<b>120</b>		<b>Total</b>	<b>1,1200</b>	<b>,05749</b>	<b>168</b>
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	,75	22,550	,2554	24	<b>CLORO</b>	,75	103,00	1,656	36
	1,00	21,300	1,4301	24		1,00	100,67	1,265	36
	1,25	20,800	,5108	24		1,25	102,67	1,265	36
	1,50	20,750	,5618	24		1,50	99,33	4,085	36
	1,75	21,350	,2554	24		1,75	101,50	,511	24
	<b>Total</b>	<b>21,350</b>	<b>,9780</b>	<b>120</b>		<b>Total</b>	<b>101,43</b>	<b>2,591</b>	<b>168</b>
<b>ctCO2</b>	,75	23,850	,1532	24	<b>ANION GAP</b>	,75	14,733	1,5806	36
	1,00	22,500	1,4301	24		1,00	12,700	3,1825	36
	1,25	22,050	,5618	24		1,25	9,900	2,7564	36
	1,50	22,000	,5108	24		1,50	12,767	4,3506	36
	1,75	22,650	,1532	24		1,75	15,250	3,5242	24
	<b>Total</b>	<b>22,610</b>	<b>,9833</b>	<b>120</b>		<b>Total</b>	<b>12,914</b>	<b>3,6588</b>	<b>168</b>
<b>BE (B)</b>	,75	-3,250	,8683	24					
	1,00	-3,850	2,0941	24					
	1,25	-5,250	,0511	24					
	1,50	-4,650	,9704	24					
	1,75	-4,470	1,0930	24					
	<b>Total</b>	<b>-4,294</b>	<b>1,3720</b>	<b>120</b>					

## 5ª PARTE. ANOVA 3 VÍAS

a) *Frecuencia cardiaca*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	260271,305	1	260271,305	1671,351	,000
PROT * CAM	63975,919	4	15993,980	102,706	,000
PROT * ESTÍMULO	3739,748	1	3739,748	24,015	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	2443,670	4	610,917	3,923	,004

Significativa al nivel 0,05.

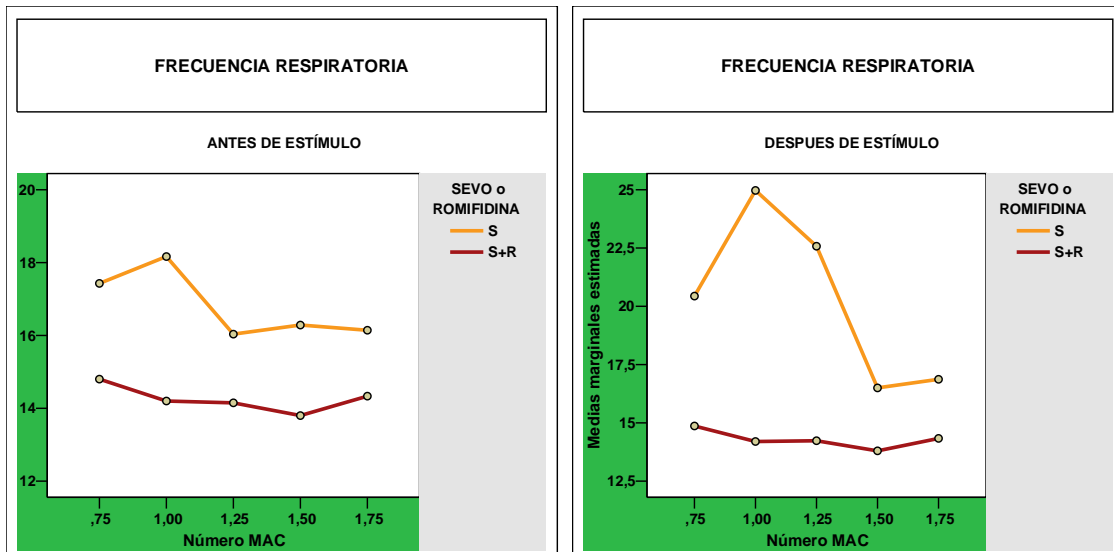


La infusión de romifidina produce una reducción de la frecuencia cardiaca en cada una de las 5 MAC y tanto antes como después del estímulo doloroso. En la tabla ANOVA se comprueba la interacción que existe entre los tres factores MAC-estímulo-protocolo, para explicar las diferencias entre las medias de la FC entre el protocolo sevoflurano y sevoflurano más romifidina en infusión en perros adultos.

b) *Frecuencia Respiratoria*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	2727,957	1	2727,957	212,428	,000
PROT * CAM	547,911	4	136,978	10,667	,000
PROT * ESTÍMULO	439,878	1	439,878	34,254	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	310,648	4	77,662	6,048	,000

Significativa al nivel 0,05.

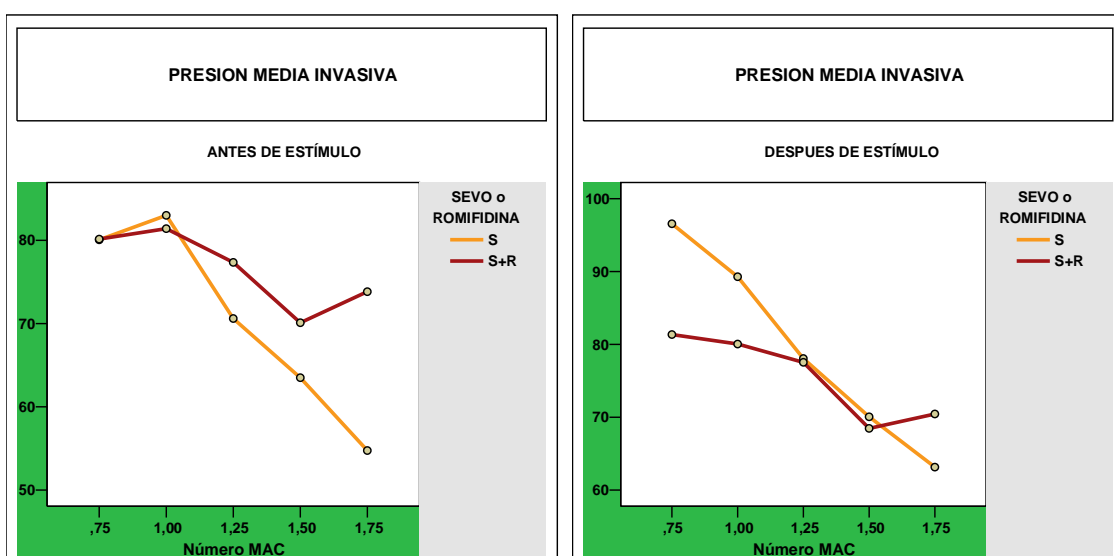


La infusión de romifidina produce una reducción de la FR tanto antes como después del estímulo y a cualquier MAC de sevoflurano. Estos efectos deben ser analizados conjuntamente a la acción que la infusión de medetomidina ejerce sobre la fracción espirada de dióxido de carbono.

*c) Presión arterial media (PAM)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	205,157	1	205,157	1,482	,224
PROT * CAM	7281,625	4	1820,406	13,153	,000
PROT * ESTÍMULO	3821,281	1	3821,281	27,610	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	343,006	4	85,752	,620	,649

Significativa al nivel 0,05.



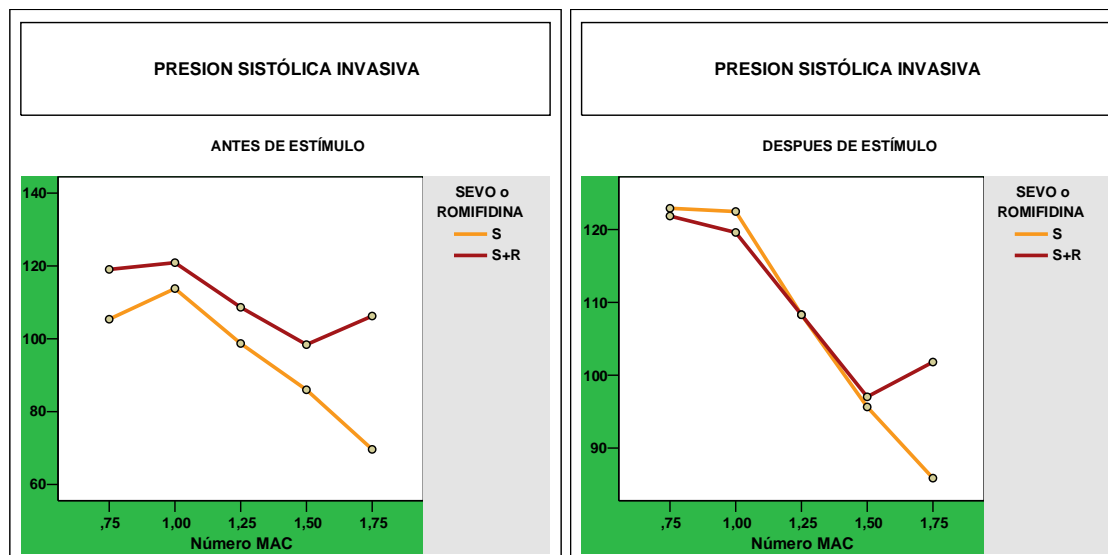


Se observa que los cambios en la PAM son producidos por la MAC y por el estímulo doloroso, pero no existen diferencias entre S y S+R. Al analizarlo, se observa como antes del estímulo en general los valores de PAM son más elevados para S+R, y que estos no se ven casi influenciados por el estímulo doloroso. Mientras que los valores para S sí se elevan tras la aplicación del estímulo nociceptivo en la cola.

*d) Presión arterial sistólica (PAS)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	13144,067	1	13144,067	56,157	,000
PROT * CAM	9950,164	4	2487,541	10,628	,000
PROT * ESTÍMULO	6677,575	1	6677,575	28,529	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	579,447	4	144,862	,619	,649

Significativa al nivel 0,05.

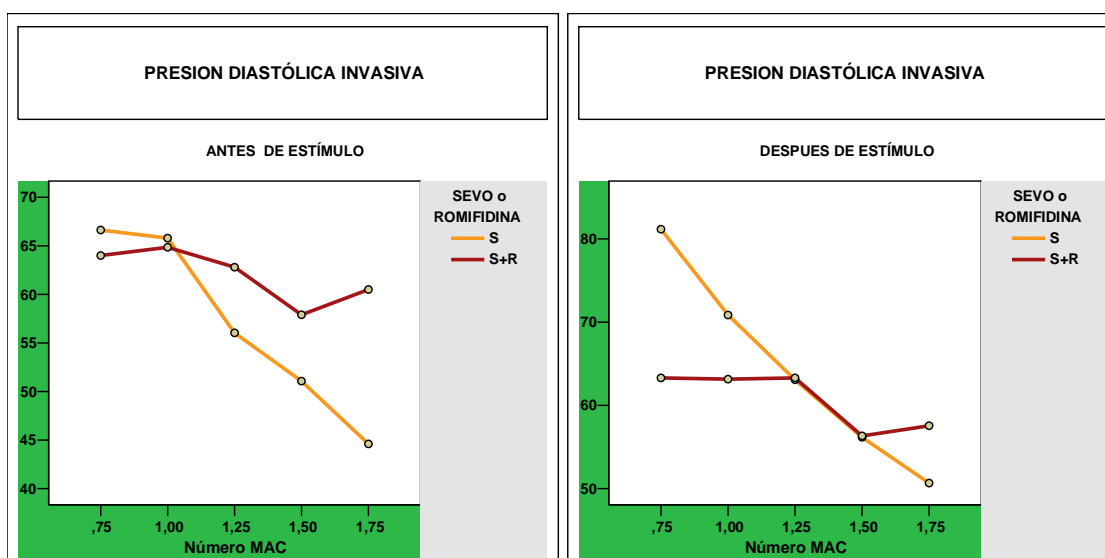


No existe interacción entre las tres variables independientes, aunque cada una de ellas sí influye en los valores de la PAS. Hay diferencias significativas entre ambos protocolos, de tal manera que antes del estímulo los valores de S+R son superiores a los de S. Después del estímulo no existen diferencias entre protocolos, salvo a 1,75 MAC en la que S+R es superior a S. Tras el estímulo se produce una elevación de la PAS en ambos protocolos, de mayor intensidad en S que en S+R.

*e) Presión arterial diastólica (PAD)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	87,581	1	87,581	,805	,370
PROT * CAM	7392,620	4	1848,155	16,985	,000
PROT * ESTÍMULO	2954,205	1	2954,205	27,149	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	386,870	4	96,717	,889	,470

Significativa al nivel 0,05.

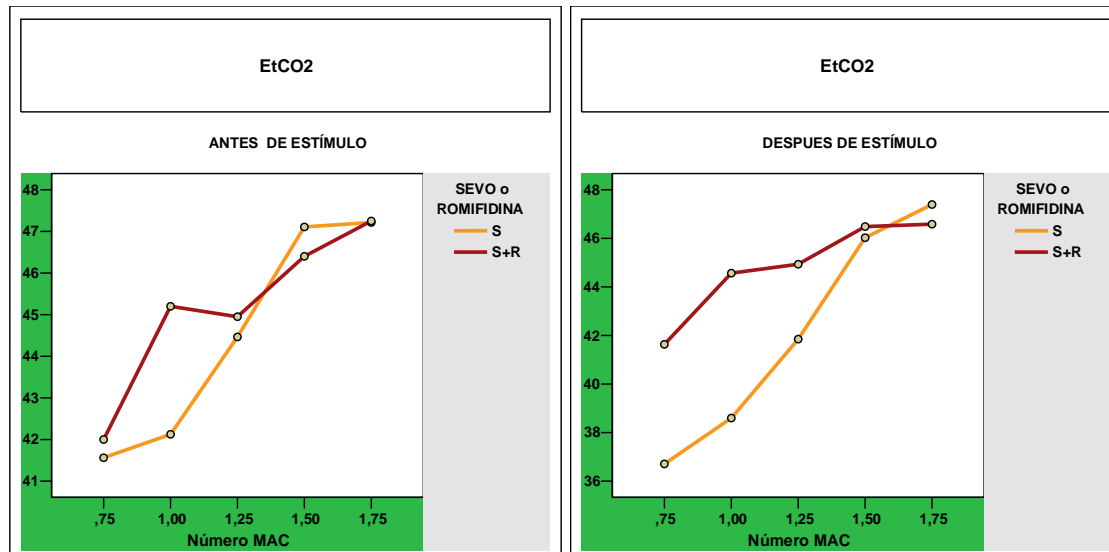


Aparentemente las diferencias en la PAD son debidas a la MAC y a la aplicación del estímulo, de tal modo que en general no existen diferencias entre ambos protocolos. Sin embargo, se observa como la aplicación del estímulo supone una elevación de la PAD en el protocolo S mientras que en S+R los valores prácticamente no se modifican tras la aplicación del estímulo doloroso.

*f) Fracción espirada de Dióxido de Carbono ( $EtCO_2$ )*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	436,100	1	436,100	20,408	,000
PROT * CAM	512,607	4	128,152	5,997	,000
PROT * ESTÍMULO	161,016	1	161,016	7,535	,006
PROT * CAM * ESTÍMULO	107,631	4	26,908	1,259	,284

Significativa al nivel 0,05.

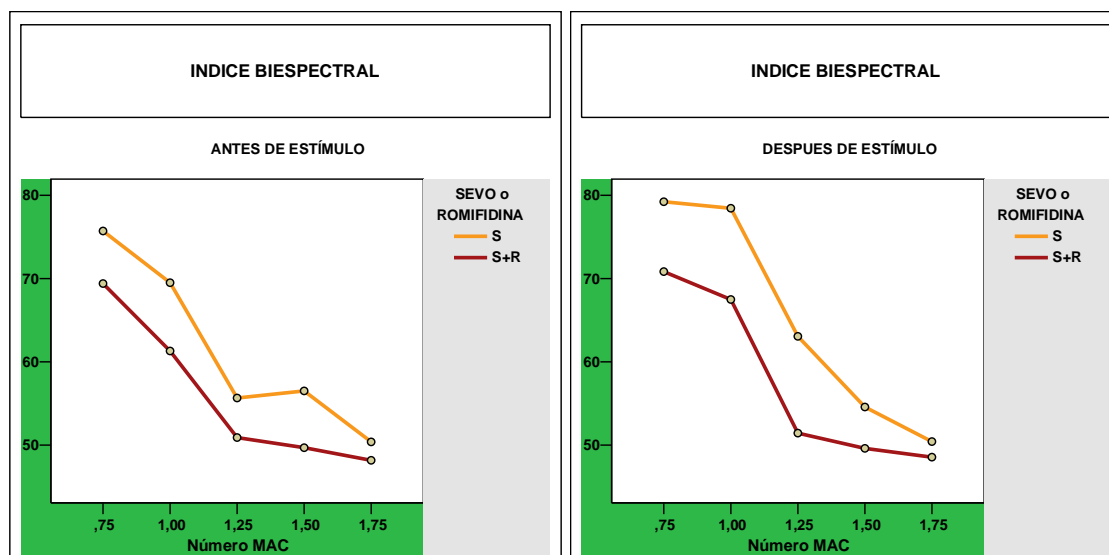


Existen diferencias significativas entre ambos protocolos para EtCO<sub>2</sub> a bajas concentraciones, de tal manera que a partir de 1,5 MAC no existen diferencias entre protocolos, tanto antes como después del estímulo. Por debajo de esas concentraciones los valores de EtCO<sub>2</sub> son mayores para S+R que para S.

g) *Índice Bispectral (BIS)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	6038,936	1	6038,936	81,148	,000
PROT * CAM	826,680	4	206,670	2,777	,026
PROT * ESTÍMULO	125,306	1	125,306	1,684	,195
PROT * CAM * ESTÍMULO	346,160	4	86,540	1,163	,326

Significativa al nivel **0,05**.

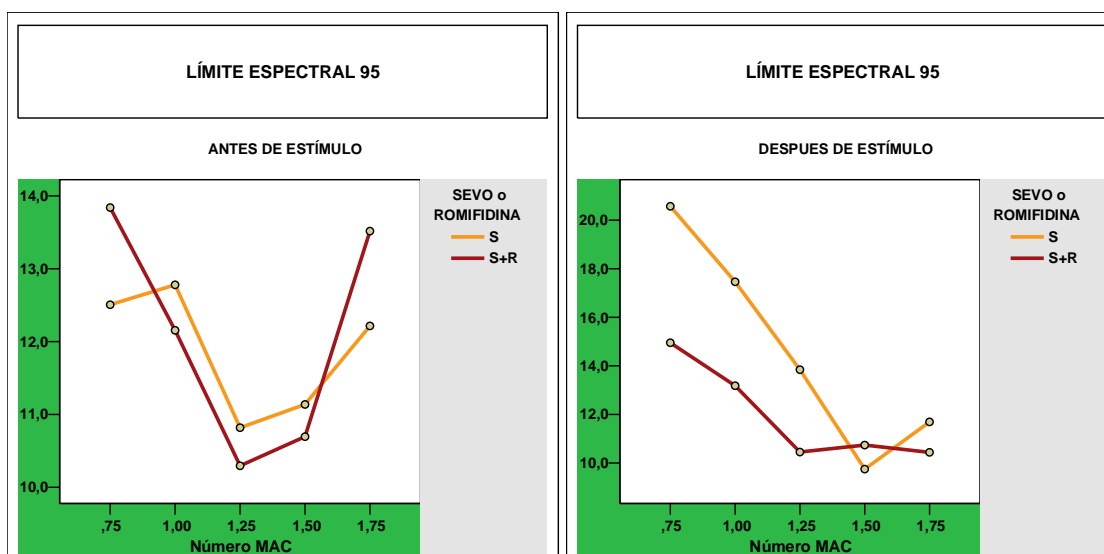


Existen diferencias significativas entre ambos protocolos para el valor BIS, de tal manera que la infusión de romifidina produce una reducción de los valores BIS con respecto al protocolo S, en las diferentes MAC y tanto antes como después del estímulo. Sin embargo el estímulo doloroso no afecta a las diferencias que se observan en el valor BIS.

*h) Límite espectral 95 (LE95)*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	236,134	1	236,134	28,827	,000
PROT * CAM	207,002	4	51,750	6,318	,000
PROT * ESTÍMULO	321,729	1	321,729	39,277	,000
PROT * CAM * ESTÍMULO	259,299	4	64,825	7,914	,000

Significativa al nivel **0,05**.

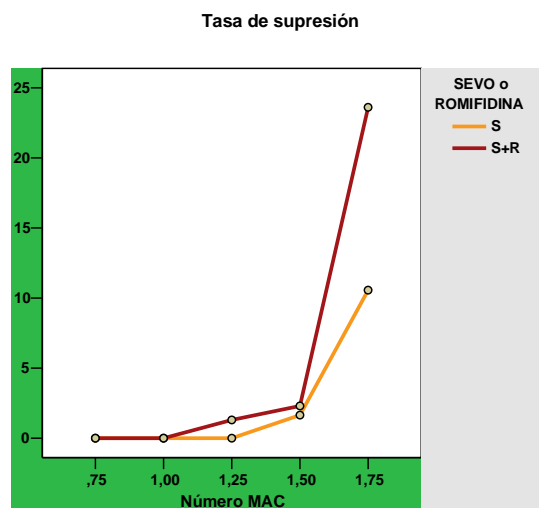


Se observa que hay diferencia entre los dos protocolos para el LE95, tanto a distintas MAC como antes y después del estímulo. Se comprueba que antes del estímulo hay una ausencia de linealidad con respecto la CAM de sevoflurano, tanto en S como en S+R. Esa linealidad es más marcada en el periodo después de estímulo, a excepción de a 1,75 MAC, en donde se produce una elevación con diferencias significativas frente a 1,5, en el protocolo S. En general los valores de LE95 son inferiores en S+R que en S. Los valores más bajos de LE95 se producen a 1,25 MAC en ambos protocolos, salvo en S-después de estímulo.

i) *Tasa de supresión*

Fuente	SC III	gl	MC	F	Significación
PROT	523,625	1	523,625	4,758	,030
PROT * MAC	1466,227	4	366,557	3,331	,011

Significativa al nivel **0,05**.



La infusión de romifidina produce una mayor profundización del plano anestésico que se traduce en un incremento de los valores de tasa de supresión en las MAC en las que la TS era distinta de cero en el protocolo S, que eran 1,5 y 1,75, pero además produce TS±0 a 1,25 MAC, algo que no ocurría en el protocolo S.





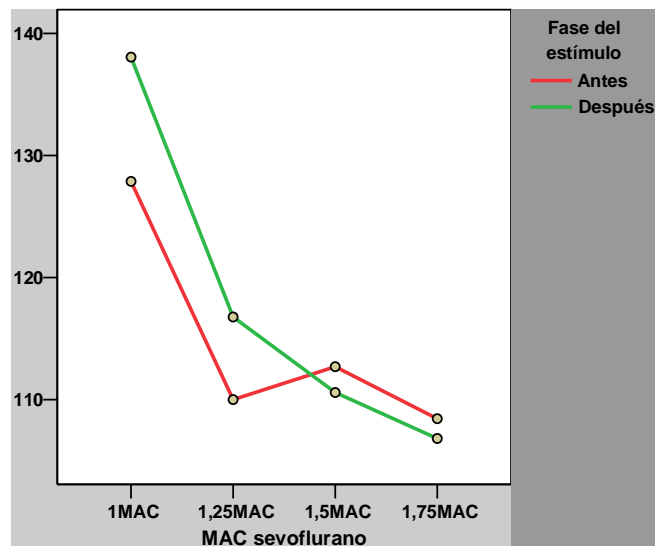
**5° ESTUDIO VALORACIÓN DE LA ENTROPÍA Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO. COMPARACIÓN BIS, LE 95 Y LA ENTROPÍA EN SA.**

**1ª PARTE DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES ANTES/DESPUÉS PARA CADA CAM**

*a) Frecuencia Cardiaca*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	127,88	10,844	16
	DESPUES	138,05	2,599	38
	Media estímulo	135,04	7,746	54
1,25	ANTES	110,00	10,073	20
	DESPUES	116,77	13,366	60
	Media estímulo	115,08	12,904	80
1,50	ANTES	112,70	14,514	20
	DESPUES	110,58	12,655	60
	Media estímulo	111,11	13,081	80
1,75	ANTES	108,44	6,572	16
	DESPUES	106,81	8,294	48
	Media estímulo	107,22	7,881	64
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>114,36</b>	<b>12,882</b>	<b>76</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>116,57</b>	<b>15,259</b>	<b>206</b>
	<b>Media global</b>	<b>115,98</b>	<b>14,667</b>	<b>282</b>

Frecuencia Cardiaca

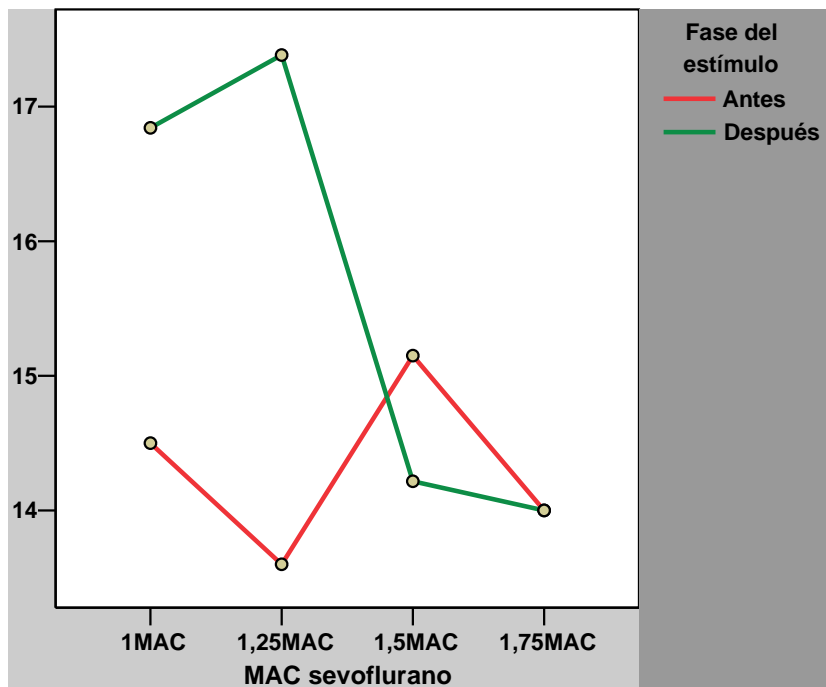




*b) Frecuencia Respiratoria*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	14,50	2,366	16
	DESPUES	16,84	6,524	38
	Media estímulo	16,15	5,698	54
1,25	ANTES	13,60	1,903	20
	DESPUES	17,38	7,783	60
	Media estímulo	16,44	6,988	80
1,50	ANTES	15,15	3,977	20
	DESPUES	14,22	1,748	60
	Media estímulo	14,45	2,500	80
1,75	ANTES	14,00	1,932	16
	DESPUES	14,00	1,891	48
	Media estímulo	14,00	1,886	64
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>14,32</b>	<b>2,747</b>	<b>72</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>15,57</b>	<b>5,403</b>	<b>206</b>
	<b>Media global</b>	<b>15,25</b>	<b>4,883</b>	<b>278</b>

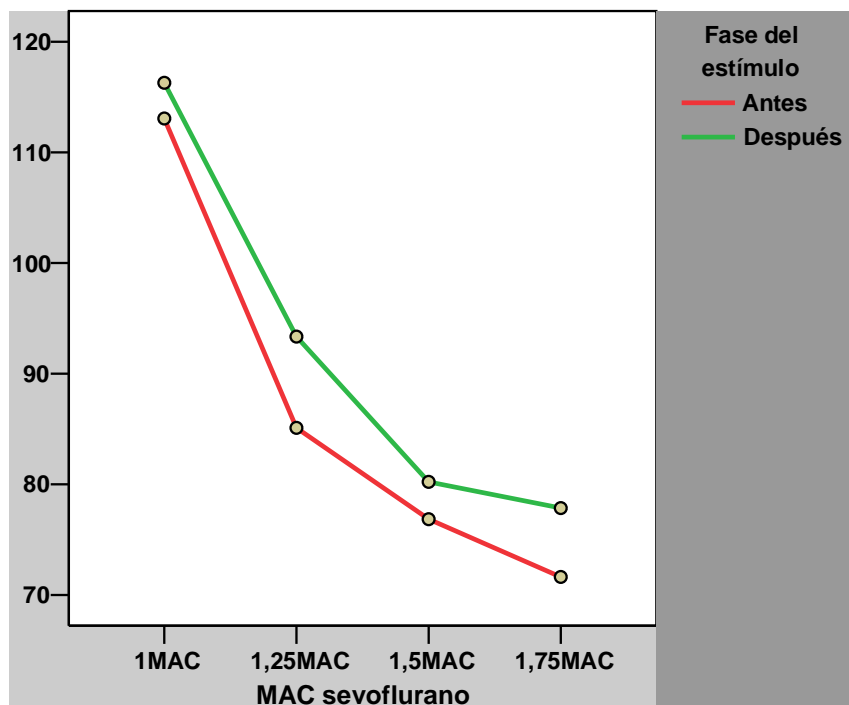
Frecuencia respiratoria



c) *Presión arterial media (PAM)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. tip.	N
1,00	ANTES	113,06	8,575	16
	DESPUES	116,29	4,099	38
	Media estímulo	115,33	5,895	54
1,25	ANTES	85,10	16,508	20
	DESPUES	93,35	11,618	60
	Media estímulo	91,29	13,389	80
1,50	ANTES	76,85	25,525	20
	DESPUES	80,22	24,419	60
	Media estímulo	79,38	24,580	80
1,75	ANTES	71,63	24,744	16
	DESPUES	77,85	18,314	48
	Media estímulo	76,30	20,084	64
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>86,03</b>	<b>25,051</b>	<b>72</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>90,15</b>	<b>22,007</b>	<b>206</b>
	<b>Media global</b>	<b>89,08</b>	<b>22,860</b>	<b>278</b>

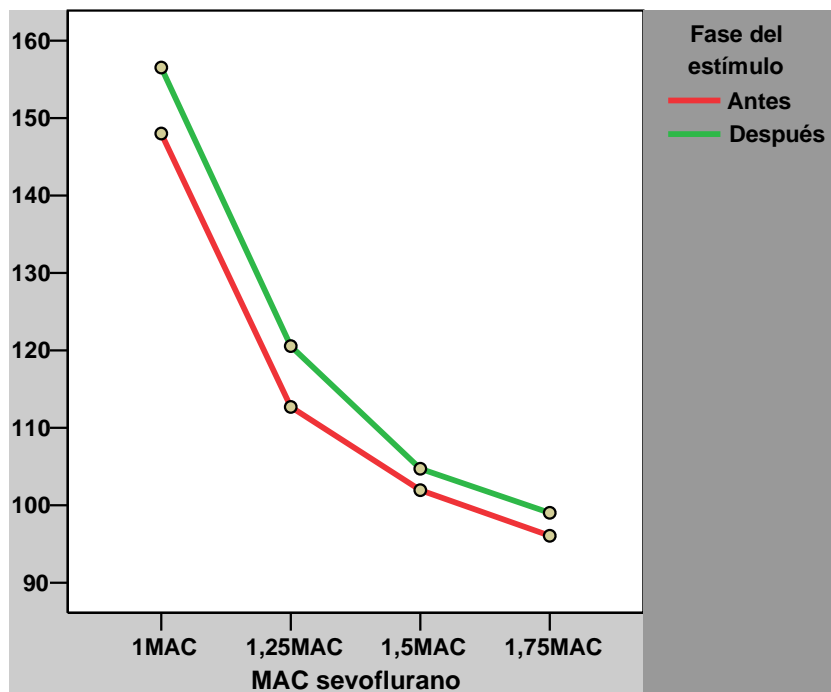
## Presión arterial media



*d) Presión arterial sistólica (PAS)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1MAC	Antes	148,00	15,042	16
	Después	156,53	9,803	38
	Total	154,00	12,106	54
1,25MAC	Antes	112,70	21,595	20
	Después	120,55	16,536	60
	Total	118,59	18,113	80
1,5MAC	Antes	101,95	34,002	20
	Después	104,72	32,724	60
	Total	104,03	32,852	80
1,75MAC	Antes	96,06	33,515	16
	Después	99,02	30,642	48
	Total	98,28	31,138	64
<b>Total</b>	<b>Antes</b>	<b>113,86</b>	<b>33,071</b>	<b>72</b>
	<b>Después</b>	<b>117,56</b>	<b>32,130</b>	<b>206</b>
	<b>Total</b>	<b>116,60</b>	<b>32,357</b>	<b>278</b>

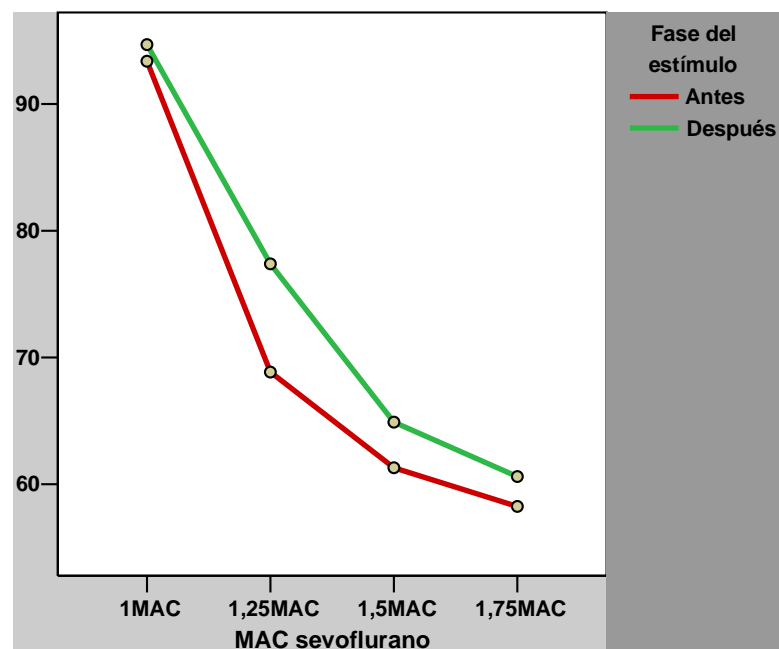
**Presión arterial sistólica**



e) *Presión arterial diastólica (PAD)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. tip.	N
1,00	ANTES	93,38	5,841	16
	DESPUES	94,68	3,272	38
	Media estímulo	94,30	4,183	54
1,25	ANTES	68,85	14,317	20
	DESPUES	77,38	9,530	60
	Media estímulo	75,25	11,443	80
1,50	ANTES	61,30	21,839	20
	DESPUES	64,90	21,392	60
	Media estímulo	64,00	21,423	80
1,75	ANTES	58,25	20,349	16
	DESPUES	60,60	19,981	48
	Media estímulo	60,02	19,937	64
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>69,85</b>	<b>21,286</b>	<b>72</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>73,03</b>	<b>19,982</b>	<b>206</b>
	<b>Media global</b>	<b>72,21</b>	<b>20,336</b>	<b>278</b>

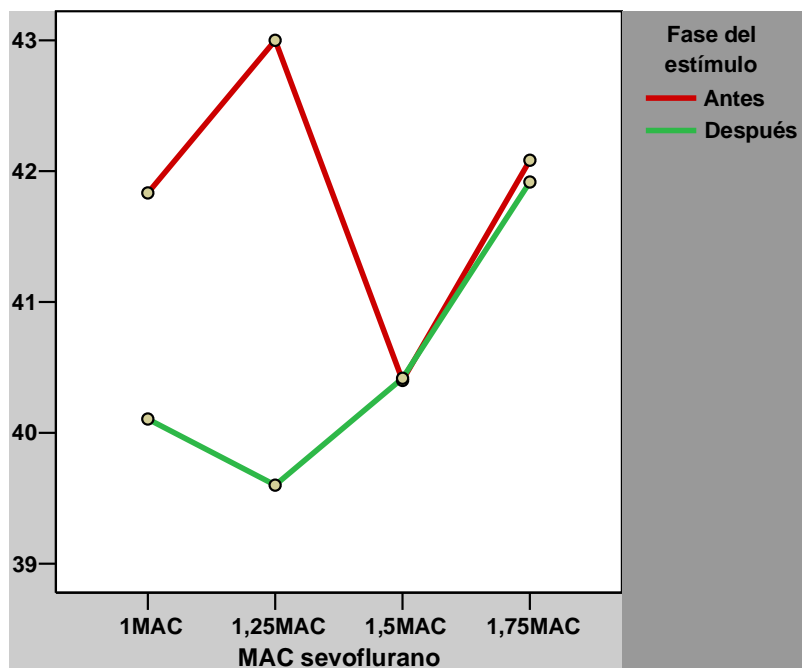
Presión arterial diastólica



*f) Fracción espirada de Dióxido de Carbono (EtCO<sub>2</sub>)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	41,83	2,517	12
	DESPUES	40,11	3,261	38
	Media estímulo	40,52	3,164	50
1,25	ANTES	43,00	3,367	16
	DESPUES	39,60	6,980	60
	Media estímulo	40,32	6,522	76
1,50	ANTES	40,40	3,676	20
	DESPUES	40,42	2,486	60
	Media estímulo	40,41	2,805	80
1,75	ANTES	42,08	2,843	12
	DESPUES	41,92	2,797	48
	Media estímulo	41,95	2,783	60
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>41,72</b>	<b>3,315</b>	<b>60</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>40,47</b>	<b>4,500</b>	<b>206</b>
	<b>Media global</b>	<b>40,75</b>	<b>4,288</b>	<b>266</b>

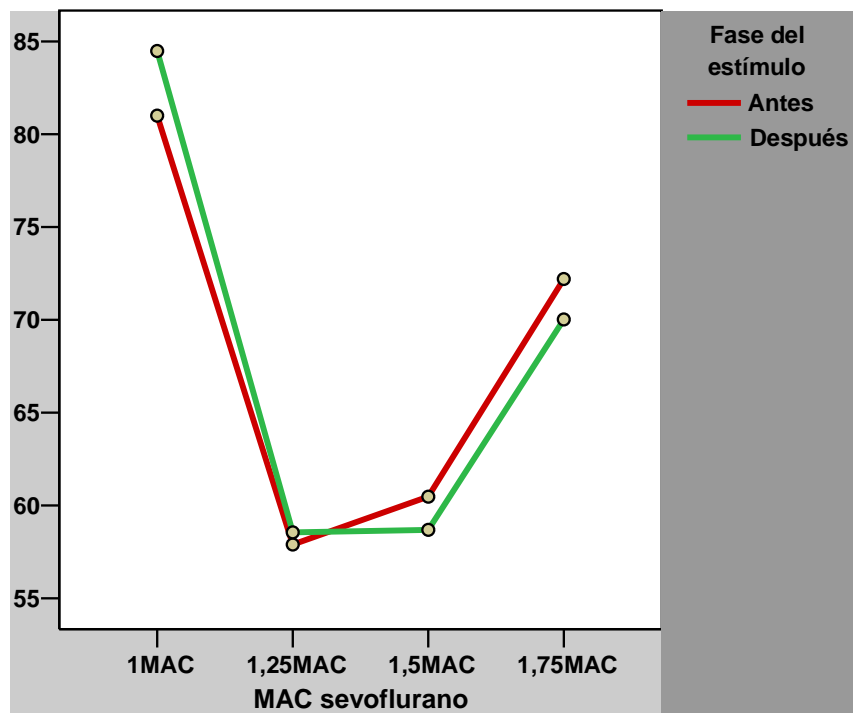
**Et CO2**



## g) Entropía de respuesta (RE)

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	81,00	8,907	16
	DESPUES	84,49	10,540	37
	Media estímulo	83,43	10,119	53
1,25	ANTES	57,89	18,448	19
	DESPUES	58,55	14,991	60
	Media estímulo	58,39	15,767	79
1,50	ANTES	60,47	22,262	19
	DESPUES	58,68	28,650	60
	Media estímulo	59,11	27,126	79
1,75	ANTES	72,20	14,349	15
	DESPUES	70,02	19,137	47
	Media estímulo	70,55	18,009	62
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>67,07</b>	<b>19,191</b>	<b>69</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>65,94</b>	<b>22,468</b>	<b>204</b>
	<b>Media global</b>	<b>66,22</b>	<b>21,658</b>	<b>273</b>

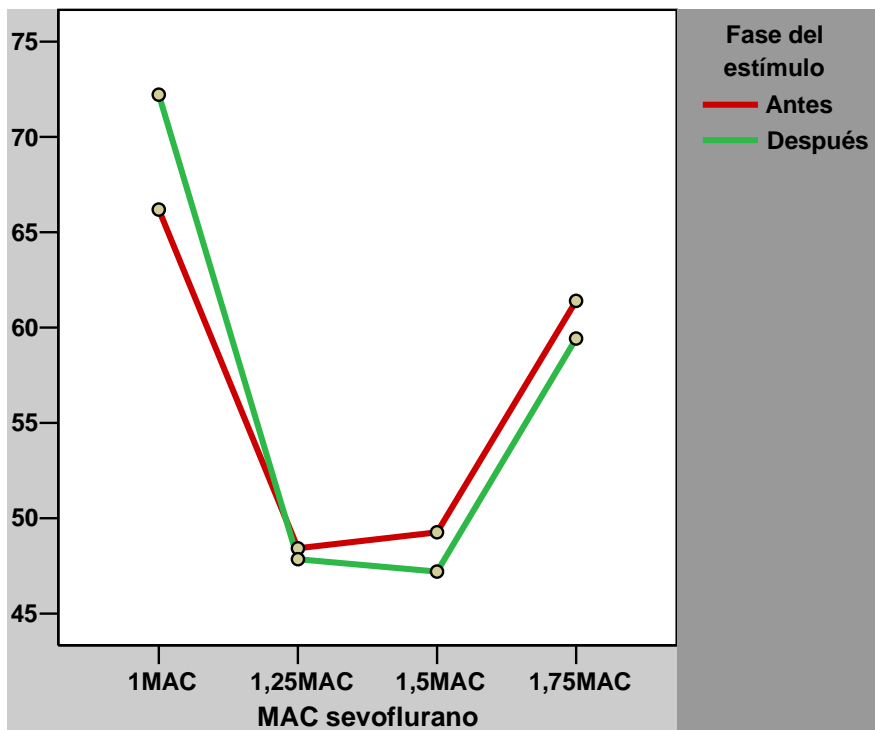
## Entropía de respuesta



*h) Entropía de estado (SE)*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	66,19	12,057	16
	DESPUES	72,22	15,315	37
	Media estímulo	70,40	14,565	53
1,25	ANTES	48,42	14,811	19
	DESPUES	47,85	12,217	60
	Media estímulo	47,99	12,790	79
1,50	ANTES	49,26	18,357	19
	DESPUES	47,20	23,867	60
	Media estímulo	47,70	22,571	79
1,75	ANTES	61,40	14,060	15
	DESPUES	59,43	16,783	47
	Media estímulo	59,90	16,078	62
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>55,59</b>	<b>16,717</b>	<b>69</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>54,75</b>	<b>20,148</b>	<b>204</b>
	<b>Media global</b>	<b>54,96</b>	<b>19,312</b>	<b>273</b>

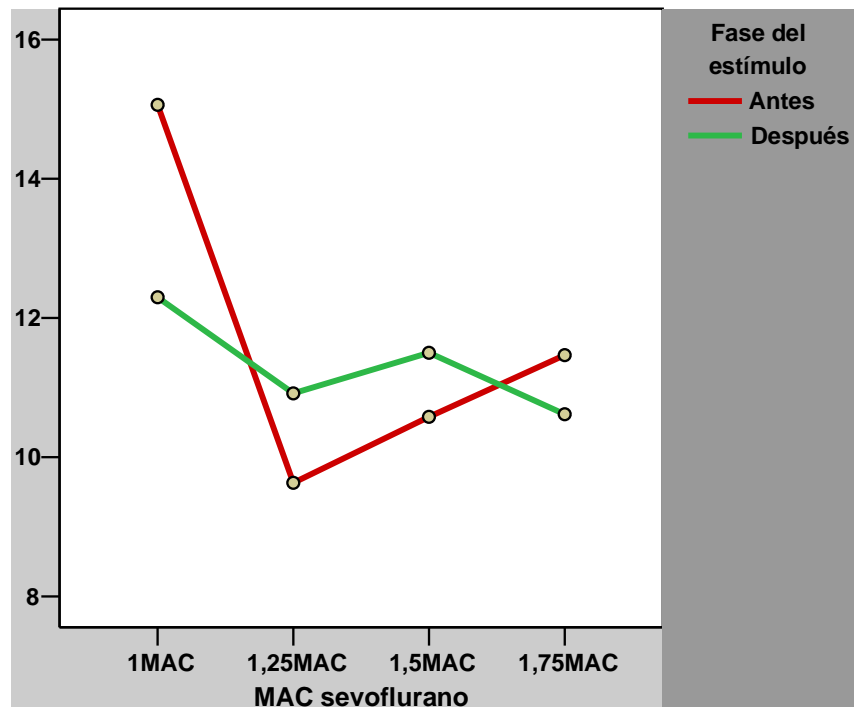
Entropía de estado



*i) RE-SE*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	15,06	3,586	16
	DESPUES	12,30	6,654	37
	Media estímulo	13,13	6,000	53
1,25	ANTES	9,63	4,810	19
	DESPUES	10,92	5,622	60
	Media estímulo	10,61	5,436	79
1,50	ANTES	10,58	5,956	19
	DESPUES	11,50	7,134	60
	Media estímulo	11,28	6,844	79
1,75	ANTES	11,47	2,560	15
	DESPUES	10,62	5,331	47
	Media estímulo	10,82	4,803	62
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>11,55</b>	<b>4,889</b>	<b>69</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>11,27</b>	<b>6,214</b>	<b>204</b>
	<b>Media global</b>	<b>11,34</b>	<b>5,900</b>	<b>273</b>

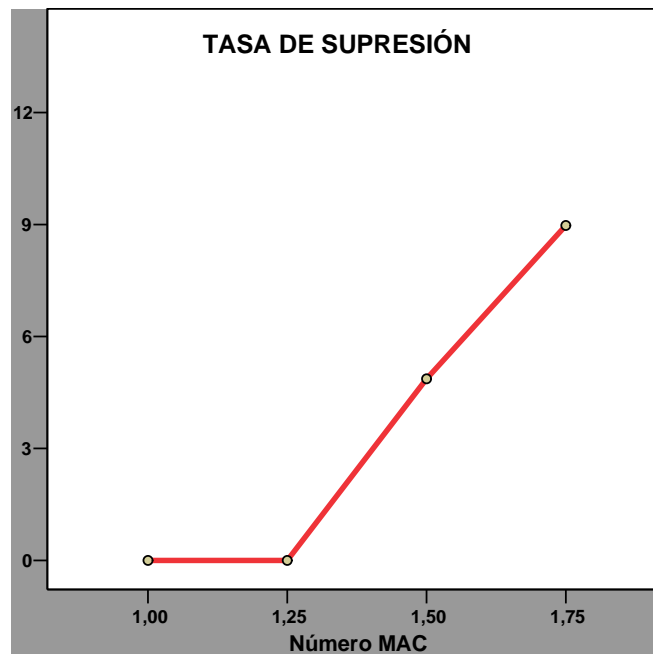
## Diferencia RE-SE





*j) Tasa de Supresión*

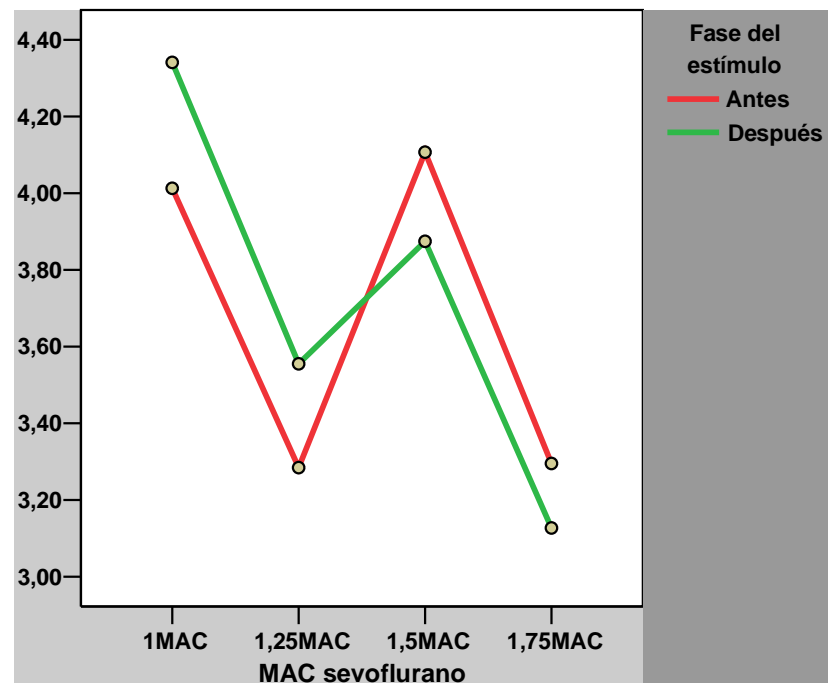
CAM	Media	Desv. típ.	N
1,00	,00	,000	20
1,25	,00	,000	20
1,50	4,86	11,225	20
1,75	8,97	21,953	18
<b>Total</b>	<b>3,51</b>	<b>12,911</b>	<b>78</b>



*k) Índice Cardíaco*

CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	4,0129	,69878	12
	DESPUES	4,3412	,34923	36
	Media estímulo	4,2591	,47512	48
1,25	ANTES	3,2845	1,13242	16
	DESPUES	3,5551	1,18703	60
	Media estímulo	3,4982	1,17357	76
1,50	ANTES	4,1070	1,04845	16
	DESPUES	3,8746	,83284	60
	Media estímulo	3,9235	,88011	76
1,75	ANTES	3,2951	,80613	16
	DESPUES	3,1270	1,00490	48
	Media estímulo	3,1690	,95575	64
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>3,6523</b>	<b>1,00774</b>	<b>60</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>3,6871</b>	<b>1,01564</b>	<b>204</b>
	<b>Media global</b>	<b>3,6792</b>	<b>1,01205</b>	<b>264</b>

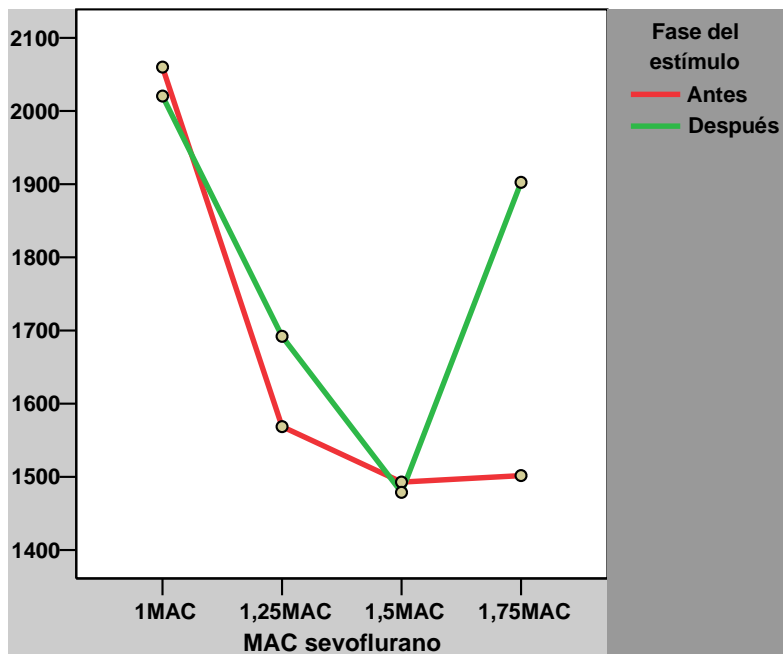
## IC



1) *Índice resistencias vasculares sistémicas (RVSI)*

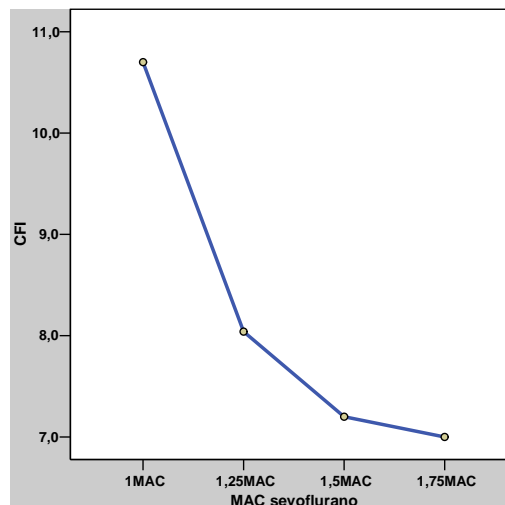
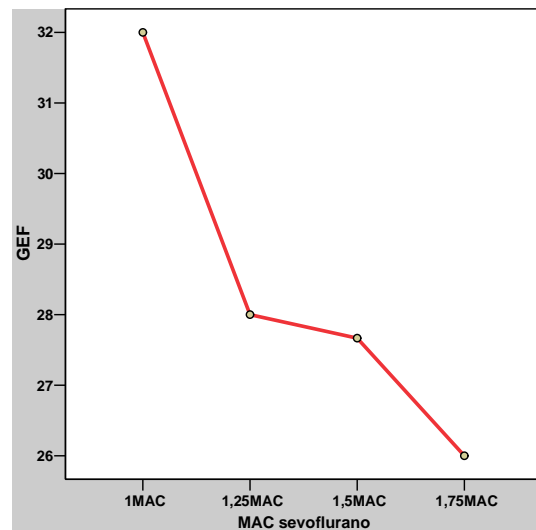
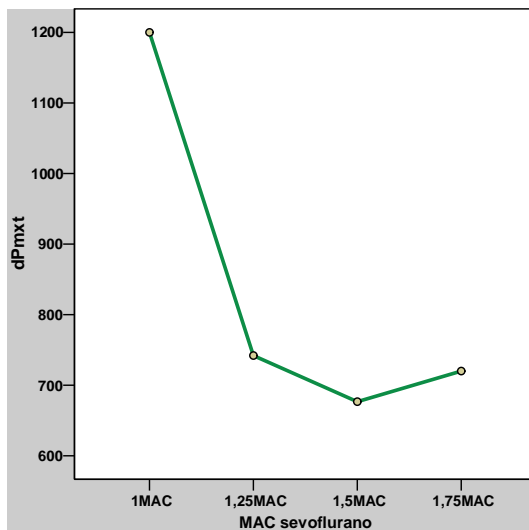
CAM	ESTÍMULO	Media	Desv. típ.	N
1,00	ANTES	2059,93	484,004	16
	DESPUES	2020,40	128,791	36
	Media estímulo	2032,56	283,942	52
1,25	ANTES	1568,63	229,495	16
	DESPUES	1691,99	251,094	60
	Media estímulo	1667,32	250,042	76
1,50	ANTES	1492,83	655,576	19
	DESPUES	1478,80	553,374	60
	Media estímulo	1482,17	575,193	79
1,75	ANTES	1501,68	636,513	16
	DESPUES	1902,50	551,742	36
	Media estímulo	1768,89	603,407	52
<b>Total</b>	<b>ANTES</b>	<b>1663,84</b>	<b>583,925</b>	<b>67</b>
	<b>DESPUES</b>	<b>1716,30</b>	<b>465,496</b>	<b>192</b>
	<b>Media global</b>	<b>1702,66</b>	<b>498,151</b>	<b>259</b>

RVSI



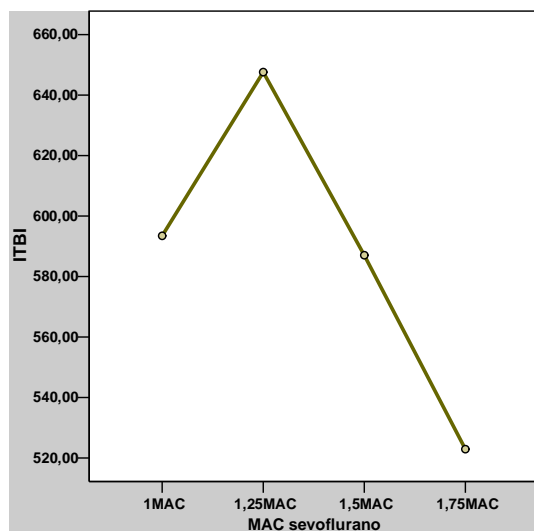
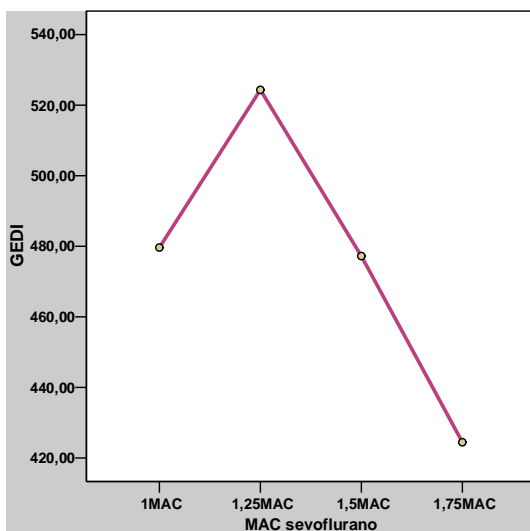
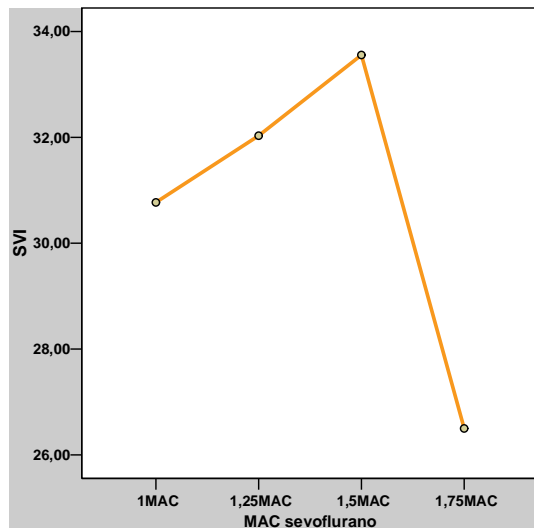
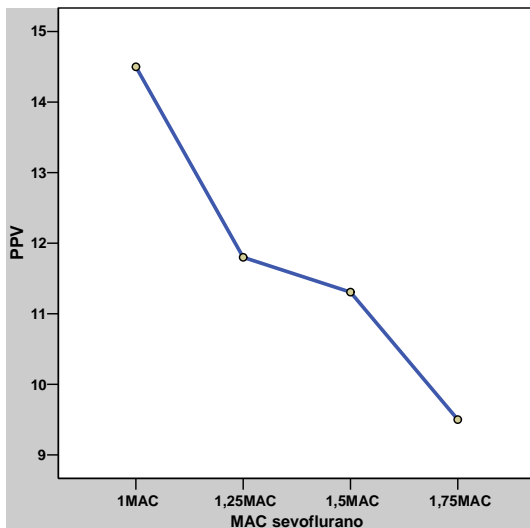
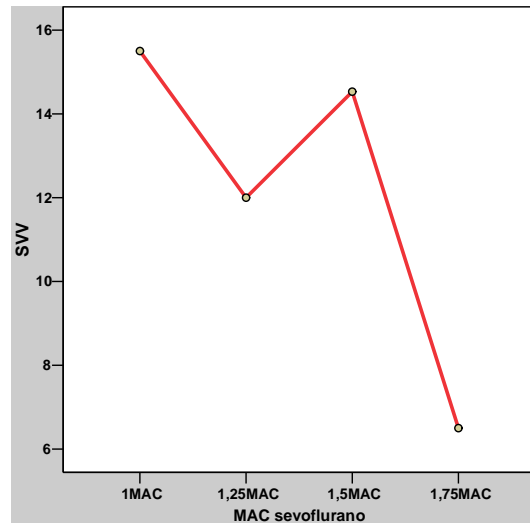
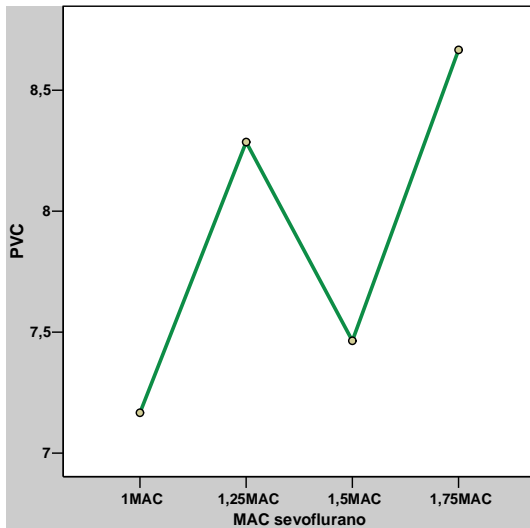
m) *Parámetros de CONTRACTIBILIDAD cardiaca*

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>dPmx</b>	1CAM	24	1200,00	275,807	930	1470
	1,25CAM	60	742,00	189,994	460	1000
	1,5CAM	36	676,67	281,587	340	1020
	1,75CAM	24	720,00	61,290	660	780
	<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>798,33</b>	<b>283,381</b>	<b>340</b>	<b>1470</b>
<b>GEF</b>	1CAM	24	32,00	2,043	30	34
	1,25CAM	60	28,00	4,643	21	34
	1,5CAM	36	27,67	3,135	25	32
	1,75CAM	24	26,00	3,065	23	29
	<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>28,25</b>	<b>4,099</b>	<b>21</b>	<b>34</b>
<b>CFI</b>	1CAM	24	10,700	,6129	10,1	11,3
	1,25CAM	60	8,040	1,5434	6,0	10,7
	1,5CAM	36	7,200	,6625	6,4	8,0
	1,75CAM	24	7,000	,5108	6,5	7,5
	<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>8,100</b>	<b>1,6540</b>	<b>6,0</b>	<b>11,3</b>



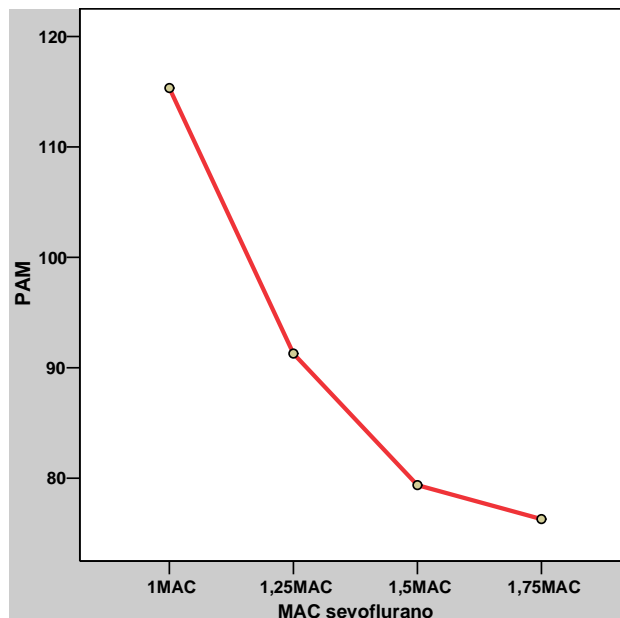
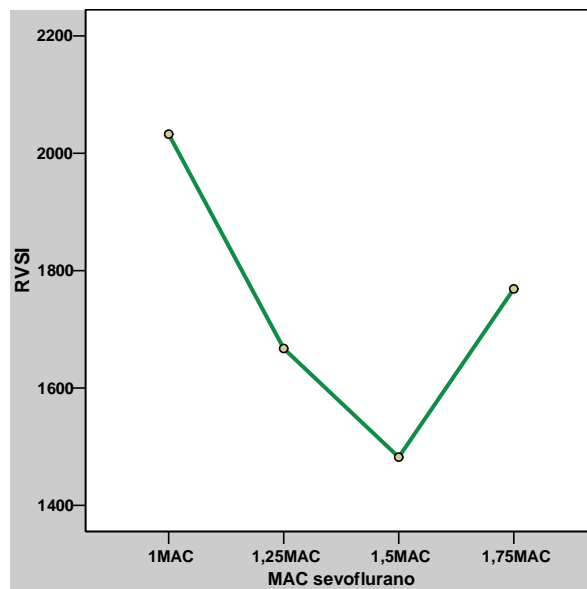
n) *Parámetros de PRECARGA cardiaca*

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>PVC</b>	1CAM	12	7,17	2,725	3	9
	1,25CAM	28	8,29	2,158	4	12
	1,5CAM	28	7,46	1,598	4	11
	1,75CAM	12	8,67	2,741	5	11
	<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>7,89</b>	<b>2,199</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<b>SVV</b>	1CAM	24	15,50	3,575	12	19
	1,25CAM	60	12,00	6,117	4	20
	1,5CAM	49	14,53	8,081	5	23
	1,75CAM	24	6,50	2,554	4	9
	<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>12,48</b>	<b>6,738</b>	<b>4</b>	<b>23</b>
<b>PPV</b>	1CAM	24	14,50	,511	14	15
	1,25CAM	60	11,80	4,202	8	19
	1,5CAM	49	11,31	2,616	7	14
	1,75CAM	24	9,50	2,554	7	12
	<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>11,71</b>	<b>3,433</b>	<b>7</b>	<b>19</b>
<b>SVI</b>	1CAM	36	30,7710	2,14145	26,67	36,67
	1,25CAM	75	32,0315	5,62338	16,22	41,07
	1,5CAM	64	33,5565	4,89946	26,62	43,33
	1,75CAM	40	26,4990	5,20993	21,33	40,00
	<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>31,2451</b>	<b>5,45536</b>	<b>16,22</b>	<b>43,33</b>
<b>GEDI</b>	1CAM	24	479,6372	95,34325	386,30	572,97
	1,25CAM	48	524,3466	97,68375	435,14	683,33
	1,5CAM	37	477,2142	107,10145	374,32	623,73
	1,75CAM	24	424,4539	5,38930	419,18	429,73
	<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>485,1410</b>	<b>96,78127</b>	<b>374,32</b>	<b>683,33</b>
<b>ITBI</b>	1CAM	24	593,4505	126,78661	469,33	717,57
	1,25CAM	60	647,5926	111,45621	543,24	853,33
	1,5CAM	49	587,0362	118,33827	467,57	779,66
	1,75CAM	24	522,9099	13,86858	509,33	536,49
	<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>601,3565</b>	<b>115,10222</b>	<b>467,57</b>	<b>853,33</b>



p) *Parámetros de POSTCARGA cardiaca*

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>SVRI</b>	1CAM	52	2032,56	283,942	1495	2805
	1,25CAM	76	1934,79	698,588	1226	4529
	1,5CAM	79	1482,17	575,193	672	2753
	1,75CAM	52	1906,40	549,925	717	2442
	<b>Total</b>	<b>259</b>	<b>1810,66</b>	<b>605,772</b>	<b>672</b>	<b>4529</b>
<b>PAM</b>	1CAM	54	115,33	5,895	101	132
	1,25CAM	80	91,29	13,389	63	115
	1,5CAM	80	79,38	24,580	39	121
	1,75CAM	64	76,30	20,084	35	105
	<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>89,08</b>	<b>22,860</b>	<b>35</b>	<b>132</b>



## 2ª PARTE: MODELO LINEAL GENERAL. ANOVA DE 2 VÍAS

### 2.1 Normalidad:

#### Prueba de Kolmogorov-Smirnov

		FC	FR	PAM	PAS	PAD	EtCO2	RE	SE
N		282	282	282	282	282	270	277	277
Parámetros normales(a,b)	Media	115,98	15,27	88,94	116,40	72,09	40,81	66,20	54,97
	Desviación típica	14,667	4,852	22,734	32,178	20,223	4,287	21,528	19,188
Diferencias más extremas	Absoluta	,077	,255	,092	,077	,098	,142	,088	,081
	Positiva	,077	,255	,058	,056	,079	,106	,073	,081
	Negativa	-,066	-,250	-,092	-,077	-,098	-,142	-,088	-,074
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,286	4,275	1,551	1,286	1,646	2,339	1,469	1,354
<b>Sig</b>		,073	<b>,000</b>	<b>,016</b>	,073	<b>,009</b>	<b>,000</b>	<b>,027</b>	,051

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

#### Prueba de Kolmogorov-Smirnov

		CI	SVI	SVRI	GEDI	CFI	GEF
N		268	219	263	133	169	169
Parámetros normales(a,b)	Media	3,6668	31,1229	1814,70	485,1410	8,364	28,63
	Desviación típica	1,00956	5,48019	602,096	96,78127	2,2308	4,719
Diferencias más extremas	Absoluta	,102	,092	,110	,239	,227	,143
	Positiva	,068	,076	,110	,239	,227	,143
	Negativa	-,102	-,092	-,068	-,126	-,145	-,118
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,663	1,355	1,779	2,752	2,956	1,860
<b>Sig</b>		<b>,008</b>	,051	<b>,004</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,002</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

#### Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		dPmx	PVC	RE-SE	SVV	PPV
N		169	104	277	169	169
Parámetros normales(a,b)	Media	775,68	7,69	11,30	12,38	11,73
	Desviación típica	311,660	2,323	5,873	6,504	3,309
Diferencias más extremas	Absoluta	,130	,133	,056	,130	,178
	Positiva	,101	,099	,056	,124	,150
	Negativa	-,130	-,133	-,041	-,130	-,178
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,695	1,220	,926	1,686	2,311
<b>Sig</b>		<b>,006</b>	,102	,358	<b>,007</b>	<b>,000</b>

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.



Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirov a cada una de las variables de estudio, tan solo FC, PAS, SE, SVI, PVC y RE-SE cumplen la normalidad. A pesar que estas pruebas no muestran normalidad para el resto de variables evaluadas, sin embargo  $n \approx 100$ , y en todos los casos se observa como los valores extremos se encuentran en el intervalo establecido por intervalo  $x \pm 2dt$ , que la asimetría  $\leq$  error asimetría y que la curtosis  $\leq$  error curtosis. Por ello y según el teorema central del límite se considera que las variables siguen una distribución normal.

### 2.2 Homoscedasticidad

**Prueba de Levene**

VARIABLE	Estadístico de Levene	Sig.
FC	17,199	,000
FR	17,229	,000
PAM	25,970	,000
PAS	18,213	,000
PAD	32,857	,000
EtCO2	6,333	,000
RE	17,823	,000
SE	5,533	,001
PI CCI	23,065	,000
SVI	7,969	,000
SVRI	7,674	,000
GEDI	29,728	,000
EVL I	41,902	,000
I TBI	15,656	,000
SVV	69,915	,000
PPV	33,289	,000
GEF	10,296	,000
CFI	9,082	,000

En base a estos resultados la **T2 de Tamhame** es la prueba a posteriori que se realiza para comprobar las diferencias significativas de cada una de las variables evaluadas entre cada una de las 5 MAC.

## 2.3 ANOVA de 2 vías

Variable Independiente	Variable dependiente	SC III	gl	MC	F	Sig
<b>CAM</b>	FC	18318,083	3	6106,028	51,725	,000
	FR	84,172	3	28,057	1,202	,310
	PAM	38985,042	3	12995,014	42,303	,000
	PAS	70066,599	3	23355,533	37,329	,000
	PAD	30097,190	3	10032,397	39,100	,000
	Et CO2	67,620	3	22,540	1,261	,288
	RE	15078,027	3	5026,009	12,757	,000
	SE	12651,376	3	4217,125	13,837	,000
<b>ESTÍMULO</b>	FC	248,510	1	248,510	2,105	,148
	FR	25,944	1	25,944	1,111	,293
	PAM	4754,027	1	4754,027	15,476	,000
	PAS	7521,150	1	7521,150	12,021	,001
	PAD	2845,297	1	2845,297	11,089	,001
	Et CO2	76,158	1	76,158	4,262	,040
	RE	41,715	1	41,715	,106	,745
	SE	4,170	1	4,170	,014	,907
<b>CAM * ESTÍMULO</b>	FC	533,887	3	177,962	1,508	,213
	FR	142,211	3	47,404	2,030	,110
	PAM	1264,209	3	421,403	1,372	,252
	PAS	1908,895	3	636,298	1,017	,386
	PAD	953,728	3	317,909	1,239	,296
	Et CO2	97,997	3	32,666	1,828	,142
	RE	345,614	3	115,205	,292	,831
	SE	664,983	3	221,661	,727	,537

\* La diferencia de medias es significativa al nivel ,05.

2.4 Post hoc  $T_2$  de Tamhame

Variable dependiente	(I) MAC sevoflurano	(J) MAC sevoflurano	Diferencia entre medias (I - J)	Error típ.	Sig	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
<b>FC</b>	1CAM	1,25CAM	21,27(*)	1,626	,000	16,90	25,64
		1,5CAM	25,84(*)	1,586	,000	21,59	30,10
		1,75CAM	29,88(*)	1,197	,000	26,66	33,11
	1,25CAM	1CAM	-21,27(*)	1,626	,000	-25,64	-16,90
		1,5CAM	4,57	2,116	,179	-1,07	10,21
		1,75CAM	8,61(*)	1,843	,000	3,69	13,54
	1,5CAM	1CAM	-25,84(*)	1,586	,000	-30,10	-21,59
		1,25CAM	-4,57	2,116	,179	-10,21	1,07
		1,75CAM	4,04	1,808	,152	-,79	8,87
	1,75CAM	1CAM	-29,88(*)	1,197	,000	-33,11	-26,66
		1,25CAM	-8,61(*)	1,843	,000	-13,54	-3,69
		1,5CAM	-4,04	1,808	,152	-8,87	,79
<b>FR</b>	1CAM	1,25CAM	-,28	1,173	1,000	-3,42	2,85

IV. RESULTADOS

		1,5CAM	1,99	,883	,155	-,41	4,40
		1,75CAM	2,30	,871	,063	-,08	4,67
	1,25CAM	1CAM	,28	1,173	1,000	-2,85	3,42
		1,5CAM	2,28	,870	,060	-,06	4,62
		1,75CAM	2,58(*)	,858	,020	,27	4,89
	1,5CAM	1CAM	-1,99	,883	,155	-4,40	,41
		1,25CAM	-2,28	,870	,060	-4,62	,06
		1,75CAM	,30	,374	,962	-,70	1,30
	1,75CAM	1CAM	-2,30	,871	,063	-4,67	,08
		1,25CAM	-2,58(*)	,858	,020	-4,89	-,27
		1,5CAM	-,30	,374	,962	-1,30	,70
<b><u>PAM</u></b>	1CAM	1,25CAM	24,08(*)	1,650	,000	19,65	28,50
		1,5CAM	35,19(*)	2,879	,000	27,44	42,94
		1,75CAM	39,98(*)	2,676	,000	32,73	47,23
	1,25CAM	1CAM	-24,08(*)	1,650	,000	-28,50	-19,65
		1,5CAM	11,11(*)	3,150	,004	2,68	19,54
		1,75CAM	15,90(*)	2,965	,000	7,93	23,87
	1,5CAM	1CAM	-35,19(*)	2,879	,000	-42,94	-27,44
		1,25CAM	-11,11(*)	3,150	,004	-19,54	-2,68
		1,75CAM	4,79	3,789	,755	-5,33	14,90
	1,75CAM	1CAM	-39,98(*)	2,676	,000	-47,23	-32,73
		1,25CAM	-15,90(*)	2,965	,000	-23,87	-7,93
		1,5CAM	-4,79	3,789	,755	-14,90	5,33
<b><u>PAS</u></b>	1CAM	1,25CAM	35,52(*)	2,553	,000	28,69	42,35
		1,5CAM	48,74(*)	4,058	,000	37,86	59,62
		1,75CAM	57,21(*)	4,306	,000	45,57	68,84
	1,25CAM	1CAM	-35,52(*)	2,553	,000	-42,35	-28,69
		1,5CAM	13,22(*)	4,210	,013	1,95	24,48
		1,75CAM	21,68(*)	4,450	,000	9,70	33,67
	1,5CAM	1CAM	-48,74(*)	4,058	,000	-59,62	-37,86
		1,25CAM	-13,22(*)	4,210	,013	-24,48	-1,95
		1,75CAM	8,47	5,454	,545	-6,11	23,04
	1,75CAM	1CAM	-57,21(*)	4,306	,000	-68,84	-45,57
		1,25CAM	-21,68(*)	4,450	,000	-33,67	-9,70
		1,5CAM	-8,47	5,454	,545	-23,04	6,11
<b><u>PAD</u></b>	1CAM	1,25CAM	19,41(*)	1,404	,000	15,64	23,18
		1,5CAM	29,95(*)	2,487	,000	23,25	36,65
		1,75CAM	35,47(*)	2,638	,000	28,30	42,63
	1,25CAM	1CAM	-19,41(*)	1,404	,000	-23,18	-15,64
		1,5CAM	10,53(*)	2,748	,001	3,18	17,89
		1,75CAM	16,06(*)	2,885	,000	8,29	23,82
	1,5CAM	1CAM	-29,95(*)	2,487	,000	-36,65	-23,25
		1,25CAM	-10,53(*)	2,748	,001	-17,89	-3,18
		1,75CAM	5,52	3,541	,540	-3,94	14,98
	1,75CAM	1CAM	-35,47(*)	2,638	,000	-42,63	-28,30
		1,25CAM	-16,06(*)	2,885	,000	-23,82	-8,29
		1,5CAM	-5,52	3,541	,540	-14,98	3,94
<b><u>Et CO2</u></b>	1CAM	1,25CAM	,13	,877	1,000	-2,22	2,48
		1,5CAM	,02	,544	1,000	-1,45	1,48
		1,75CAM	-1,59(*)	,571	,038	-3,13	-,06
	1,25CAM	1CAM	-,13	,877	1,000	-2,48	2,22

		1,5CAM	-,11	,821	1,000	-2,32	2,09
		1,75CAM	-1,72	,839	,231	-3,97	,53
	1,5CAM	1CAM	-,02	,544	1,000	-1,48	1,45
		1,25CAM	,11	,821	1,000	-2,09	2,32
		1,75CAM	-1,61(*)	,481	<b>,007</b>	-2,89	-,32
	1,75CAM	1CAM	1,59(*)	,571	<b>,038</b>	,06	3,13
		1,25CAM	1,72	,839	,231	-,53	3,97
		1,5CAM	1,61(*)	,481	<b>,007</b>	,32	2,89
<b>RE</b>	1CAM	1,25CAM	24,38(*)	2,352	<b>,000</b>	18,08	30,67
		1,5CAM	24,36(*)	3,390	<b>,000</b>	15,27	33,44
		1,75CAM	12,72(*)	2,797	<b>,000</b>	5,21	20,24
	1,25CAM	1CAM	-24,38(*)	2,352	<b>,000</b>	-30,67	-18,08
		1,5CAM	-,02	3,560	1,000	-9,53	9,49
		1,75CAM	-11,65(*)	3,001	<b>,001</b>	-19,69	-3,62
	1,5CAM	1CAM	-24,36(*)	3,390	<b>,000</b>	-33,44	-15,27
		1,25CAM	,02	3,560	1,000	-9,49	9,53
		1,75CAM	-11,63(*)	3,868	<b>,019</b>	-21,96	-1,30
	1,75CAM	1CAM	-12,72(*)	2,797	<b>,000</b>	-20,24	-5,21
		1,25CAM	11,65(*)	3,001	<b>,001</b>	3,62	19,69
		1,5CAM	11,63(*)	3,868	<b>,019</b>	1,30	21,96
<b>SE</b>	1CAM	1,25CAM	22,18(*)	2,598	<b>,000</b>	15,20	29,17
		1,5CAM	22,83(*)	3,307	<b>,000</b>	13,99	31,67
		1,75CAM	10,38(*)	2,991	<b>,005</b>	2,36	18,40
	1,25CAM	1CAM	-22,18(*)	2,598	<b>,000</b>	-29,17	-15,20
		1,5CAM	,65	2,951	1,000	-7,24	8,54
		1,75CAM	-11,81(*)	2,592	<b>,000</b>	-18,75	-4,86
	1,5CAM	1CAM	-22,83(*)	3,307	<b>,000</b>	-31,67	-13,99
		1,25CAM	-,65	2,951	1,000	-8,54	7,24
		1,75CAM	-12,46(*)	3,303	<b>,001</b>	-21,27	-3,64
	1,75CAM	1CAM	-10,38(*)	2,991	<b>,005</b>	-18,40	-2,36
		1,25CAM	11,81(*)	2,592	<b>,000</b>	4,86	18,75
		1,5CAM	12,46(*)	3,303	<b>,001</b>	3,64	21,27

\* La diferencia de medias es significativa al nivel **,05**.

## ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>PICCI</b>	39,826	3	13,275	15,037	<b>,000</b>
<b>SVI</b>	1297,399	3	432,466	17,993	<b>,000</b>
<b>SVRI</b>	12732549,068	3	4244183,023	13,208	<b>,000</b>
<b>GEDI</b>	165221,932	3	55073,977	6,633	<b>,000</b>
<b>EVLI</b>	69,621	3	23,207	5,483	<b>,001</b>
<b>ITBI</b>	287507,850	3	95835,950	8,241	<b>,000</b>
<b>SVV</b>	1297,006	3	432,335	11,432	<b>,000</b>
<b>PPV</b>	312,514	3	104,171	10,444	<b>,000</b>
<b>GEF</b>	557,201	3	185,734	13,865	<b>,000</b>
<b>CFI</b>	254,755	3	84,918	70,069	<b>,000</b>

Tabla ANOVA sobre el análisis de la varianza en función de la MAC.

## T2 Tamhane

Variable dependiente	(I) MAC sevoflurano	(J) MAC sevoflurano	Diferencia entre medias (I - J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite inferior	Límite superior
<b>CI</b>	1MAC	1,25MAC	,8403(*)	,16813	<b>,000</b>	,3789	1,3018
		1,5MAC	,5308(*)	,10373	<b>,000</b>	,2428	,8188
		1,75MAC	1,4865(*)	,08025	<b>,000</b>	1,2571	1,7158
	1,25MAC	1MAC	-,8403(*)	,16813	<b>,000</b>	-1,3018	-,3789
		1,5MAC	-,3095	,19633	,533	-,8401	,2210
		1,75MAC	,6461(*)	,18500	<b>,005</b>	,1438	1,1484
	1,5MAC	1MAC	-,5308(*)	,10373	<b>,000</b>	-,8188	-,2428
		1,25MAC	,3095	,19633	,533	-,2210	,8401
		1,75MAC	,9557(*)	,12928	<b>,000</b>	,6037	1,3076
	1,75MAC	1MAC	-1,4865(*)	,08025	<b>,000</b>	-1,7158	-1,2571
		1,25MAC	-,6461(*)	,18500	<b>,005</b>	-1,1484	-,1438
		1,5MAC	-,9557(*)	,12928	<b>,000</b>	-1,3076	-,6037
<b>FC</b>	1MAC	1,25MAC	22,15(*)	2,066	<b>,000</b>	16,48	27,81
		1,5MAC	30,24(*)	2,104	<b>,000</b>	24,39	36,08
		1,75MAC	30,46(*)	,642	<b>,000</b>	28,67	32,25
	1,25MAC	1MAC	-22,15(*)	2,066	<b>,000</b>	-27,81	-16,48
		1,5MAC	8,09(*)	2,916	<b>,040</b>	,23	15,96
		1,75MAC	8,31(*)	2,119	<b>,002</b>	2,52	14,10
	1,5MAC	1MAC	-30,24(*)	2,104	<b>,000</b>	-36,08	-24,39
		1,25MAC	-8,09(*)	2,916	<b>,040</b>	-15,96	-,23
		1,75MAC	,22	2,156	1,000	-5,74	6,18
	1,75MAC	1MAC	-30,46(*)	,642	<b>,000</b>	-32,25	-28,67
		1,25MAC	-8,31(*)	2,119	<b>,002</b>	-14,10	-2,52
		1,5MAC	-,22	2,156	1,000	-6,18	5,74
<b>GEDI</b>	1MAC	1,25MAC	-44,7095	24,03244	,349	-	21,2862

		1,5MAC	2,4230	26,24468	1,000	110,7052	74,1335
		1,75MAC	55,1833	19,49293	,055	-,8667	111,2332
1,25MAC		1MAC	44,7095	24,03244	,349	-21,2862	110,7052
		1,5MAC	47,1324	22,55690	,218	-13,8505	108,1154
		1,75MAC	99,8927	14,14229	,000	61,0723	138,7132
1,5MAC		1MAC	-2,4230	26,24468	1,000	-74,1335	69,2875
		1,25MAC	-47,1324	22,55690	,218	-	13,8505
		1,75MAC	52,7603	17,64170	,029	108,1154	101,8452
1,75MAC		1MAC	-55,1833	19,49293	,055	3,6754	-,8667
		1,25MAC	-99,8927	14,14229	,000	111,2332	-
		1,5MAC	-52,7603	17,64170	,029	138,7132	-61,0723
						101,8452	-3,6754
<b>CFI</b>	1MAC	1,25MAC	3,325(*)	,1758	,000	2,847	3,803
		1,5MAC	3,600(*)	,1871	,000	3,090	4,110
		1,75MAC	3,700(*)	,1629	,000	3,252	4,148
1,25MAC		1MAC	-3,325(*)	,1758	,000	-3,803	-2,847
		1,5MAC	,275	,1861	,605	-,227	,777
		1,75MAC	,375	,1616	,132	-,063	,813
1,5MAC		1MAC	-3,600(*)	,1871	,000	-4,110	-3,090
		1,25MAC	-,275	,1861	,605	-,777	,227
		1,75MAC	,100	,1739	,993	-,373	,573
1,75MAC		1MAC	-3,700(*)	,1629	,000	-4,148	-3,252
		1,25MAC	-,375	,1616	,132	-,813	,063
		1,5MAC	-,100	,1739	,993	-,573	,373
<b>RVSI</b>	1MAC	1,25MAC	365,243(*)	50,916	,000	228,65	501,84
		1,5MAC	550,390(*)	75,752	,000	347,77	753,01
		1,75MAC	263,669	108,002	,106	-33,29	560,62
1,25MAC		1MAC	-365,243(*)	50,916	,000	-501,84	-228,65
		1,5MAC	185,147	72,318	,069	-8,53	378,83
		1,75MAC	-101,574	105,622	,919	-393,07	189,92
1,5MAC		1MAC	-550,390(*)	75,752	,000	-753,01	-347,77
		1,25MAC	-185,147	72,318	,069	-378,83	8,53
		1,75MAC	-286,721	119,590	,111	-611,24	37,80
1,75MAC		1MAC	-263,669	108,002	,106	-560,62	33,29
		1,25MAC	101,574	105,622	,919	-189,92	393,07
		1,5MAC	286,721	119,590	,111	-37,80	611,24

\* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

La CAM media de sevoflurano de los 5 animales fue  $2,26 \pm 0,13$ . El tiempo medio desde la inducción a la intubación fue de  $9,3 \pm 0,5$  minutos.

Sobre la FC, se observa como no existen diferencias significativas para el estímulo, aunque sí para la CAM, de tal manera que a mayor CAM menor es el valor de FC. Sin embargo, tanto a 1CAM como a 1,25CAM se produce una elevación de FC tras el estímulo doloroso. Los valores de FC para 1CAM son los que mayores diferencias

significativas presentan con el resto de CAM. 1,5CAM no presenta diferencias significativas ni para 1,25CAM ni con 1,75CAM, aunque sí existen diferencias significativas entre éstas dos.

La PAM posee diferencias significativas tanto para el estímulo doloroso como para la CAM, con una marcada correlación negativa con la concentración anestésica de sevoflurano. Existen diferencias significativas entre cada una de las 4CAM evaluadas. No existe interacción entre las dos variables independientes a la hora de determinar el valor de la PAM. Este mismo análisis es aplicable a la PAS y a la PAD.

La FR muestra un patrón caótico en relación a la CAM. Aunque no existen diferencias significativas ni para el estímulo ni para la CAM, se observa como sí existen diferencias significativas entre antes y después del estímulo para 1CAM y 1,25CAM, con valores superiores en el periodo posterior.

El EtCO<sub>2</sub> solo ofrece diferencias significativas para el estímulo, pero no para la CAM. Al igual que le ocurre a la FR muestra una distribución en función de la CAM bastante irregular, aunque sí se observa como se produce una disminución significativa del EtCO<sub>2</sub> tras el estímulo doloroso a 1CAM y 1,25CAM.

Para el RE se observa como sufre diferencias significativas en función de la CAM pero no por el estímulo doloroso. No se producen cambios significativos para RE tras el estímulo doloroso a ninguna de las 4 CAM de estudio. Existen diferencias significativas para todas las CAM salvo para 1,25-1,5CAM. El mismo análisis es extraído al evaluar SE, con la diferencia que los valores son algo inferiores a los de RE. Al evaluar RE-SE se comprueba que las mayores diferencias tienen lugar a 1CAM, aunque sin que existan diferencias entre 1,25-1,5-1,75CAM. A 1CAM tras el estímulo doloroso se produce una reducción de la diferencia RE-SE. Al observar la BSR se comprueba que comienza a ser distinta a cero a partir de 1,5CAM, aunque se produce una reducción de sus valores a 1,75CAM con respecto a 1,5CAM que es cuando se alcanzan los valores máximos. El estímulo doloroso determina una reducción del valor de BSR.

El IC presenta diferencias significativas entre las diferentes CAM, especialmente entre 1CAM y el resto de las concentraciones. En la gráfica se observa como se produce una elevación del IC a 1,5CAM en relación a 1,25CAM para después mostrar el valor más bajo de todo el estudio a 1,75CAM. La elevación observada a 1,5CAM es

la responsable de que la correlación IC-CAM sea tan baja (-0,268) como se muestra posteriormente. Tan solo a 1CAM existen diferencias significativas para IC entre antes y después del estímulo doloroso, de tal manera que en general no hay diferencias significativas para IC tras el estímulo doloroso.

En cuanto a SVRI se observa como se produce un descenso progresivo conforme se incrementa la CAM hasta alcanzar el valor mínimo a 1,5CAM que presenta diferencias significativas con las otras CAM evaluadas.

Los parámetros relacionados con la contractilidad muestran una reducción progresiva de sus valores conforme se incrementa la concentración anestésica de sevoflurano. Estas diferencias significativas asociadas a la CAM desaparecen a partir de 1,5CAM para CFI y dPmx.

### 3ª PARTE. CORRELACIONES

#### 3.1 CAM Y ENTROPÍA

		CAM	RE	SE
CAM	Correlación de Pearson	1	<b>-,152(*)</b>	<b>-,142(*)</b>
	Sig.		,012	,019
	N	288	273	273

\* La correlación es significativa al nivel **0,05**.

Al considerar las cuatro CAM que han sido evaluadas en este estudio se observa una correlación negativa débil entre los parámetros de entropía y la CAM de sevoflurano. Sin embargo sin eludimos 1,75CAM los resultados cambian.

		CAM	RE	SE
CAM	Correlación de Pearson	1	<b>-,389(**)</b>	<b>-,412(**)</b>
	Sig.		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	224	211	211

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Al evaluar la correlación entre 1, 1,25 y 1,5 se establece una correlación moderada negativa con un menor nivel de significación entre los parámetros de entropía. Estos fueron de mayor intensidad entre la entropía de estado y la CAM de sevoflurano. Hay que indicar además, que aunque 0,75 CAM no fue incluida en el estudio estadístico porque los animales ofrecieron respuestas positivas al estímulo o movimientos voluntarios incluso antes de la aplicación del estímulo doloroso, a esta



concentración anestésica los valores de entropía fueron en la mayor parte de los animales elevados y próximos a los extremos superiores de entropía.

**3.2 ENTROPÍA-Parámetros Hemodinámicos**

		RE	SE	FC	PAM	PAS	PAD	IC
<b>RE</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,964(**)</b>	<b>,357(**)</b>	,027	,033	-,034	,104
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	,654	,586	,581	,095
	N	273	273	273	273	273	273	260
<b>SE</b>	Correlación de Pearson	<b>,964(**)</b>	1	<b>,358(**)</b>	-,014	-,010	-,073	,119
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	,812	,865	,228	,056
	N	273	273	273	273	273	273	260

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Si hacemos el mismo razonamiento que el desarrollado para la correlación entre la entropía y la concentración alveolar de sevoflurano, y excluimos del estudio 1,75 MAC los resultados son más indicativos de la relación entre la entropía y las variables hemodinámicas.

		RE	SE	FC	PAM	PAS	PAD	IC
<b>RE</b>	Correlación de Pearson	1	<b>,963(**)</b>	<b>,553(**)</b>	<b>,212(**)</b>	<b>,244(**)</b>	<b>,171(*)</b>	<b>,335(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	<b>,013</b>	<b>,000</b>
	N	211	211	211	211	211	211	198
<b>SE</b>	Correlación de Pearson	<b>,963(**)</b>	1	<b>,561(**)</b>	<b>,186(**)</b>	<b>,218(**)</b>	<b>,148(*)</b>	<b>,337(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,007</b>	<b>,001</b>	<b>,031</b>	<b>,000</b>
	N	211	211	211	211	211	211	198

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

\* La correlación es significante al nivel **0,05**.

En este caso se observa como existe una correlación positiva moderada con la mayoría de las variables hemodinámicas, a excepción de la PAD.

### 3.3 CAM- Parámetros Hemodinámicos

		FC	PAM	PAS	PAD	IC	CAM
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	1	,662(**)	,639(**)	,677(**)	,701(**)	-,594(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000
	N	278	278	278	278	264	278
<b>PAM</b>	Correlación de Pearson	,662(**)	1	,988(**)	,988(**)	,190(**)	-,577(**)
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,002	,000
	N	278	278	278	278	264	278
<b>PAS</b>	Correlación de Pearson	,639(**)	,988(**)	1	,977(**)	,172(**)	-,571(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,005	,000
	N	278	278	278	278	264	278
<b>PAD</b>	Correlación de Pearson	,677(**)	,988(**)	,977(**)	1	,235(**)	-,577(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000
	N	278	278	278	278	264	278
<b>IC</b>	Correlación de Pearson	,701(**)	,190(**)	,172(**)	,235(**)	1	-,268(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,002	,005	,000		,000
	N	264	264	264	264	264	264
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	-,594(**)	-,577(**)	-,571(**)	-,577(**)	-,268(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	278	278	278	278	264	288

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01** (bilateral).

Existe una correlación positiva entre la MAC de sevoflurano y las diferentes variables hemodinámicas, especialmente con la FC y las presiones arteriales. Aunque se produce una correlación positiva entre MAC-PICCI esta es leve y puede ser asociada a la amortiguación de alguno de los factores que determinan el gasto cardiaco.

**3.4 CI-CONTRACTIBILIDAD**

		CFI	GEF	dPmx
<b>IC</b>	Correlación de Pearson	<b>,264(**)</b>	-,049	,106
	Sig. (bilateral)	<b>,001</b>	,541	,186
	N	157	157	157

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

**3.5 CI-PRECARGA**

		SVI	GEDI	ITBI	SVV	PPV	PVC
<b>IC</b>	Correlación de Pearson	<b>,790(**)</b>	<b>,670(**)</b>	<b>,644(**)</b>	<b>,229(**)</b>	<b>,655(**)</b>	<b>-,478(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,001</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	219	133	157	204	157	75

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

**3.6 CI-POSTCARGA**

		PAM	RVSI
<b>IC</b>	Correlación de Pearson	<b>,194(**)</b>	<b>-,562(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,001</b>	<b>,000</b>
	N	268	256

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

#### 4ª PARTE. REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE. GASTO CARDIACO

Según la ecuación general de Starling, el gasto cardiaco (CO) se define como:

$$CO = FC \times \frac{\text{Precarga} \times \text{Contractibilidad}}{\text{Postcarga}}$$

El modelo de regresión lineal es construido a partir de los parámetros que guardan una mayor correlación de Pearson con el IC de cada grupo. Por lo tanto, los siguientes parámetros son seleccionados para diseñar el modelo de regresión:

1. De la contractibilidad el CFI (0,264).
2. De la precarga GEDI (0,670).
3. De la postcarga RVSI (-0,562).
4. Y la FC (0,701).

De los parámetros representativos de la precarga es el SVI el que muestra una mayor correlación con IC. Sin embargo no es solo indicativo de la precarga, sino que también se ve influenciado, aunque con menor intensidad, por la contractibilidad y la postcarga. Por este motivo hemos seleccionado el GEDI como representante de la precarga, al estar menos influenciado por los otros factores y por haberse referenciado una buena correlación con el SVI (Richard *et al*, 2003). El modelo de regresión lineal fue diseñado mediante un método de pasos sucesivos. Las correlaciones de Pearson para cada uno de los parámetros incluidos en el modelo es la siguiente.

		GEDI	RVSI	CFI	FC
<b>GEDI</b>	Correlación de Pearson	1	-,703(**)	-,373(**)	,337(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000
	N	133	133	133	133
<b>RVSI</b>	Correlación de Pearson	-,703(**)	1	,245(**)	-,002
	Sig. (bilateral)	,000		,002	,977
	N	133	259	157	259
<b>CFI</b>	Correlación de Pearson	-,373(**)	,245(**)	1	,572(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,002		,000
	N	133	157	157	157
<b>FC</b>	Correlación de Pearson	,337(**)	-,002	,572(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,977	,000	
	N	133	259	157	278

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01.

**A. 1CAM**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Durbin-Watson
,701	,492	,443	,05689	,173

**ANOVA DE REGRESIÓN**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	,066	2	,033	10,164	<b>,001</b>
Residual	,068	21	,003		
Total	,134	23			

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

FACTORES	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Estadísticos de colinealidad	
	B	Error típ.	Beta			Tolerancia	FIV
1. (Constante)	2,215	1,324		1,673	,109		
<b>2. FC</b>	,023	,008	,458	2,839	<b>,010</b>	,931	1,075
<b>3. SVRI</b>	-,001	,000	-,424	-2,631	<b>,016</b>	,931	1,075

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

A 1CAM los principales parámetros que constituyen el IC son la FC y la SVRI.

$$IC = 2,215 + 0,23FC - 0,001SVRI$$

En cualquier caso el ajuste al modelo es moderado como demuestra el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y el  $R^2$  corregido. Sin embargo como indica el ANOVA es un modelo significativo, con escasa colinealidad, puesto que los valores de tolerancia son elevados y los del factor de inflación de la varianza es bajo (FIV). Es sin embargo un modelo con bastante autocorrelación negativa, como lo indica el valor de Durbin-Watson tan próximo a 0. Esto sería achacable al hecho de tratarse de una serie temporal.

**B. 1,25CAM**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Durbin-Watson
,990(e)	,981	,979	,16655	,949

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	62,007	3	20,669	745,143	,000
Residual	1,220	44	,028		
Total	63,228	47			

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Estadísticos de colinealidad	
	B	Error tip.	Beta			Tolerancia	FIV
Constante	-13,079	,573		-22,838	,000		
<u>GEDI</u>	,021	,001	1,757	25,896	,000	,095	10,488
<u>CFI</u>	1,077	,059	,794	18,138	,000	,229	4,372
<u>FC</u>	-,022	,004	-,270	-5,928	,000	,212	4,712

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

A 1,25CAM los principales parámetros que constituyen el IC son por orden de importancia el GEDI, el CFI y la FC.

$$IC = -13,079 + 0,21GEDI + 1,077CFI - 0,22FC$$

El ajuste al modelo es elevado ( $R^2$  corregido= 0,979) con un predominio de la precarga. El GEDI muestra cierta colinealidad con el CFI y la FC, de ahí que el valor de tolerancia sea bajo. Se trataría de la correlación fisiológica que se establecería entre estos parámetros. En cualquier caso el grado de autocorrelación está más corregido en relación con 1CAM.

**C. 1,5CAM**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Durbin-Watson
,955(b)	,912	,907	,18989	,775

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	12,783	2	6,391	177,243	<b>,000</b>
Residual	1,226	34	,036		
Total	14,009	36			

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Estadísticos de colinealidad	
	B	Error típ.	Beta			Tolerancia	FIV
Constante	-6,797	1,130		-6,016	<b>,000</b>		
<b>GEDI</b>	,011	,001	1,830	12,791	<b>,000</b>	,126	7,954
<b>CFI</b>	,745	,105	1,010	7,062	<b>,000</b>	,126	7,954

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

A 1,5CAM los principales parámetros que constituyen el IC son por orden de importancia el GEDI y el CFI.

$$CI = -6,797 + 0,011GEDI + 0,745CFI$$

El ajuste al modelo es elevado ( $R^2$  corregido= 0,907) con un predominio de la precarga. El GEDI muestra cierta colinealidad con el CFI, de ahí que el valor de tolerancia sea bajo. El grado de autocorrelación negativo es importante.

**D. 1,75CAM**

R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Durbin-Watson
,996(b)	,993	,992	,03441	1,356

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	3,396	2	1,698	1434,034	<b>,000</b>
Residual	,025	21	,001		
Total	3,421	23			

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Estadísticos de colinealidad	
	B	Error típ.	Beta			Tolerancia	FIV
(Constante)	-29,093	,744		-39,119	<b>,000</b>		
<b>GEDI</b>	,077	,002	1,082	32,206	<b>,000</b>	,307	3,258
<b>RVSI</b>	,001	,001	-,104	-3,106	<b>,005</b>	,307	3,258

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

A 1,75CAM los principales parámetros que constituyen el IC son por orden de importancia el GEDI y el RVSI.

$$IC = -29,093 + 0,77GEDI + 0,001RVSI.$$

El ajuste al modelo es elevado ( $R^2$  corregido= 0,992) con un predominio de la precarga. La colinealidad de los resultados es baja, debido en parte a que casi en su totalidad el GEDI es el principal componente del IC. El grado de autocorrelación se corrige con respecto a las anteriores CAM.

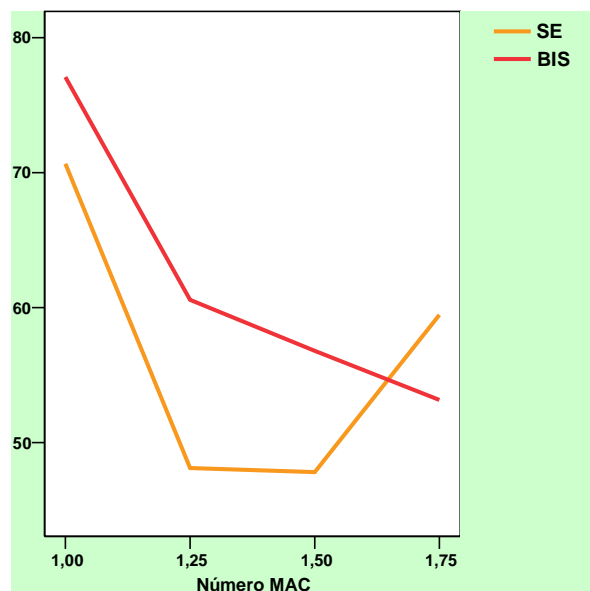


**5ª PARTE. CORRELACIONES ENTRE BIS, LE95, RE, SE**

		CAM	BIS	LE95	RE	SE
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	<b>-,665(**)</b>	<b>-,394(**)</b>	<b>-,168(**)</b>	<b>-,156(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	612	277	285	550	550
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	<b>-,665(**)</b>	1	<b>,771(**)</b>	<b>,329(**)</b>	<b>,350(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	277	277	254	252	252
<b>LE 95</b>	Correlación de Pearson	<b>-,394(**)</b>	<b>,771(**)</b>	1	<b>,477(**)</b>	<b>,483(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	285	254	285	241	241
<b>RE</b>	Correlación de Pearson	<b>-,168(**)</b>	<b>,329(**)</b>	<b>,477(**)</b>	1	<b>,965(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	550	252	241	550	550
<b>SE</b>	Correlación de Pearson	<b>-,156(**)</b>	<b>,350(**)</b>	<b>,483(**)</b>	<b>,965(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	550	252	241	550	550

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01**.

Esta tabla muestra que en general la correlación que se establece entre BIS y entropía es débil-moderada. En cambio es moderada entre LE95 y la entropía. Así mismo se muestra como el BIS es el parámetro de profundidad anestésica que mayor correlación guarda con la CAM de sevoflurano. Al analizar la evolución que el BIS y la SE poseen en función de las MAC se obtiene la siguiente gráfica.



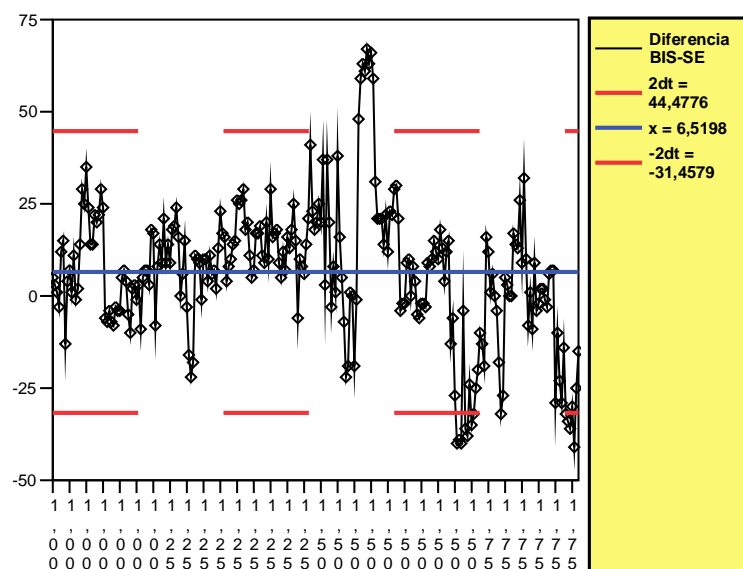
Si retiramos a 1,75 CAM del análisis y volvemos a valorar la correlación entre los parámetros observamos lo siguiente.

		CAM	BIS	LE95	RE	SE
<b>CAM</b>	Correlación de Pearson	1	<b>-,670(**)</b>	<b>-,585(**)</b>	<b>-,376(**)</b>	<b>-,401(**)</b>
	Sig. (bilateral)		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	548	288	263	426	426
<b>BIS</b>	Correlación de Pearson	<b>-,670(**)</b>	1	<b>,748(**)</b>	<b>,416(**)</b>	<b>,466(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	288	288	250	202	202
<b>LE 95</b>	Correlación de Pearson	<b>-,585(**)</b>	<b>,748(**)</b>	1	<b>,523(**)</b>	<b>,538(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	263	250	263	188	188
<b>RE</b>	Correlación de Pearson	<b>-,376(**)</b>	<b>,416(**)</b>	<b>,523(**)</b>	1	<b>,963(**)</b>
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>		<b>,000</b>
	N	426	202	188	426	426
<b>SE</b>	Correlación de Pearson	<b>-,401(**)</b>	<b>,466(**)</b>	<b>,538(**)</b>	<b>,963(**)</b>	1
	Sig. (bilateral)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	426	202	188	426	426

\*\* La correlación es significativa al nivel **0,01** (bilateral).Correlación para MAC<1,75.

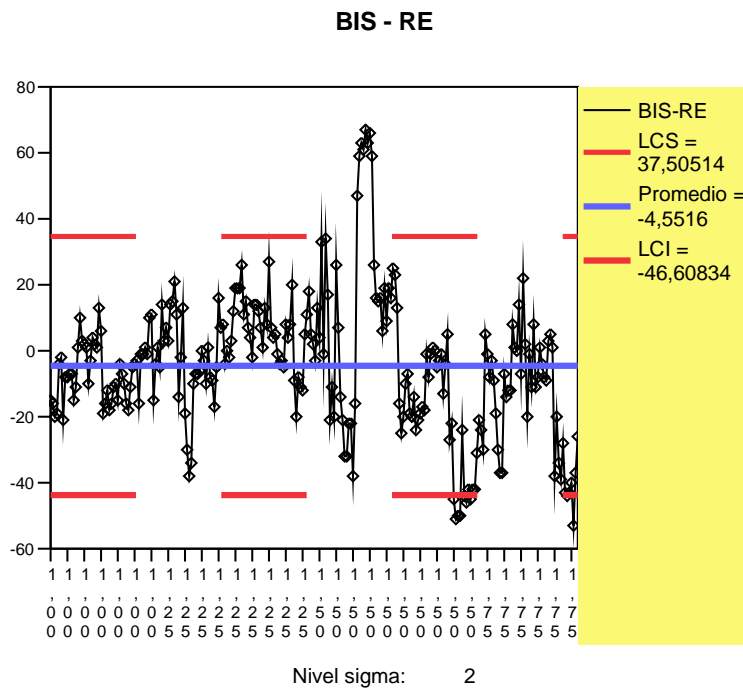
Se produce una elevación de la correlación existente entre SE-BIS y SE-LE95, aunque sigue siendo moderada. Esto es visualmente perceptible en las gráficas siguiente.

**BLAND-ALTMAN BIS-SE**



**BIS-SE**

Porcentaje fuera de los límites	<b>7,9%</b>
---------------------------------	-------------



**BIS-RE**

Porcentaje fuera de los límites	<b>4,8%</b>
---------------------------------	-------------

Las tablas de Bland-Altman muestra una cierta concordancia en los resultados tanto para BIS-SE como para BIS-RE. Si se observa que el grado de similitud de los resultados es algo mejor con RE, dado que el porcentaje de valores BIS-RE que se encuentra fuera del intervalo marcado por  $\text{media} \pm 2 \times \text{desviación típica}$  es menor (4,8%) que con SE (7,9%), aunque no es una diferencia significativa.

La escala absoluta de la RE y el BIS es igual yendo de 0 a 100. Si la concordancia es alta los valores que se producirían durante la anestesia deberían ser similares teóricamente.

## Coeficiente de correlación intraclase BIS- RE

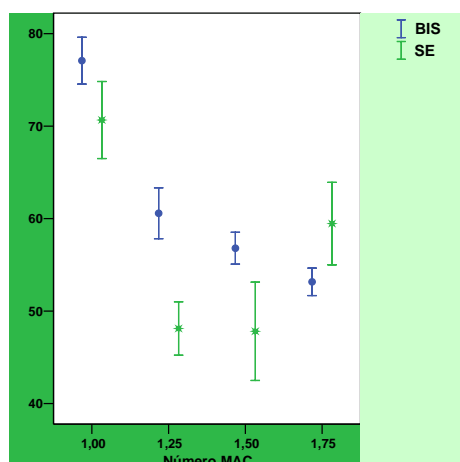
	Correlación intraclase	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,275	,158	,385	1,792	251	251	,000
Medidas promedio	,432	,270	,557	1,792	251	251	,000

Aunque la escala absoluta de la SE y el BIS es diferente, los valores que se producen durante la anestesia son similares teóricamente.

## Coeficiente de correlación intraclase BIS-SE

	Correlación intraclase	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,294	,168	,409	1,928	251	251	,000
Medidas promedio	,454	,267	,589	1,928	251	251	,000

La correlaciones intraclase observada para BIS-RE y BIS-SE son moderadas lo que indica que el grado de concordancia entre ambos parámetros a la hora de monitorizar la profundidad anestésica es moderado. Se rechaza la hipótesis nula de que ambos parámetros aporten valores diferentes en las mismas circunstancias ( $p=0,000$ ). Esto es confirmado por el gráfico de Bland-Altman, donde se observa que la máxima concordancia se produce a 1 y 1,25CAM. A 1,5 los valores de BIS son superiores a los de SE pero a 1,75 ocurre justo lo contrario.





---

## ***V. DISCUSIÓN***

---

---

## DISCUSIÓN 1º ESTUDIO

### VALORACIÓN DEL **ÍNDICE BIESPECTRAL** Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN **CACHORROS** ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE **SEVOFLURANO**

El sevoflurano es un agente con características fisicoquímicas muy interesantes para anestesiarse neonatos o pacientes jóvenes. Un coeficiente sangre/gas bajo que permite inducciones rápidas, un índice terapéutico elevado y la comodidad que aporta en la inducción mediante el uso de mascarilla lo convierten en un agente bastante empleado en anestesiología pediátrica en humanos (Mayhew & Mohiuddin, 2005; Mellon *et al.*, 2007; Hassid *et al.*, 2007). Sin embargo en veterinaria no existen estudios previos en la literatura científica que hayan evaluado el sevoflurano en cachorros.

Una intensa correlación negativa se estableció entre la CAM de sevoflurano y las presiones arteriales, especialmente con la PAM y la PAD siendo respectivamente de -0,572 y -0,587. En cambio para la FC fue muy baja, -0,265. Los valores de FC se mantuvieron dentro del rango fisiológico. Esto habría que asociarlo a la importancia que tiene la FC para mantener el gasto cardiaco en los cachorros. Aunque el gasto cardiaco no fue medido en nuestro estudio, el hecho de que la FC no se viera influenciada notablemente por el sevoflurano permitiría considerar a este agente inhalatorio como bastante seguro en cachorros. En niños se ha comprobado como tiene menor efecto sobre la contractibilidad y el índice cardiaco que el halotano (Rivenes *et al.*, 2001). La elevación de la CAM de sevoflurano produjo una reducción de la FR en los cachorros. Esto se tradujo en una leve acidosis metabólica, con valores reducidos de bicarbonato en las CAM más elevadas. Sin embargo fue una depresión leve con valores muy parecidos a los observados en perros adultos. Aunque los efectos sobre la presión arterial y la función respiratoria fueron dosis dependiente, los valores se mantuvieron dentro de rangos fisiológicos. Por ello concluiríamos que el sevoflurano es un agente inhalatorio seguro en cachorros, aunque más investigaciones deberían realizarse en este



sentido, especialmente sobre las consecuencias que podría tener este anestésico sobre el gasto cardiaco, la contractibilidad y las resistencias vasculares.

La profundidad anestésica es un concepto abstracto e importante para el anestesista. Los animales anestesiados deber estar inconscientes y no responder ante un estímulo doloroso quirúrgico (Rampil, 2001). Sin embargo, es complicado cuantificar el grado de profundidad anestésica objetivamente. En las últimas décadas se ha realizado un esfuerzo importante para desarrollar monitores que evalúen el efecto de los anestésicos sobre el sistema nervioso central (SNC). Diferentes parámetros electroencefalográficos del análisis espectral, como la frecuencia media o el límite espectral 95, han sido estudiados y han demostrando cierta correlación con la profundidad anestésica. Sin embargo, se tratan de parámetros con una gran variabilidad interindividual que se ven afectados por el protocolo anestésico y que han demostrado una escasa aplicación clínica (Heck *et al.*, 2000; Rampil, 2001).

El BIS es un nuevo parámetro basado en el análisis del espectro de poder del electroencefalograma (EEG) mediante el empleo de la Transformada Rápida de Fourier (TRF), la cual cuantifica el componente hipnótico de la anestesia (Tempe, 2000). Además, para su validación se creó una base de datos de más de 5000 pacientes sometidos a distintas situaciones y diferentes protocolos anestésicos, lo que lo convierte en un parámetro más robusto que los parámetros espectrales (Sigl & Chamoun, 1994). Se ha demostrado que el BIS es mejor que los parámetros espectrales para determinar el movimiento en perros sometidos a un estímulo doloroso (Muthuswany & Sharma, 1996). Estudios realizados en otras especies animales corroboran estas conclusiones (Martín Cancho *et al.*, 2003; March & Muir, 2003b). El BIS es un monitor extensamente empleado en medicina humana. Sin embargo, en veterinaria los estudios que han evaluado su idoneidad como monitor de profundidad anestésica son poco numerosos. Han sido desarrollados en diferentes especies animales como cabras (Antognini *et al.*, 2000), perros (Greene *et al.*, 2003; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004), gatos (Lamont *et al.*, 2004; March & Muir, 2003a), cerdos (Martín-Cancho *et al.*, 2003; Martín-Cancho *et al.*, 2004; Greene *et al.*, 2004,) caballos (Haga & Dolvik, 2002), conejos (Martín- Cancho *et al.*, 2006) o alpacas (García-Pereira *et al.*, 2007). Los resultados de estas investigaciones muestran discrepancias en cuanto a la utilidad del BIS como monitor de profundidad anestésica en veterinaria.

Haga & Dolvik (2002), concluyeron que el BIS no era un buen parámetro para determinar la profundidad anestésica en caballos, pues no observaron diferencias significativas entre équidos sedados y anestesiados con isoflurano. Así mismo, estos autores obtuvieron valores BIS más elevados con una fracción espirada de isoflurano de 1,9% que a una fracción de 1,4%. Sin embargo, en el estudio se observan valores de electromiografía elevados, los cuales podrían interferir en la medición del índice bispectral. Del mismo modo habría que indicar que los caballos de este estudio fueron inducidos con ketamina, la cual produce efectos excitadores en áreas corticocerebrales que desencadenarían una elevación paroxística del BIS (Hans *et al.*, 2005).

Antognini *et al.* (2000) concluyeron que el BIS era un buen monitor de profundidad anestésica en cabras. Sin embargo, no fueron capaces de clarificar si el BIS podría predecir el movimiento de los pacientes tras la administración de un estímulo doloroso, dado que el BIS mide la actividad de la corteza cerebral, mientras que las respuestas motoras son desencadenadas por estímulos ubicados en la médula espinal (Rampil & King, 1996). En nuestro estudio, el BIS predijo el movimiento de tres de los cinco cachorros tras la aplicación del estímulo doloroso a 0,75 CAM, con una variación del BIS entre antes y después del estímulo que osciló entre 22-40, lo cual está en concordancia con otros estudios (March & Muir, 2003a; Carrasco-Jiménez *et al.*, 2004). Greene *et al.* (2002) evaluaron las características del BIS en perros anestesiados con sevoflurano e isoflurano, y concluyeron que guardaba correlación con la concentración anestésica, aunque observaron cierta influencia del agente hipnótico empleado. Carrasco-Jiménez *et al.* (2004) en un estudio en perros anestesiados con acepromacina, buprenorfina y sevoflurano, concluyeron que el BIS mostraba una gran variabilidad durante el periodo anestésico, aunque fue muy sensible y fiable en la fase de intubación y recuperación. Nuestros resultados muestran una buena correlación negativa entre el BIS y la CAM de sevoflurano, con una mínima presencia de electromiografía y valores de índice de calidad de la señal elevados durante todo el estudio. Por lo tanto, consideramos al BIS un buen parámetro de profundidad anestésica en cachorros anestesiados con sevoflurano. Wallenborn *et al.*, (2007) en un estudio comparativo del BIS y el Narcotrend en niños, han concluido recientemente que ambos eran monitores de profundidad anestésica válidos en estos pacientes aunque consideraban recomendable incluir en el algoritmo de cálculo las modificaciones del EEG asociadas a la edad para mejorar su fiabilidad.

La correlación entre el BIS y los parámetros hemodinámicos fue significativa aunque leve, lo cual está en contradicción con lo obtenido en otros estudios (Haga *et al.*, 2002; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004). A pesar de la correlación hallada, el BIS no cambió a 1,25CAM, mientras que las presiones se vieron elevadas a esta concentración tras el estímulo doloroso. Estas diferencias podrían deberse a que el BIS mide la actividad de la corteza cerebral, mientras los cambios en los parámetros hemodinámicos son el resultado de una estimulación del sistema nervioso autónomo, fruto de una analgesia inadecuada. Es decir, que a 1,25CAM los cachorros no perciben el estímulo doloroso pero sí sufren una estimulación simpática nociceptiva.

Algunos autores han considerado que el BIS es un parámetro con una gran variabilidad interindividual (Lamont *et al.*, 2004; Rodríguez *et al.*, 2004). Por este motivo, antes de iniciar los estudios se decidió determinar la CAM individual, para comparar a diferentes individuos bajo las mismas condiciones anestésicas. De esta forma se redujeron las posibles interferencias individuales que podrían modificar los resultados. Hay diferentes métodos para determinar la CAM (Grimm *et al.*, 2000; Muir *et al.*, 2003). Dependiendo del método empleado pueden llegar a aparecer variaciones interespecíficas del 20% o variaciones dentro del mismo individuo del 10% (Valverde *et al.*, 2003; Binder *et al.*, 1994). Valverde *et al.*, (2003) concluyeron que los métodos de clampaje o la estimulación eléctrica suponían un estímulo supramáximo válido para determinar la CAM individual. El valor así determinado sería independiente del lugar de aplicación del estímulo. En base a estos resultados decidimos aplicar el clampaje de la cola como estímulo doloroso. Así pudimos evaluar la relación del BIS con la concentración anestésica y la importancia que el estímulo nociceptivo tuvo en la profundidad anestésica dada por el monitor, obteniendo así resultados más creíbles.

En este estudio observamos que el BIS fue capaz de predecir el movimiento de tres cachorros tras la aplicación del estímulo doloroso. En estos casos el BIS se incremento significativamente tras realizar el clampaje pero solo a 0,75CAM. Otros estudios han observado una elevación del BIS tras la aplicación de un estímulo doloroso (Antognini, 2000; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004), aunque según estos autores esto no justifica que el BIS pueda predecir el movimiento del paciente antes de que éste se produzca, puesto que el lugar de inmovilización realizado por los agentes inhalatorios se localiza en la médula espinal.





## DISCUSIÓN 2º ESTUDIO

### VALORACIÓN DEL **ÍNDICE BIESPECTRAL** Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN **CACHORROS** ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE **SEVOFLURANO** Y UNA INFUSIÓN DE **MEDETOMIDINA**.

Se sabe que la acción cardiovascular del sevoflurano es dosis dependiente y que al incrementar su concentración se produce hipotensión, taquicardia refleja y una caída de la resistencia vascular sistémica y de la contractibilidad (Karkin *et al.*, 1994; Torri, 1998). Así mismo, la medetomidina, como el resto de sedantes  $\alpha_2$ -agonistas, ejerce importantes efectos cardiovasculares, con una acción bifásica sobre la presión arterial y una bradicardia inicial refleja (Cullen & Reynoldson, 1993; Pypendop & Verstegen, 1998). Precisamente por este motivo, la aplicación de un sedante  $\alpha_2$  amortigua los efectos cardiovasculares de los agentes inhalatorios. Así, Gómez-Villamandos *et al.* (2008), observaron como una infusión de medetomidina a un ritmo de 0,5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  producía una estabilización de la FC y las presiones arteriales, reduciendo el efecto hipotensor asociado al empleo de desflurano. Los efectos de una infusión de medetomidina al igual que la administración de dosis únicas son dosis-dependientes, de tal manera que ritmos de infusión más elevados producen efectos cardiovasculares más marcados (Pypendop & Verstegen, 1998). Así Grimm *et al.*, (2005) comprobaron como a un ritmo de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de medetomidina, la acción hemodinámica y los efectos depresores sobre el gasto cardíaco eran aun más marcados que con las dosis más bajas. En nuestro estudio se empleó un ritmo de infusión de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  y sin embargo, la acción hemodinámica ejercida por la medetomidina fue similar a la observada a ritmos más bajos, puesto que el incremento de las dosis de sevoflurano supuso una hipotensión progresiva que no fue contrarrestada por la acción vascular de la medetomidina.

No existen referencias sobre ritmos de infusión de medetomidina en cachorros. La dexmedetomidina es el enantiómero activo de la medetomidina responsable de sus

efectos sedantes, analgésicos y vasculares, y se considera que es el doble de potente por sí sola que unida a la levomedetomidina (Savola & Virtanen, 1991; Kuusela *et al.*, 2000). La dosis estándar de infusión de la dexmedetomidina en los niños es de 1 µg/kg/h (Berkenbosch *et al.*, 2005; Mason *et al.*, 2006), de ahí que seleccionáramos como ritmo de perfusión de medetomidina el doble de esta dosis, 2 µg/kg/h.

Numerosos autores han concluido que la administración de infusiones de dexmedetomidina o medetomidina conjuntamente con agentes halogenados como isoflurano, sevoflurano o desflurano, produce una importante reducción de la frecuencia cardíaca (Khan *et al.*, 1999b; Berkenbosch *et al.*, 2003; Ibacache *et al.*, 2004; Deutsch *et al.*, 2007). La presencia de esta reducción de FC y de presiones en el grupo S+M se explicaría por la propia acción vascular de la medetomidina. Tras el aumento inicial de la presión arterial y la consecuente caída de la FC por la acción sobre receptores postsinápticos  $\alpha_{2B}$ , se produce una activación de receptores simpaticolíticos  $\alpha_{2A}$  postsinápticos, los cuales producen una caída de las presiones (Deutsch *et al.*, 2007). El empleo de altas dosis de este tipo de sedante o su administración en pacientes con patologías cardíacas previas, determina que estos efectos hipotensores y bradicardizantes se observen de manera más intensa (Dyck *et al.*, 1993; Bhana *et al.*, 2000). La dosis empleada en nuestro estudio está por encima de las referenciadas anteriormente en perros, que no superaban los 1,5 µg/kg/h (Grimm *et al.*, 2005; Gómez-Villamandos *et al.*, 2008). Sin embargo, los efectos cardiovasculares observados son de igual intensidad que los obtenidos en estos estudios.

En nuestro estudio, al comparar los dos protocolos se observó como los valores de FC eran más elevados para el protocolo de Sevoflurano (S) que para el de Sevoflurano más Medetomidina (S+M). Del mismo modo se observó como las presiones arteriales para S+M eran significativamente inferiores a las de S, aunque a altas CAM no existían diferencias significativas entre ambos protocolos. Esta caída de los parámetros hemodinámicos al incrementar la dosis de sevoflurano se confirmó por la correlación moderada negativa que se observó entre la CAM y FC -PAM que fue de -0,400 y -0,389 respectivamente. Nuestros resultados están en concordancia parcial con los obtenidos por Greene *et al.*, (2003) que observaron como los valores de FC eran superiores en el lote control de isoflurano-solución salina frente al lote isoflurano-medetomidina. Sin embargo, no hallaron diferencias significativas entre ambos

protocolos para las presiones arteriales. Los resultados de Khan *et al.*, (1999b) sí están en consonancia con los de nuestro estudio pues observaron como la administración de dexmedetomidina a niños anestesiados con isoflurano producía hipotensión y bradicardia. A pesar de la reducción de los valores de FC y de presión arterial en los cachorros, los parámetros cardiovasculares evaluados se encontraron dentro del rango normal en adultos, excepto a 1,75CAM. En cualquier caso sería necesario determinar el gasto cardiaco de los cachorros en estas circunstancias, para comprobar exactamente la eficacia del sistema cardiovascular con estos valores de FC y de presiones arteriales.

En nuestro estudio al evaluar la FC antes del estímulo doloroso se comprobó que no existían diferencias significativas entre las diferentes CAM. Esto está en desacuerdo con los resultados de Greene *et al.* (2003), que mostraron que tanto en el grupo control como en el grupo al que se administró 8 µg/kg de medetomidina intramuscular, se producía una elevación de la FC conforme se incrementaba la CAM de isoflurano. Nuestros valores de FC a las concentraciones más bajas fueron superiores a los de su estudio, aunque a elevadas concentraciones de sevoflurano los valores se aproximaron bastante. Las divergencias podrían deberse quizás a la diferencia de edad entre los animales de ambos estudios o al agente anestésico empleado. Fisiológicamente los cachorros poseen valores de FC superiores a los adultos, puesto que la inmadurez del miocardio les impide controlar el gasto cardiaco (GC) mediante un incremento de la contractibilidad, dependiendo el GC prácticamente en su totalidad de la FC (Erhardt, 2006; Tranquili *et al.*, 2007). El sevoflurano produce una reducción de la FC mientras que el isoflurano produce una elevación (Bernard *et al.*, 1990; Ebert *et al.*, 1995). El hecho de que no aumente la FC en los cachorros al incrementar la CAM se debería al efecto cronotrope negativo del sevoflurano.

La medetomidina produce una depresión respiratoria que se traduce en una elevación de los valores de EtCO<sub>2</sub> (Pettifer & Dyson, 1993; Venugopalan *et al.*, 1994). Este efecto potencia la acción depresora que de por sí ejercen los agentes inhalatorios sobre la función respiratoria (Bloor *et al.*, 1989; Sinclair, 2003). En nuestros estudios los individuos fueron mantenidos con ventilación por presión positiva durante todo el estudio para ajustar de manera precisa las fracciones espiradas de sevoflurano. Este hecho unido a que la FR y el volumen tidal fueron modificados a lo largo de la investigación para mantener la normocapnia (35-45 mmHg) hace que las conclusiones



que se pueden extraer de los cambios de FR y EtCO<sub>2</sub> se vean limitadas. Sí está claro que en el protocolo S+M al incrementar la concentración anestésica se produjo una mayor depresión respiratoria y una elevación de los valores de PaCO<sub>2</sub>, a pesar de que el bicarbonato no sufrió diferencias significativas en ninguna de las 5 CAM. Así mismo se observó como la aplicación del estímulo doloroso produjo una elevación de FR y una reducción de EtCO<sub>2</sub>. Esto mismo ocurrió en los estudios de Greene *et al.* (2002), y de Grimm *et al.* (2005). Entre S y S+M existieron diferencias a igual CAM para el ph, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, anion gap y balance de bases (BB). Se observó como los valores de bicarbonato fueron mayores en S+M que en S, con valores de anion gap, paCO<sub>2</sub> y BB inferiores en S+M que en S, aunque sin diferencias significativas. Es decir, que en nuestro estudio la inclusión de medetomidina no supuso una mayor depresión respiratoria que la ya ejercida por el propio sevoflurano. Esto está en desacuerdo con los hallazgos de Greene *et al.*, (2003) que observaron una mayor depresión respiratoria en el protocolo que completó la acción del isoflurano con una infusión de medetomidina. Sin embargo, tampoco observaron diferencias significativas con respecto al grupo control. Ciertamente es confuso que la administración de medetomidina ejerza un menor efecto depresor sobre la función respiratoria. Éste hecho podría explicarse por el control que se realizó a lo largo de todo el estudio para mantener la normocapnia en todo momento, lo cual impediría valorar de manera precisa el grado exacto de depresión respiratoria ocasionado por la infusión de medetomidina.

El BIS es un monitor novedoso en anestesia veterinaria del que existe una escasa referencia bibliográfica en la especie canina. Se ha evaluado su empleo con isoflurano, sevoflurano y recientemente propofol (Greene *et al.*, 2002; Greene *et al.*, 2003; Carrasco Jiménez *et al.*, 2004; Lopes *et al.*, 2008). De estos estudios se concluye que el BIS es un buen monitor para determinar la profundidad anestésica en el perro, aunque estas investigaciones valoran exclusivamente la acción del agente hipnótico. En los primeros estudios multicéntricos con el BIS surgieron dudas sobre si el protocolo anestésico influiría sobre el monitor. Así se cuestionó si el empleo de opiáceos (Vernon *et al.*, 1995; Sebel *et al.*, 1997), óxido nitroso (Kearse *et al.*, 1998; Coste *et al.*, 2000) o ketamina (Hans *et al.*, 2005), podría afectar a la capacidad del BIS para predecir el plano anestésico. En veterinaria son escasos los estudios de investigación que han valorado la influencia de diferentes sedantes o analgésicos sobre el BIS. Greene *et al.*, (2003) evaluaron la influencia que la medetomidina tenía sobre el BIS en pointers

adultos anestesiados con isoflurano. En este estudio de 6 animales a los que no aplicaron estímulo doloroso, comprobaron como a partir de 1CAM los valores obtenidos de BIS eran significativamente inferiores a los obtenidos en el lote control, que recibía una infusión de suero salino. Además, en el grupo que recibió la medetomidina se observó una relación lineal inversa entre la concentración anestésica y el valor BIS. Estas conclusiones están en desacuerdo con nuestros resultados, en los que se observó que solo existió una correlación negativa significativa cuando se trató de CAM inferiores a 1,25. En planos profundos de anestesia no existió correlación entre los valores BIS y la CAM, lo que indicaría que la relación entre ambos parámetros no fue lineal a lo largo de todo el estudio. A partir de lo que podría considerarse el plano anestésico quirúrgico del sevoflurano, 1,5CAM, el BIS fue incapaz de diferenciar el grado de profundidad anestésica. Según estos resultados, en un protocolo medetomidina+sevoflurano el BIS solo sería válido para diferenciar entre consciencia / inconsciencia, pero no podría advertir la existencia de planos profundos de anestesia. Dos factores podrían explicar las diferencias con el estudio de Greene *et al.*, (2003). Por un lado la edad de los animales, puesto que ellos trabajaron con animales adultos. En la discusión del primer estudio de esta tesis doctoral ya se ha indicado la influencia que la edad podría tener en el valor BIS. Por otro lado el modo de administración del sedante, dado que ellos realizaron solo una administración puntual intramuscular de medetomidina, mientras que en nuestro caso tras el *bolus* de carga intravenoso se inició una infusión de ritmo constante. La infusión continua de medetomidina permite que los valores plasmáticos del sedante permanezcan constantes, mientras que la administración puntual implica que conforme progresa el tiempo de anestesia, los niveles sanguíneos del sedante se van reduciendo y por lo tanto, la influencia que estos pueden ejercer sobre el SNC va descendiendo. (Tranquili *et al.*, 2007).

El dolor somático es aquel que se produce cuando tiene lugar la activación física de nociceptores localizados en piel, músculo o estructuras no relacionadas directamente con el SNC o SNA (Bonicca, 1990). La aplicación de un estímulo doloroso determina una activación del sistema nervioso simpático, el cual desencadena una descarga de catecolaminas endógenas (Jäättelä *et al.*, 1975; Davies *et al.*, 1984). La presencia de estas catecolaminas implica un incremento de la frecuencia cardíaca, las presiones arteriales y la resistencia vascular sistémica (Tranquili *et al.*, 2000). Según Vainio & Ojala, (1994), la medetomidina produce efectos analgésicos similares a la buprenorfina.

Sin embargo, en nuestro estudio en lo referente a FC y presiones arteriales, se mantuvo una respuesta simpática marcada tras la estimulación somática a cada una de las 5 CAM de sevoflurano, a pesar incluso de la infusión de medetomidina. Esta respuesta indicaría que por muy elevada que sea la concentración anestésica de sevoflurano, no se aboliría la respuesta autónoma desencadenada por el estímulo doloroso en los cachorros. Esto ocasionaría una estimulación simpática del corazón y la consiguiente elevación de la FC. En cualquier caso, sí se observó una amortiguación de la respuesta refleja conforme se incrementó la dosis de sevoflurano. Cuando se analizaron las presiones de pulso a lo largo de las 5 CAM de sevoflurano se comprobó como en todos los casos se elevaron. En base a estos resultados es la PAS la que recibe una mayor influencia del estímulo doloroso, lo que indicaría que la acción simpática produciría sobre todo una elevación de la contractibilidad del miocardio. En cualquier caso se comprobó que las presiones de pulso disminuyen de manera inversa a la concentración anestésica de sevoflurano. Estos resultados nos harían concluir que la infusión e  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de medetomidina carece de efectos analgésicos en cachorros anestesiados con sevoflurano.

Inicialmente se desconocía si el BIS era un monitor capaz de evaluar el grado de analgesia. Sí está demostrado que los parámetros hemodinámicos informan de la respuesta simpática que tiene lugar con el estímulo nociceptivo (Tranquili *et al.*, 2000). En la actualidad se considera que el BIS es incapaz de evaluar el grado de analgesia de un paciente (Takamatsu *et al.*, 2006; Constant *et al.*, 2006), dado que los mecanismos neurofisiológicos que regulan la analgesia y la inconsciencia difieren entre sí. (Porras, 2004). Estas conclusiones están en consonancia con nuestro estudio. A pesar de que se observó una correlación moderada entre el valor BIS y las variables hemodinámicas, esta relación está influenciada indirectamente por la CAM. Si nos fijamos en la PAS, que es la variable hemodinámica que mejor correlación guarda con el BIS, observamos que la correlación general fue de 0,437. Si solo nos centramos en los planos más profundos de anestesia, que serían los correspondientes a concentraciones iguales o superiores a 1,5 CAM, entonces la correlación cae a -0,50. Si nos fijamos en los planos iguales o inferiores a 1,25CAM la correlación es de 0,442. Esto indicaría que el BIS solo se modifica por el estímulo doloroso a concentraciones anestésicas que no implican una supresión completa de los sistemas de asociación corticales-subcorticales. Esto corroboraría que el BIS es incapaz de monitorizar la analgesia en los cachorros. A partir

de 1,25CAM el BIS no informó del grado de profundidad anestésica de los pacientes anestesiados con sevoflurano y una infusión de medetomidina.

La acción sedante de la medetomidina queda reflejada en la reducción de los requerimientos parenterales e inhalatorios de la mayor parte de los anestésicos (Muir *et al.*, 1999; Paddleford & Harvey, 1999; Scholz & Tonner, 2000; Lerche & Muir, 2006). En virtud de esta característica se esperaría que los valores de BIS se redujeran con la administración de medetomidina. Diversos autores han demostrado que la aplicación de medetomidina conlleva cambios importantes en el electroencefalograma del perro (Short *et al.*, 1992; Itamoto *et al.*, 2001; Itamoto *et al.*, 2002). Itamoto *et al.* (2001) comprobaron mediante el empleo de electroencefalografía cuantitativa, que la medetomidina ejercía de manera dosis-dependiente una inhibición de las bandas de alta frecuencia del electroencefalograma, en especial entre los 10-20 minutos post-administración. Greene *et al.*, (2003) observaron como entre 1-1,5 CAM los valores de BIS se veían reducidos por la acción de la medetomidina, estando presente una alta variabilidad del BIS a CAM más bajas. En nuestro estudio en cambio los valores de BIS entre ambos protocolos no presentaron diferencias significativas, e incluso a 1,75 CAM post-estímulo los valores de BIS fueron superiores en S+M. Sin embargo, observamos como ninguno de los animales del grupo S desarrollaron una  $TS \neq 0$ , mientras que en 2 de los 5 animales del grupo S+M se observaron valores de TS diferentes a 0 a 1,75CAM. Se ha demostrado como la presencia de  $TS \neq 0$  puede interferir con la medición del valor BIS (Rampil, 1998). Esta influencia de la TS podría explicar que en nuestro estudio a 1,75MAC el valor de BIS fuera significativamente superior para S+M.

Varias hipótesis serían plausibles para explicar la ausencia de diferencias entre S y S+M en cuanto al BIS. Una primera hipótesis podría ser el hecho de que en humanos está demostrado que el EEG evoluciona con la edad mediante un incremento progresivo de la actividad de base dominante (Davidson *et al.*, 2005). Aunque no existen estudios que hayan evaluado el electroencefalograma de cachorros frente al de adultos, sería posible considerar que los cachorros tuvieran un EEG diferente al de perros adultos, de igual modo a como sucede en humanos. Este hecho podría influir en la utilidad del monitor BIS en este tipo de pacientes, pues sería incapaz de evaluar el grado de profundidad anestésica en cachorros. Algunos autores han extraído conclusiones similares en niños (Rodríguez *et al.*, 2004; Shields *et al.*, 2005). De ser así, el BIS sería

incapaz de informar de la profundidad anestésica de los cachorros y tampoco mostraría la influencia real que la infusión de medetomidina ejercería sobre el SNC. Sin embargo el hecho de que en el primer protocolo con sevoflurano (S) existiera una relación lineal dosis-dependiente entre el BIS y la CAM de sevoflurano descartaría esta opción. Tan solo se podría considerar que de existir esa diferencia en el EEG en función de la edad, ésta no implicaría una incapacidad del BIS para monitorizar la profundidad anestésica, sino una diferencia en cuanto a los valores obtenidos. Los valores medios de BIS en cachorros anestesiados con sevoflurano fueron en el estudio 1° de 35-55, inferiores a los obtenidos para adultos, que fueron 50-65. Los resultados del 1° estudio de esta tesis apoyan la hipótesis de que efectivamente el EEG de los cachorros es diferente al de adultos, pero descartan que el BIS no sea válido en cachorros.

Otra explicación posible sería que al igual que en niños (Jääskeläinen *et al.*, 2003; Constant *et al.*, 2005), el sevoflurano produjera un efecto excitador paroxístico del EEG. Sin embargo, recientemente se ha indicado que este efecto estimulante es producido por la acción del sevoflurano sobre uniones sinápticas del locus cereleus (LC) (Yasui *et al.*, 2007), de tal manera que de existir ese efecto en cachorros debería estar abolido por la infusión de medetomidina, que tiene una acción depresora en el LC. Isik *et al.* (2006), comprobaron como la aplicación de dexmedetomidina reducía la excitación y la agitación en niños que habían sido anestesiados con sevoflurano. Del mismo modo, de existir este efecto paroxístico en los cachorros, éste debería ser mucho más marcado en el grupo S, con lo que las diferencias para el BIS entre ambos grupos deberían ser mayores, con valores de BIS en S+M significativamente inferiores a S. Por lo tanto y teniendo en cuenta que no se observaron cuadros epileptiformes en el EEG de los cachorros, esta hipótesis tampoco sería válida. Kim *et al.*, (2005) observaron como se producía paradójicamente una elevación de los valores de BIS en niños al incrementar la fracción espirada de sevoflurano de 3% al 4%. Postularon como posible explicación la histeresis que puede existir en el EEG tras la administración de altas concentraciones anestésicas. Detsch *et al.*, (2000) obtuvieron resultados similares al observar una elevación del valor BIS al incrementar la CAM de isoflurano. Los autores apuntaron a la posibilidad de que la elevación paroxística pudiera ser debida a la presencia de salvas de *pre-burst* Sin embargo estas salvas son dependientes de la edad, pues se presenta con mayor frecuencia en los individuos de mayor edad, no en niños.

Una tercera hipótesis sería que la medetomidina no ejerciera sus efectos, bien porque la dosis de infusión fuera inapropiada o porque el grado de maduración de los adrenoreceptores fuera inadecuado en cachorros. En nuestro estudio observamos como el empleo de medetomidina no ejerció depresión respiratoria aunque sí ocasionó una influencia directa sobre las variables hemodinámicas. Si la medetomidina ejerció su acción sobre los receptores  $\alpha_{2B}$ , de acción vascular, lo lógico sería que también desencadenara la estimulación de los receptores  $\alpha_{2A}$ , de acción nerviosa. Sin embargo la acción no fue correlacionada con el BIS. En cualquier caso habría que tener presente que la acción principal de la medetomidina es sobre el locus cereleus, de localización subcortical, mientras que el BIS es indicativo de la actividad cortical. Sin embargo algunos estudios han evaluado la utilización del BIS en niños y adultos sedados con  $\alpha_2$ -agonistas, considerando que el BIS es útil para determinar el grado de sedación o inconsciencia en estos pacientes (Triltsch *et al.*, 2002; Haeggi *et al.*, 2006; Munro *et al.*, 2007). Munro *et al.*, (2007) emplearon el monitor BIS para monitorizar el grado de sedación en niños a los que se aplicaba una infusión de dexmedetomidina más propofol. Ellos observaron que en estas circunstancias el monitor BIS era válido para cuantificar el grado de sedación. Haeggi *et al.*, (2006) comprobaron como la aplicación de dexmedetomidina en adultos sanos a los que se les administraba conjuntamente remifentanilo, producía una elevación de la fracción de ondas de baja frecuencia del EEG junto con una reducción de la fracción de ondas de alta frecuencia. Por este motivo consideraban al monitor BIS mejor monitor que el AEP para evaluar la sedación obtenida por la dexmedetomidina. Triltsch *et al.*, (2002) mediante un estudio prospectivo sobre 30 pacientes de UCI concluyeron que el BIS era un monitor válido para determinar el grado de sedación de los pacientes a los que se le había administrado infusiones de dexmedetomidina a ritmos de 0,1-0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Se ha indicado que en el periodo perinatal el sistema nervioso autónomo estaría poco desarrollado, ejerciéndose la liberación de noradrenalina directamente desde tejidos cromafines de la corteza adrenal (Hernández Rodríguez, 1995). La existencia de un menor desarrollo de los  $\alpha_2$ -adrenoreceptores centrales en el caso de los cachorros podría explicar la presencia de una cierta acción vascular sin efectos sedantes importantes por parte de la medetomidina. No hay referencias sobre el grado de desarrollo de los adrenoreceptores en los cachorros durante las primeras semanas de vida, por lo que investigaciones en este sentido deberían ser realizadas para comprobar la eficacia sedante de la medetomidina en estos pacientes.

Es posible que la interacción de varias de estas hipótesis sea la explicación a los resultados obtenidos con el BIS en estos pacientes. Por todo lo discutido no podemos afirmar que el BIS sea un monitor válido para cachorros anestesiados con sevoflurano y una infusión de medetomidina.







## DISCUSIÓN 3º ESTUDIO

### VALORACIÓN DEL ÍNDICE BIESPECTRAL, EL LÍMITE ESPECTRAL 95 Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO.

El sevoflurano es un vapor anestésico que no irrita las vías aéreas y que presenta un olor agradable (Clarke, 1999; Delgado-Herrera, 2001). Este hecho unido a su bajo coeficiente sangre/gas le permite una rápida inducción sin la presencia de tos o estornudos (Patel & Goa, 1996). En nuestro estudio los animales permitieron la intubación tras una inducción con mascarilla que no superó los diez minutos, sin la existencia de tos o reflejo en la intubación. Sin embargo, sí se observó una abundante salivación durante este periodo. La sialorrea es un efecto adverso que puede observarse en ocasiones con la administración de sevoflurano (Yurino & Kimura, 1995), aunque menos frecuentemente que con isoflurano o halotano (Kazama & Ikeda, 1988).

La totalidad de los agentes anestésicos inhalatorios producen importantes efectos cardiovasculares dosis-dependientes (Torri, 1998). Sobre la acción que el sevoflurano ejerce sobre la FC no hay unanimidad. Hay autores que consideran que la administración de sevoflurano en el perro produce una elevación dosis-dependiente de la FC (Frink *et al.*, 1992a; Bernard *et al.*, 1990; Harkin *et al.*, 1994). Para Kazama & Ikeda, (1988b) el sevoflurano produce una reducción de la FC. Este último estudio obtiene resultados acorde a los nuestros, puesto que hallamos que a partir de 1CAM los valores de FC sufrieron una reducción dosis-dependiente, tanto en el periodo antes como después del estímulo. Este efecto cronotrope negativo del sevoflurano habría que asociarla a una acción vagal. Mediante la valoración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha comprobado que la acción ejercida por los agentes inhalatorios sobre la frecuencia cardiaca está directamente relacionada con la inhibición vagal que producen, lo cual explicaría las diferencias entre cada uno de los agentes en este sentido (Picker *et*

*al.*, 2001). Esta acción parasimpáticomimética es también responsable de la presencia del reflejo vasodilatador que se observa tras la administración de agentes inhalatorios (Izumi & Ito, 1999). El efecto vasodilatador se ve acompañado por una reducción de la contractibilidad del miocardio, lo que conlleva la presencia de una hipotensión dosis-dependiente, característica de los agentes inhalatorios como el sevoflurano (Bernard *et al.*, 1990; Ebert *et al.*, 1995; Ide *et al.*, 1996; Mutoh *et al.*, 1997; Gómez-Villamandos *et al.*, 2005). En nuestro estudio se observó una reducción progresiva de las presiones arteriales media, sistólica y diastólica tras la administración de dosis crecientes de sevoflurano. Este efecto hipotensor dosis-dependiente fue detectable tanto antes como después del estímulo doloroso. Aunque no se midieron los valores sanguíneos de catecolaminas, ningún efecto arritmogénico fue observado durante el periodo de estudio. Se ha documentado que el sevoflurano ejerce un efecto arritmogénico inferior al del halotano e igual al del isoflurano (Hikasa *et al.*, 1997a; Hikasa *et al.*, 1998). Además tiene un efecto cardioprotector frente a las catecolaminas, las cuales ven reducida su liberación (Imamura & Ikeda, 1987).

El sevoflurano induce una depresión respiratoria dosis-dependiente en el perro, con un incremento del EtCO<sub>2</sub>, dado que a altas dosis produce un descenso de la respuesta del sistema nervioso central frente al dióxido de carbono (Jones, 1990; Warltier & Pagel, 1992; Jones & Nay, 1994; Green, 1995; Gómez-Villamandos, 1998). Esta elevación puede deberse a una reducción de la frecuencia respiratoria, a una depresión de los centros respiratorios y/o a la relajación de los músculos intercostales (Michell, 1994; Pereira *et al.*, 2005). En nuestro estudio no fue posible evaluar el efecto depresor del sevoflurano a través de la EtCO<sub>2</sub>, puesto que su valor fue modificado a lo largo de la anestesia para mantenerlo dentro de valores normocápnicos. Al evaluar los valores de los gases arteriales se observó una acidosis dosis-dependiente, con valores crecientes de PaCO<sub>2</sub>. Sin embargo, el bicarbonato, el balance de bases (BB) y la cantidad total de dióxido de carbono (ctCO<sub>2</sub>) no sufrieron cambios significativos a ninguna de las CAM evaluadas. Sí se produjo en cambio una elevación progresiva de del anion gap (AG). Estos resultados están en desacuerdo con los obtenidos por Greene *et al.* (2002), que no observaron diferencias significativas para el pH y PaCO<sub>2</sub> en 8 perros anestesiados a 4 CAM de sevoflurano diferentes (0,8, 1, 1,5 y 2,0 CAM). En su estudio, los animales mantuvieron valores fisiológicos de los cuatro parámetros en las diferentes CAM, sin observar la presencia de ningún tipo de acidosis. Al igual que en

nuestro caso, ventilaron mecánicamente a sus pacientes para mantener la normocapnia. A pesar de este hecho y puesto que ellos administraron un ritmo de fluidoterapia inferior al nuestro, sorprende que los valores de pH se mantengan normales incluso a CAM de sevoflurano superiores a las nuestras. En este estudio a 2,0CAM solo se incluyeron dos animales, pero incluso a 1,5CAM sus valores ácido-base fueron superiores a los nuestros. Los resultados que obtenemos en este sentido postularían que el sevoflurano produce una acidosis respiratoria dosis-dependiente con una elevación de los valores de PaCO<sub>2</sub>. A pesar de que se produce una elevación dosis-dependiente del AG, no habría que considerar importante la influencia que los aniones no medidos ejercerían en la disminución del pH, puesto que incluso a altas CAM los valores de AG se encuentran dentro de valores fisiológicos. Esta acidosis respiratoria leve observada en nuestro estudio está en consonancia con lo obtenido en otras investigaciones con sevoflurano realizadas en la especie canina (Clarke, 1999; Mutoh *et al.*, 1997).

Sandin *et al.* (2008), en un estudio con 10 personas a las que aplicaron dos tipos de estímulos dolorosos, observaron que no existía una reducción del valor BIS dosis-dependiente al incrementar la CAM de sevoflurano. Sí observaron como se producía una elevación de los valores de BIS cuando los estímulos eran producidos a CAM iguales o inferiores a 1,5CAM. En cambio, en un estudio en perros monitorizados mediante el índice bispectral se observó como la depresión en la actividad electroencefalográfica ejercida por el sevoflurano era dosis-dependiente (Greene *et al.*, 2002). Esto concuerda con nuestros resultados, pues observamos una fuerte correlación negativa entre el BIS y la fracción espirada de sevoflurano (-0,736), de tal manera que a mayor concentración anestésica de sevoflurano menor era el valor BIS. Del mismo modo, existió una correlación negativa moderada entre el límite espectral 95 y la fracción espirada de sevoflurano, aunque de menor intensidad que el BIS (-0,509). Esta depresión cortical dosis-dependiente ejercida por el sevoflurano se vio a su vez confirmada por la existencia de tasas de supresión diferentes a cero a CAM superiores a 1,5CAM. Las diferencias observadas entre el estudio de Sandin *et al.*, (2008) y el nuestro podrían estar producidas por la posible acción epileptógena del sevoflurano en las personas. Los autores indicaron una gran variabilidad en la medición del valor BIS a 2,0CAM en sus pacientes, pues registraron valores de BIS elevados con signos clínicos asociados a planos profundos de anestesia. Achacaron este hecho a la acción epileptógena que el sevoflurano ejerce en el hombre, especialmente en niños (Schultz &

Schultz, 1998; Woodforth *et al.*, 1999; Jääskeläinen *et al.*, 2003; Constant *et al.*, 2005). Sin embargo, este efecto no ha sido descrito en el perro. En nuestro estudio la presencia de  $TS \neq 0$  coincidió con los valores más bajos de BIS. Sin embargo, sí observamos como a 1,75CAM tanto antes como después del estímulo, se produjo una elevación del LE95. Ésta es responsable en parte de que la correlación entre LE95-CAM sea inferior a la que existió entre BIS-CAM. Resultados similares fueron extraídos por otros autores con propofol (Gajraj *et al.*, 1998) e isoflurano (Sleigh & Donovan, 1999). Martín-Cancho *et al.* (2003) en un estudio en el compararon parámetros espectrales del EEG (LE95 y frecuencia media) con el BIS en cerdos anestesiados a múltiples CAM de sevoflurano e isoflurano, concluyeron que el BIS era un parámetro más fiable para determinar la profundidad anestésica que los parámetros espectrales.

Rampil (1994) observó que no se modificaba la respuesta somática motora en ratas anestesiadas con isoflurano y a las que se había interrumpido las conexiones de la médula espinal con las estructuras del tronco encefálico. Esto le llevó a concluir que los principales receptores asociados a la inmovilización obtenida con el isoflurano se localizaban en la médula espinal. Antognini & Schwartz, (1993) obtuvieron resultados similares en cabras anestesiadas con isoflurano. Posteriores estudios han confirmado estos hallazgos con otros agentes inhalatorios incluido el sevoflurano, demostrando que las acciones antinociceptivas y la ausencia de movimiento tras un estímulo doloroso se deben a receptores localizados en la médula espinal (Burke *et al.*, 2000; Sumikura & Arendt-Nielsen, 2003; Matute & López-García, 2003; Rehberg *et al.*, 2004; Matute *et al.*, 2004; Spadavecchia *et al.*, 2006). No está claro que tipo de receptores son los que predominan en la inmovilización obtenida por los agentes inhalatorios tras un estímulo doloroso. Se ha demostrado que el sevoflurano es capaz de inhibir reflejos monosinápticos medulares, los cuales están asociados a receptores glutaminérgicos no-N-metil-D-aspartato (no-NMDA) (Tsutahara *et al.*, 1996). Así mismo se ha podido demostrar que parte de la acción de estos anestésicos se debe además de su acción sobre receptores glutaminérgicos, a su interacción con receptores GABA<sub>A</sub> (Sumikura & Arendt-Nielsen, 2003; Matute & López-García, 2003). Al sevoflurano le sucede como a otros agentes inhalatorios, puesto que ejerce sus efectos medulares por un conjunto de mecanismos en los que se involucran receptores NMDA, receptores  $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) y canales iónicos (MacIver & Kendig, 1991; Ishizaki *et al.*, 1999; Nishikawa & MacIver, 2000). Matute & López-García (2004),

concluyeron que los efectos inmovilizantes y analgésicos producidos por el sevoflurano estaban producidos, entre otros, por receptores gabaérgicos. Se sabe que el neurotransmisor excitador glutamato interacciona con los receptores NMDA y AMPA en las vías responsables de la transmisión nociceptiva (Szekely *et al.*, 2002; Bleakman *et al.*, 2006; Rao & Finkbeiner, 2007). Recientemente en un estudio con nuevos anestésicos inhalatorios emulsionados, entre los que se encontraba el sevoflurano, se ha comprobado que los receptores AMPA intervienen en los mecanismos antinociceptivos desempeñados por los anestésicos inhalatorios (Hang *et al.*, 2007). En nuestro estudio la aplicación del estímulo doloroso determinó una elevación de la FC y las presiones arteriales a cada una de las 5 CAM, sin una reducción de la intensidad del cambio de estas variables tras el estímulo. Aunque estuvo influenciado por el hecho de trabajar con ventilación mecánica, el EtCO<sub>2</sub> se redujo tras la aplicación del estímulo doloroso hasta 1,25 CAM. A pesar de que se ha indicado que los planos profundos de anestesia podrían interferir con la transmisión del dolor (Seitsonen, 2005), ni si quiera a 1,75CAM se produjo una reducción del impacto simpático del estímulo doloroso.

Aunque cuatro animales no desarrollaron movimientos tras la aplicación del estímulo doloroso a 0,75CAM, uno de los individuos tuvo movimientos a 1CAM. Estos resultados indicarían que el sevoflurano, a pesar de su influencia sobre la modulación de las vías nociceptivas, poseería leves propiedades analgésicas. Esto ha sido considerado para otros agentes inhalatorios (Roewer & Thiel, 2003). Sin embargo, el sevoflurano ofrece una gran capacidad para impedir el movimiento de los individuos tras la aplicación del estímulo somático nociceptivo. En nuestra investigación se pudo comprobar una elevación de los valores BIS postestímulo en relación a los valores preestímulo hasta 1,25CAM. A partir de esta concentración ya no existieron diferencias significativas entre antes y después del estímulo, aunque el clampaje de la cola determinó una estimulación simpática con elevación de las presiones arteriales y la FC. Este suceso implicaría que el monitor BIS no sería válido para detectar estados inadecuados de analgesia en planos profundos de anestesia, siendo los parámetros hemodinámicos más fiables que el BIS para establecer la situación nociceptiva del paciente. Esta conclusión estaría en desacuerdo con las obtenidas por Guignard *et al.*, (2000) que indicaron que el BIS podía ser de utilidad para detectar estados inapropiados de analgesia en casos en los que los parámetros hemodinámicos no fueran creíbles. En cualquier caso hay que tener presente que el BIS cuenta con un decalaje de hasta 30

segundos lo que le impide anticiparse en ocasiones a los cambios hemodinámicos o al movimiento (Sleigh & Donovan, 1999). Al nacimiento, los cachorros poseen un corazón inmaduro que determina una cierta incapacidad para incrementar de manera importante el gasto cardiaco. Esto explica la gran dependencia que tiene el GC de la FC a estas edades. Esto determina que las presiones arteriales sean bajas en comparación con el adulto en las primeras etapas de vida, pero conforme van creciendo éstas se van incrementando, y la FC se va reduciendo (Adelman & Wright, 1985). Está demostrado que los animales jóvenes poseen una FC más elevada que los adultos, puesto que la FC es la principal responsable del mantenimiento del gasto cardiaco en cachorros (Thurmon *et al.*, 2003; Erhardt, 2006; Tranquili *et al.*, 2007). Esta característica fue demostrada en nuestro estudio, en el que se observaron diferencias significativas para la FC a cada una de las 5 CAM entre cachorros y adultos, con valores más elevados en los animales jóvenes. Sin embargo, las presiones arteriales no mostraron diferencias significativas entre ambas edades, aunque sí se observó como a 0,75 y 1CAM los adultos sufrieron una elevación de las presiones tras el estímulo doloroso, mientras que para los cachorros el clampaje no implicó una elevación significativa a estas concentraciones. Las diferencias significativas tras la aplicación del estímulo doloroso en cachorros se produjeron solo a 1,5CAM. El hecho de trabajar con VPPI dificulta hacer una correcta comparación para FR y EtCO<sub>2</sub> en el estudio. Sin embargo, se observa que los valores son más elevados para los adultos que para los cachorros a igual CAM, con valores de FR significativamente superiores en los adultos. En cualquier caso no existen diferencias importantes para la PaCO<sub>2</sub> en función de la edad de los pacientes.

La CAM de un agente anestésico se modifica con la edad, de tal manera que conforme se va creciendo, se reduce la CAM y se incrementa la potencia del agente anestésico (Baroncini, 2006). Igualmente, el coeficiente sangre/gas de los anestésicos inhalatorios se modifica con la edad, con valores más bajos en los pacientes jóvenes. Algunos autores consideran que las diferencias en la CAM no se deben a la edad sino a la temperatura (Roewer & Thiel, 2003). Los pacientes jóvenes tienen más problemas para termorregular, con lo que son más propensos a la hipotermia, la cual reduce las necesidades de anestésico (Thurmon *et al.*, 2003). En el desarrollo de los diferentes estudios que componen esta tesis doctoral, la CAM individual de los mismos 5 animales fue determinada en tres ocasiones. Concretamente antes de los estudios descriptivos 1º, 3º y 5º, siendo los valores medios de estas determinaciones  $2,14 \pm 0,21$ ,  $2,18 \pm 0,28$  y

2,26±0,13 respectivamente. A pesar de que se observa un crecimiento de la CAM con la edad, no se detectan diferencias significativas entre las tres determinaciones. En nuestros estudios, periodos de inducción más cortos fueron observados en los cachorros, con un tiempo medio que fue de 4,7±0,7 min. En los adultos en cambio fue de 8,5±1,4 min. Esto mostraría una dependencia con la edad por parte del coeficiente sangre/gas del sevoflurano.

El índice biespectral fue desarrollado y validado inicialmente en pacientes adultos (Rampil 1998; Kelley, 2003; Borja de la Quintana, 2004). Sin embargo, y a pesar de que el electroencefalograma de adultos es diferente al de niños (Shield *et al.*, 2005; Rezone *et al.*, 2002), en la actualidad existen numerosos estudios que han evaluado la utilidad de este monitor en la anestesia de pacientes pediátricos, con diferentes resultados (Denman *et al.*, 2000; Bannister *et al.*, 2001; Berkenbosch *et al.*, 2002; Rodríguez *et al.*, 2004; Benini *et al.*, 2005; Shields *et al.*, 2005; Edwards *et al.*, 2005; Sadhasivam *et al.*, 2006; Muñoz *et al.*, 2006; Mencía-Bartolomé *et al.*, 2006).

Denman *et al.*, (2000) consideraron al BIS un parámetro de profundidad anestésica útil en niños, puesto que no observaron diferencias significativas con los valores de adultos. En su estudio obtuvieron valores de BIS ligeramente más bajos en los niños aunque asociaron tal suceso al modo de inducción anestésica más que a un error del monitor. Bannister *et al.* (2001) describieron conclusiones similares al hallar una buena correlación entre el BIS y la CAM de sevoflurano en niños menores de 3 años. En su estudio, el BIS les permitió reducir en un 25% la dosis de anestésico, acortando el periodo de recuperación. Deglute *et al.* (2001) concluyeron que no existían diferencias significativas para el BIS entre niños y adultos anestesiados con sevoflurano, a la hora de establecer el componente hipnótico de la anestesia.

En cambio, Rodríguez *et al.* (2004) concluyeron que el BIS no era un buen monitor de profundidad anestésica en pacientes pediátricos anestesiados con sevoflurano y óxido nítrico, puesto que valores de BIS por debajo de 50 no garantizaban la ausencia de movimiento tras un estímulo doloroso. Además observaron una gran variabilidad interindividual. Otros estudios obtienen conclusiones similares, y achacan sus resultados al hecho de que el BIS fue diseñado para adultos no para niños, que muestran patrones electroencefalográficos diferentes a los pacientes de más edad (Shander & Lobel, 2005; Shield *et al.*, 2005; Rezone *et al.*, 2002).



Wodey *et al.* (2005), en un estudio en 100 pacientes de menos de 3 años anestesiados con sevoflurano a 0,5, 1 y 2 CAM, concluyeron que el BIS mostraba una gran variabilidad en los resultados, siendo sensible a la edad y al peso de los pacientes, puesto que a mayor edad y más peso los valores del BIS se incrementaron. Esta elevación la asociaron a la relación dependiente de la edad que posee el componente biespectral. En cualquier caso achacaron la variabilidad de resultados a las diferentes características del EEG en función de la edad. En nuestro estudio, el BIS contó con diferencias significativas entre cachorros y adultos, con valores más elevados en los pacientes de más edad, en cada una de las 5 CAM de estudio. Esta conclusión está en consonancia con otras obtenidas recientemente en anestesiología humana, y que afirman que los valores de BIS muestran una dependencia con la edad (McCann *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005; Tirel *et al.*, 2006).

Carrasco-Jiménez *et al.*, (2004) en perros anestesiados a 1,25CAM de sevoflurano obtuvieron valores BIS mayores a los obtenidos en nuestros cachorros a la misma concentración. Greene *et al.*, (2002), en un estudio de perros anestesiados con sevoflurano obtuvieron también valores de BIS superiores a los obtenidos en el primer estudio de esta tesis doctoral. En base a estos dos estudios y a nuestros resultados concluimos que los cachorros muestran un valor BIS inferior al de adultos, posiblemente debido a un patrón electroencefalográfico diferente. El hecho de que en el 3º estudio los individuos desarrollasen una tasa de supresión diferente a cero a partir de 1,25CAM, y que los cachorros tuvieran una TS de cero, incluso con valores de BIS más bajos que los adultos, corroboraría esta hipótesis. Las diferencias en los intervalos del BIS establecidos a 1,5CAM entre cachorros y adultos así lo demostrarían, puesto que los valores de BIS en cachorros son inferiores a los de adultos, siendo respectivamente de 35-55 y 50-65.





## DISCUSIÓN 4º ESTUDIO

### VALORACIÓN DEL **ÍNDICE BIESPECTRAL**, EL **LÍMITE ESPECTRAL 95** Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE **SEVOFLURANO** Y UNA INFUSIÓN DE **ROMIFIDINA**.

La romifidina, al igual que el resto de  $\alpha_2$ - agonistas, induce bradicardia por su acción indirecta sobre los barorreceptores, que detectan el incremento de la presión arterial (Pypendop & Verstgen 2001; Sinclair *et al.*, 2003), y una acción directa sobre los mecanismos reguladores de la frecuencia cardiaca (Xu *et al.*, 1998; Gómez-Villamandos *et al.*, 2006). Así mismo, también son conocidos los efectos cardiovasculares dosis-dependientes del sevoflurano, el cual produce hipotensión, taquicardia refleja y una caída de la resistencia vascular sistémica y de la contractibilidad (Karkin *et al.*, 1994; Torri, 1998). En nuestro estudio, la romifidina produjo los ampliamente descritos bloqueos atrioventriculares de 1º y 2º de los  $\alpha_2$ -agonistas (Clarke & England, 1989; Short *et al.*, 1992; England *et al.*, 1992). . Igualmente se observó una intensa correlación positiva entre FC y la CAM de sevoflurano, tanto antes como después del estímulo. La infusión de romifidina produjo una reducción de la FC tanto antes como después del estímulo, y a cada una de las diferentes CAM. El hecho de que la diferencia entre S y S+R con respecto a la FC se vea reducida conforme la CAM va aumentando, indicaría que el efecto principal que determinaría la reducción de la FC por parte de la romifidina dependería especialmente de la acción sobre los barorreceptores más que a su acción central directa.

El incremento de la CAM de sevoflurano supuso un descenso progresivo de las presiones arteriales, como demostró la correlación negativa significativa observada entre la CAM y la PAM, PAS y PAD, con valores de -0,553, -0,650 y -0,461, respectivamente. El orden aleatorio de las CAM que fue asignado en este estudio, determinó que algunos animales recibieran dosis bajas de sevoflurano al inicio de la

investigación, que es cuando se administró el bolo de romifidina, y otros a las dosis más altas. De este modo, el efecto hipertensor inicial de la romifidina y su correspondiente acción bradicardizante, no fueron recogidos en los análisis estadísticos del estudio S+R. Por ello, nuestra hipótesis fue que el incremento progresivo de la FC se debió más a la acción vascular de la romifidina que a una acción refleja frente a la hipotensión debida al sevoflurano.

Al observar la PAM y la PAD obtenidas para S y S+R se evidencia como las diferencias registradas no son debidas al empleo de la infusión de romifidina. En el caso de la PAS existen diferencias entre ambos protocolos. Sin embargo para la PAM o la PAS, excluyendo valores de 1,75 CAM, existen diferencias significativas entre ambos protocolos. En este sentido hay que tener presente que tan solo 3 animales son incluidos a 1,75 CAM en S+R, y que de estos uno sufre una elevación paradójica de las presiones arteriales a 1,75 con respecto a 1,5. Por ello, se podría afirmar que efectivamente existen diferencias significativas entre los dos protocolos para las presiones arteriales, aunque en conjunto no es así. Esto ocurrió porque en general, antes del estímulo los valores de las presiones son superiores en S+R que en S, mientras que después del estímulo doloroso la elevación de las presiones en S hace que se igualen los valores de ambos protocolos. Estos resultados indicarían que la romifidina produce una cierta elevación de las presiones arteriales, algo que es típico de los  $\alpha_2$ -agonistas, y que ya ha sido comprobado para este fármaco (Vainio & Palmu 1989; Pypendop & Verstegen 2001). Podemos concluir que la infusión de romifidina produjo una estabilización hemodinámica en los perros, de tal manera que redujo el impacto negativo que el estímulo doloroso ejerció sobre las presiones arteriales. Redujo la acción del estímulo doloroso con una gran estabilidad autónoma, dado que los valores de PAM se mantuvieron en normotensión, incluso a 1,75 MAC.

En general se considera que la romifidina ejerce un mínimo efecto sobre la función respiratoria en el perro. La romifidina no causa cambios significativos en el volumen tidal y las presiones parciales de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> tras la administración de dosis que oscilan entre 40 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , aunque sí produce una disminución dosis dependiente de la frecuencia respiratoria (Lemke, 1999; Sinclair, 2003). En nuestro estudio, el empleo de la ventilación por presión positiva intermitente para mantener la normocapnia y las concentraciones anestésicas de sevoflurano, dificultó valorar la acción que sobre la FR o

el EtCO<sub>2</sub> pudo ejercer la infusión de romifidina. Sin embargo, los valores de la gasometría arterial mostraron ausencia de acidosis metabólica, con valores de bicarbonato, balance de bases (BB), anión gap (AG) y PaCO<sub>2</sub> dentro de valores fisiológicos. Observando los resultados del 2º estudio de esta tesis doctoral, observamos como la infusión de medetomidina desarrolló valores de gases arteriales muy similares a los obtenidos con la infusión de romifidina. Puesto que la infusión de 20µg/kg/h de romifidina no supuso ninguna alteración de los electrolitos o la situación ácido-base del paciente, consideraríamos que éste ritmo de infusión sería seguro en el perro.

En nuestro caso se observó que existieron diferencias significativas para FR entre S y S+R, puesto que en el lote con la infusión de romifidina los valores de FR fueron significativamente inferiores a los de S. Al comparar los valores de las gasometrías de ambos protocolos no se observaron diferencias significativas. Sí observamos como la infusión de romifidina supuso una gran estabilidad entre antes y después del estímulo para la FR y EtCO<sub>2</sub> si se compara con el protocolo S, lo que podría explicar en parte las diferencias observadas en ambos parámetros para cada protocolo. Nuestros resultados nos permiten concluir que la romifidina ofrece una mayor estabilidad respiratoria, lo que permite que no existan grandes diferencias para la FR entre distintas CAM de sevoflurano ni antes ni después del estímulo. El hecho de emplear VPPI pudo enmascarar parcialmente estos resultados.

La aplicación de un estímulo doloroso determina una activación del sistema nervioso simpático que se traduce en una descarga de catecolaminas endógenas (Jäättelä *et al.*, 1975; Davies *et al.*, 1984). La presencia de esas catecolaminas supone un incremento de la frecuencia cardíaca (FC), las presiones arteriales y de las resistencias vasculares sistémicas (Tranquili *et al.*, 2000). La acción analgésica de los  $\alpha_2$ -agonistas está bien documentada (Kendig *et al.*, 1991; Bernard *et al.*, 1991; McCallum *et al.*, 1998; Greene, 1999). Escasos estudios han evaluado la acción analgésica de la romifidina. Selmi *et al.*, (2004) en un estudio con 10 gatos en los que compararon 3 dosis de romifidina (100,200 y 400 µg/kg) con la xilacina (1 mg/kg) concluyeron que los efectos analgésicos de la romifidina eran inferiores a los de la xilacina. Spadavecchia *et al.* (2005), en un estudio en caballos en los que evaluaban la acción de la romifidina sobre el reflejo de retirada nociceptiva y la sumación temporal neuronal, consideraron a

la romifidina un sedante con buenas propiedades analgésicas. También se ha evaluado su eficacia antinociceptiva en cabras, pero no se obtuvo analgesia moderada hasta dosis de 75 µg/kg intratecal, en la que aparecían importantes efectos cardiovasculares adversos (Amarpal *et al.*, 2002). No existen estudios que hayan evaluado las propiedades analgésicas de la romifidina en perros. En el estudio S+R observamos que en ninguna de las CAM evaluadas existían diferencias significativas entre antes y después del estímulo para las variables hemodinámicas y respiratorias. En nuestro caso la infusión de romifidina a 20 µg/kg/h permitió mantener una gran estabilidad hemodinámica y respiratoria, con ausencia de respuesta simpática tras la aplicación del estímulo doloroso. En cambio en el protocolo S se produjo una elevación de las presiones arteriales e incluso del BIS, a las CAM más bajas. A pesar de que en nuestro estudio no se realizó una medición sanguínea de catecolaminas, la ausencia de movimiento tras el estímulo doloroso y de cambios en los parámetros hemodinámicos en nuestro estudio, nos hacen concluir que la infusión de 20 µg/kg/h de romifidina reduciría la estimulación simpática asociada al estímulo doloroso y que poseería importantes efectos analgésicos en el perro. Estos resultados están en concordancia con los de Spadavecchia *et al.* (2005).

En los primeros estudios sobre el BIS, surgieron dudas de si el protocolo anestésico tendría influencias sobre el monitor o no. Observaron que la inclusión de opiáceos en el protocolo alteraba la capacidad del BIS para evaluar el grado de hipnosis. (Vernon *et al.*, 1995; Sebel *et al.*, 1997). Se ha considerado que el empleo de algunos agentes como ketamina (Hans *et al.*, 2005), xenon (Goto *et al.*, 2000) u óxido nitroso (Barr *et al.*, 1999) disminuiría la eficacia del monitor BIS para establecer el plano hipnótico de los pacientes. En anestesia veterinaria existen pocos estudios que hayan evaluado el uso de sedantes junto al BIS. Greene *et al.* (2003), observaron una buena correlación entre el BIS y la CAM de isoflurano en perros a los que se les había administrado un bolo de medetomidina. Kushiro *et al.* (2007), observaron una elevación del valor BIS en perros a los que la administración de perzinfotel, un antagonista del NMDA, había reducido la CAM de isoflurano. García-Pereira *et al.* (2007), concluyeron que la administración de butorfanol a alpacas anestesiadas con isoflurano no suponía una reducción de los valores de BIS. Muir *et al.*, (2003) observaron que la

administración de infusiones de morfina (3.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) o ketamina (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) producía una reducción de las necesidades de isoflurano y un incremento significativo del valor BIS. En nuestro estudio el valor BIS no sufrió diferencias significativas entre antes y después del estímulo doloroso y mostró una correlación fuerte con la CAM de sevoflurano (-0,700), superior a la obtenida para el límite espectral 95 (-0,425). Por ello podríamos concluir que la infusión de romifidina no interfiere en la capacidad del BIS para establecer la profundidad anestésica en perros.

El efecto sedante de la romifidina tiene sinergismo con otros fármacos, lo que permite reducir las dosis necesarias de anestésicos como el propofol (England *et al.*, 1996b), tiopental (England *et al.*, 1997) o desflurano (Gómez-Villamandos *et al.*, 2006a). Aunque no se ha evaluado la posible reducción de la CAM de sevoflurano tras la administración de romifidina, cabría esperar que así sucediese. Nuestros resultados así lo indican, puesto que existen diferencias significativas entre ambos protocolos para el BIS y el LE95. Se observa como los valores de BIS para S+R son significativamente inferiores que para S, lo cual demostraría el efecto sinérgico que ambas drogas, sevoflurano y romifidina, ejercerían sobre la corteza cerebral del perro. Este efecto es más claro con el BIS que con el LE95. Aun guardando correlación con la CAM de sevoflurano, el LE95 ofreció una progresión no lineal frente a los incrementos de la concentración anestésica de sevoflurano, pues tuvo una peor correlación con la CAM en planos profundos (Long *et al.*, 1989; Tonner & Bein, 2006). Esta profundización realizada por la romifidina se vio confirmada con la presencia de tasas de supresión diferentes a cero a partir de 1,25CAM en el protocolo S+R y por las diferencias significativas observadas para este parámetro entre ambos protocolos anestésicos.

Pypendop & Verstegen, (2001) estudiaron los efectos de cinco dosis intravenosas de romifidina en beagles, y concluyeron que en todas las dosis se producía una reducción del gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la presión arterial pulmonar, y una elevación de las resistencias vasculares sistémicas. A 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$  observaron además hipotensión, pero a dosis iguales o superiores a 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$  observaron un efecto bifásico sobre la presión y cambios cardiovasculares que no eran ya dosis-dependiente. Por ello concluyeron que a partir de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se producía un efecto techo en las acciones cardiovasculares de la romifidina. La dosis inicial de romifidina de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$  endovenosa empleada en nuestro estudio ha sido referenciada como una excelente dosis sedante y



con efecto cardiovasculares moderados (Lemke, 1999; Redondo *et al.*, 2000; Gómez-Villamandos *et al.*, 2006b). No había referencias en la literatura sobre infusiones de romifidina en perros. Sin embargo la dosis empleada en este estudio de 20µg/kg/h demostró excelentes efectos sedantes y analgésicos con moderados efectos cardiovasculares y respiratorios.





## DISCUSIÓN 5º ESTUDIO

### VALORACIÓN DE LA ENTROPÍA Y LAS VARIABLES CARDIORRESPIRATORIAS EN PERROS ADULTOS ANESTESIADOS A MÚLTIPLES CAM DE SEVOFLURANO.

El sevoflurano es un agente anestésico con efectos cardiovasculares bastante similares a los producidos por el isoflurano o el desflurano (Bernard *et al.*, 1990; Ebert *et al.*, 1995). Se ha indicado que el sevoflurano ejerce un efecto hipotensor dosis-dependiente como consecuencia de una estimulación vagal, lo cual se traduce en vasodilatación y reducción de la contractibilidad (Bernard *et al.*, 1990; Warltier & Pagel, 1992; Whitten *et al.*, 1993). La vasodilatación producida por el sevoflurano es debida en parte a la activación de la proteína-kinasa C que inhibe la angiotensina II (Yu *et al.*, 2004a). En nuestro estudio observamos que el sevoflurano ejerció un marcado efecto depresor sobre la contractibilidad del miocardio, como quedó reflejado en la reducción de dPmx, CFI y GEF conforme se incrementó la concentración anestésica. Esta consideración ya ha sido descrita anteriormente por diferentes autores (Bernard *et al.*, 1990; Davies *et al.*, 1999; Tomiyasu *et al.*, 1999; Prakash *et al.*, 2000). Parece ser que los efectos producidos por el sevoflurano sobre el inotropismo son debidos a una disminución de la sensibilidad de las miofilamentos cardiacos frente al calcio (Bartunek & Housmans, 2000; Gram. *et al.*, 2005), lo cual es más acentuado en pacientes diabéticos (David *et al.*, 2004). Una reducción de las presiones arteriales conforme se incrementó la fracción espirada de sevoflurano fue observada en nuestra investigación. Este hecho quedó demostrado con elevadas correlaciones negativas existentes entre PAM, PAS y PAD y la CAM de sevoflurano, que fueron -0,577, -0,571 y -0,577 respectivamente. Tomiyasu *et al.* (1999), en un estudio con perros denervados en los que evaluaron los efectos cardiovasculares del sevoflurano y el isoflurano, concluyeron que la hipotensión ejercida por el sevoflurano era de más

intensidad que la producida por el isoflurano, lo que determinaba un mayor descenso del gasto cardiaco.

En nuestro estudio una reducción de la FC fue observada de manera inversa al incremento de la CAM de sevoflurano, con una correlación negativa de -0,594. Este efecto bradicardizante ha sido descrito por diferentes autores (Kazama & Ikeda, 1988b; Ebert *et al.*, 1995) y también fueron descritos en el estudio 3° de esta tesis doctoral. Por lo tanto, nuestros resultados concluyen que el sevoflurano produce una depresión cardiovascular dosis-dependiente en el perro, con un marcado inotropismo y cronotropismo negativo. Esto está en consonancia con numerosos artículos (Jones & Nay, 1994; Coriat, 1995; Ebert *et al.*, 1995; Hettrich *et al.*, 1996; Ide *et al.*, 1996; Mutoh *et al.*, 1997b; Torri, 1998; Gómez-Villamandos *et al.*, 2005).

En lo referente a la RVSI, diversos autores han concluido que el sevoflurano ejerce una reducción dosis-dependiente de las resistencias vasculares (Kikura *et al.*, 1993; Malan *et al.*, 1995; Rödig *et al.*, 1996). Harbin *et al.*, (1994) en un estudio con perros anestesiados con sevoflurano a las mismas 4 CAM de nuestro estudio observaron una reducción progresiva de las RVSI al incrementar la dosis de sevoflurano. En nuestro caso, al analizar la resistencia vascular sistémica observamos una reducción progresiva de sus valores al incrementar la CAM de sevoflurano, hasta alcanzar el valor mínimo a 1,5CAM. Sin embargo, a 1,75CAM se produjo una elevación de RVSI no significativa, apareciendo a esta concentración el valor más bajo de presiones arteriales. Pypendop & Ilkiw, (2004) evaluaron los efectos cardiovasculares producidos por tres CAM diferentes de sevoflurano en gatos, y observaron como se producía una elevación de la RVSI a 1,75CAM con respecto a 1,5CAM, aunque sin diferencias. Aunque no sea un cambio significativo, es difícil de entender la elevación producida por la RVSI a 1,75CAM tras el estímulo doloroso teniendo presente la acción del sevoflurano sobre el endotelio vascular. Quizás el efecto vascular del sevoflurano disminuya su intensidad a planos profundos de anestesia, puesto que se ha comprobado que el efecto hipotensor es más marcado en pacientes hipertensos que en normotensos (Yu *et al.*, 2004b). O podría ser un intento de compensar el descenso tan marcado que se observa en la PAM y de este modo evitar que se reduzca peligrosamente el aporte de oxígeno celular.

Al evaluar los parámetros asociados a la precarga se observa una correlación positiva entre GEDI, ITBI, PPV, VVS y SVI, y el IC. En cambio, la PVC cuenta con una correlación negativa moderada con el IC (-0,478), a pesar de que tradicionalmente

se ha considerado un parámetro indicativo de la precarga derecha. Kumar *et al.*, (2004) en un estudio en el que compararon la PVC y la presión de enclavamiento pulmonar (POAP) con el índice cardiaco, concluyeron que la PVC no era un parámetro indicativo de la precarga, por verse influenciada por cambios en la presión intratorácica y la distensibilidad vascular y ventricular. El empleo de VPPI y las modificaciones en la presión intratorácica que ocasiona, pudieron ser la causa de esta relación negativa entre IC y PVC. En este sentido, parámetros de precarga global como SVI, GEDI o ITBI que no se ven influenciados por la VPPI, serían más interesantes para evaluar la precarga de los pacientes. Estas conclusiones están de acuerdo con lo obtenido por otros investigadores (Preisman *et al.*, 1997; Sakka *et al.*, 2000).

Hay unanimidad entre los autores a la hora de considerar que el sevoflurano produce una reducción dosis-dependiente del gasto cardiaco (Dale & Brown, 1987; Bernard *et al.*, 1990; Harkin *et al.*, 1994; Ebert *et al.*, 1995). Pypendop & Ilkiw (2004), en un estudio en gatos a los que aplicaron tres CAM diferentes de sevoflurano, 1,25 1,5 y 1,75CAM, concluyeron que a partir de 1,5CAM era cuando observaban la máxima depresión del IC por parte del sevoflurano. A pesar de que en nuestro estudio se estableció una correlación moderada negativa entre IC y la CAM (-0,268), sorprende que en 4 de los 5 animales se elevara IC a 1,5CAM con respecto a 1,25. Al analizar el modelo de regresión a 1,5CAM comprobamos como es la precarga la principal responsable de dicha elevación, como refleja el gran peso que GEDI tiene en el modelo. En cualquier caso se comprobó que las diferencias entre 1,25CAM y 1,5CAM no fueron significativas.

En los modelos de regresión pudimos observar como a 1CAM la FC y la RVSI fueron los factores que más influyeron en la determinación del IC. Sin embargo, a partir de 1,25CAM fueron la precarga y la contractibilidad los principales elementos que influyeron sobre el IC. Las evoluciones de las presiones arteriales y la RVSI indicaron hipotensión como consecuencia de una vasodilatación arterial (Wartier & Pagel, 1992; Whitten *et al.*, 1993). En base a los resultados obtenidos del IC, dPmx, CFI, RVSI, GEDI y FC, podemos concluir que el máximo efecto depresor ejercido por el sevoflurano se produjo a 1,75CAM. El cambio en el índice cardiaco entre 1,25CAM y 1,5CAM se vio amortiguado por el mantenimiento de los valores de GEDI principalmente. En el caso del gato parece ser que la máxima depresión cardiovascular producida por el sevoflurano se produce a 1,5CAM (Pypendop & Ilkiw, 2004).

Varios estudios han validado el empleo del análisis del contorno de la onda de pulso en la especie canina, aunque mediante el monitor LidCO® (Chen *et al.*, 2005; Miyake *et al.*, 2005; Cooper & Muir, 2007) El PiCCO ha sido empleado en dos estudios para determinar el gasto cardiaco en perros (Berkenstadt *et al.*, 2005; Frenidin *et al.*, 2006). El monitor PiCCO determina el gasto cardiaco a partir del análisis de la onda de pulso arterial. Por lo tanto sus fundamentos de análisis son aplicables también a la onda de pulso arterial del perro. Los valores obtenidos en nuestro estudio mostraron coherencia y se ajustaron en su mayoría a los resultados previos. En base a esto y a los resultados obtenidos en este estudio el PiCCO es un buen monitor en la especie canina.

La entropía espectral (SpEn) es un parámetro encefalográfico de reciente introducción en la monitorización anestésica. Sus características en la determinación de la profundidad anestésica han suscitado gran interés, como queda reflejado en las numerosas publicaciones que en los últimos años han estimado su utilidad. Múltiples estudios en humanos han evaluado las características clínicas de la entropía espectral para determinar la profundidad anestésica en humanos (Klockars *et al.*, 2006; Aimé *et al.*, 2006; Rinaldi *et al.*, 2007; Mahon *et al.*, 2008; Moller & Rampil, 2008). El módulo de entropía aporta dos parámetros, la entropía de estado (SE) y la entropía de respuesta (RE). De los dos, el parámetro que evalúa el grado de depresión de la corteza cerebral es SE, que posee una interpretación similar al BIS, de tal modo que un SE entre 40-60 es considerado como un plano anestésico quirúrgico (Vakkuri *et al.*, 2005). Desde un punto de vista teórico, la gran ventaja que presenta la entropía frente a otros parámetros electroencefalográficos es su independencia de la frecuencia y la amplitud (Vieriö-Oja *et al.*, 2004). Se ha considerado que la entropía es más robusta que el BIS frente a los artefactos a la hora de determinar la muerte cerebral en pacientes humanos (Wennervita *et al.*, 2007).

Dentro de las especies veterinarias es la especie ovina, modelo animal bastante empleado en neurofisiología, en la que más estudios sobre entropía se han realizado (Rasmusen *et al.*, 2006; Voss *et al.*, 2006; Sleight *et al.*, 2004). No existen referencias bibliográficas del empleo de la entropía espectral en la especie canina. En nuestro estudio, la correlación general existente entre SE y RE con la CAM fue muy baja, siendo -0,142 y -0,152 respectivamente. Sin embargo, al observar las gráficas de ambos parámetros espectrales en función de la concentración anestésica, se observó que carecían de una progresión lineal, y que a 1,75CAM presentaban una elevación

significativa con respecto a 1,5CAM. Esto quedó confirmado por el incremento en la significación alcanzada entre RE-CAM y SE-CAM al excluir del estudio 1,75CAM. Al hacer esto la correlación se incrementó a -0,412 para SE y -0,389 para RE.

A partir de 1,5CAM se observó que los valores de TS fueron diferentes a cero, alcanzando el valor más alto a 1,75CAM. Por lo tanto, existe un desajuste entre el valor TS y el grado de profundidad anestésica marcado por el SE. Por esta razón podríamos afirmar que la entropía de estado por sí sola es un parámetro útil para evaluar el grado de profundidad anestésica en perros anestesiados con sevoflurano, hasta alcanzar 1,5 MAC. A partir de este punto sufre una elevación que sería ocasionada por la existencia de *Burst* que sin embargo no son detectadas por el sistema NLEO, de tal modo que en vez de producirse una reducción del valor SE y RE, con una elevación de BSR, ésta última permanece en cero elevándose los valores de SE y RE de manera paroxística. Tan solo tras un periodo prolongado en esta situación, se produce una elevación brusca de BSR (en pocos segundos) con una correspondiente disminución brusca de SE y RE. Esto supone una limitación del monitor para detectar planos profundos de anestesia. Sleigh *et al.* (2007) en un estudio en ovejas anestesiadas con propofol concluyeron que la entropía era válida para diferenciar el estado de consciencia-inconsciencia, pero que no ofrecía una progresión dosis-dependiente con el anestésico una vez superada la fase de inducción. Zhang & Roy (2001), concluyeron que la entropía aproximativa podía ser un buen elemento para detectar momentos de despertar en perros anestesiados con propofol, halotano o isoflurano, pero no podía por sí sola emplearse para evaluar la profundidad anestésica. Nuestros resultados están en consonancia con estos dos estudios. Sin embargo se contradicen con artículos que han evaluado la utilidad de la entropía en la especie humana (Bruhn *et al.*, 2003; Vakkuri *et al.*, 2005; Paolo Martorano *et al.*, 2006). Recientemente Schultz *et al.*, (2008) en un estudio que comparó el BIS, el Narcotrend y la entropía, concluyeron que la entropía espectral no era capaz de informar de los planos profundos anestésicos, al mostrar una correlación baja con las concentraciones sanguíneas del propofol.

Se ha considerado que RE y el gradiente RE-SE son indicadores de dolor (Vakkuri *et al.*, 2005; Wheeler *et al.*, 2005; Bein, 2006). En nuestro estudio no existe un incremento significativo para RE tras el estímulo doloroso a ninguna CAM. En cuanto a la diferencia RE-SE se observó que los valores más elevados se producen a 1CAM, aunque a las 4 CAM evaluadas aparecen valores RE-SE superiores a 10. Takamatsu *et*



al, (2006) comprobaron que tras la aplicación de un estímulo doloroso se producía una elevación de los valores RE-SE, aunque consideraban que otros factores no asociados al dolor podrían haber elevado dichos valores, y que la interpretación de un incremento de RE-SE debería hacerse con cautela por tal motivo. Puesto que la diferencia RE-SE es debida principalmente a la actividad muscular, algunos autores han considerado que el empleo de relajantes musculares podría influir en la eficacia de éste parámetro para informar del grado de antinocicepción (Hans *et al.*, 2006). En nuestro estudio ni empleamos relajantes musculares y ni existieron diferencias significativas en función del estímulo doloroso para la variable RE-SE a ninguna CAM. Por ello concluiríamos que la diferencia RE-SE no es un buen indicador de analgesia en perros anestesiados con sevoflurano. Estas conclusiones están en consonancia con las de otros autores que realizaron investigaciones clínicas humanas (Dierckens *et al.*, 2006; Valjus *et al.*, 2006).

Al observar los resultados de la tabla de Bland-Altamn y el coeficiente de correlación intraclase, se comprueba que el grado de concordancia entre el BIS y el SE es moderado, coincidiendo en los valores especialmente a 1 y 1,25 CAM. Al analizar los resultados se comprueba que el BIS muestra una progresión más lineal al incrementarse la CAM de sevoflurano (-,665) que el SE (-0,156). Por esto podemos concluir que el BIS es mejor parámetro de profundidad anestésica, porque muestra una mejor correlación lineal con la concentración anestésica que la que posee la entropía. Nuestros resultados están de acuerdo con los de Schultz *et al.*, (2008) que al comparar el Narcotred, el BIS y los parámetros espectrales en pacientes anestesiados con propofol, concluyeron que el BIS era mejor monitor para establecer la profundidad anestésica. Ellos concluyen que las carencias de la entropía se deben a su falta de correlación con la concentración sanguínea de propofol. Esto mismo ocurre en nuestro estudio a altas CAM de sevoflurano. Esto explicaría que la correlación entre ambos parámetros sea más elevada a concentraciones inferiores a 1,75 MAC. Posiblemente la cuestión sea un problema de determinación de los planos profundos de anestesia por parte de la entropía. Esto se vería corroborado por el hecho de que el SE posea una mejor correlación con LE95 que con el BIS. Así mismo, la dificultad para observar los cambios en la TS a pesar de trabajar en planos profundos confirmaría estas conclusiones.

Los autores de un estudio comparativo entre el BIS y la entropía en pacientes sometidos a cirugías laparoscópicas, concluyeron que el SE mantenía una mejor

correlación con la fracción espirada de sevoflurano que el BIS, incluso a altas concentraciones (Rinaldi *et al.*, 2007). Estos mismos autores observaron que los valores de SE fueron superiores al BIS a igualdad de condiciones, e indicaron que el plano quirúrgico podría establecerse a valores de SE en torno a 70. En cuanto al valor del SE que se correspondería con el plano quirúrgico, nuestros resultados discrepan de los de Rinaldi *et al.*, puesto que a excepción de 1,75CAM, en el resto de las CAM los valores de SE fueron inferiores a los del BIS. Hernández-Gancedo *et al.*, (2007) obtuvieron resultados similares a los de Rinaldi al evaluar a pacientes sedados de UCI. Sin embargo en este caso, al tratarse de planos poco profundos de anestesia es comprensible que obtengan elevadas correlaciones entre el BIS y los parámetros espectrales, que fueron de 0,79 para SE y 0,80 para el RE. White *et al.* (2006) observaron una excelente correlación entre RE, SE y BIS en pacientes anestesiados con desflurano, obteniendo especialmente en el periodo post-inducción valores de SE significativamente inferiores a los del BIS, algo que también se observa en nuestro estudio a 1 y 1,25 CAM. Otros trabajos también han concluido que la entropía espectral posee una buena correlación con el BIS (Aimé *et al.*, 2006, Paolo Martorano *et al.*, 2006; Ellerkmann *et al.*, 2006)

Arnold *et al.* (2007), en un estudio con pacientes geriátricos sanos anestesiados con sevoflurano observaron una excelente correlación entre el BIS y la RE. Al evaluar en nuestro estudio la correlación BIS-RE y su coeficiente de correlación intraclase, comprobamos que ambos valores fueron ligeramente inferiores a los obtenidos para SE, que es el que teóricamente se corresponde con la respuesta cortical del EEG. Sin embargo, la fracción que se encontró fuera de los criterios de Bland Altman fue inferior para RE que para SE. En cualquier caso las diferencias observadas entre ambos parámetros espectrales fueron mínimas y no significativas en relación a la CAM de sevoflurano.

---

---

---

---

## **VI. CONCLUSIONES**

---

---

1. El Índice Biespectral guarda una buena correlación con la concentración anestésica de sevoflurano, lo que lo convierte en un parámetro de profundidad anestésica útil en cachorros y perros adultos, aunque no permite evaluar la analgesia.

2. El Índice Biespectral guarda una correlación moderada con los parámetros hemodinámicos en cachorros y perros adultos anestesiados con sevoflurano, aunque solo a concentraciones bajas del agente anestésico.

3. El Límite Espectral 95 es un parámetro que muestra una correlación moderada no lineal con la concentración anestésica de sevoflurano, ofreciendo una escasa fiabilidad para monitorizar los planos profundos de anestesia en el perro.

4. La Entropía de Estado y la Entropía de Respuesta son parámetros con una correlación leve con la concentración anestésica de sevoflurano en el perro, presentando una escasa fiabilidad para detectar planos profundos de anestesia, lo que convierte a la Entropía Espectral en un monitor no válido para determinar la profundidad anestésica de perros anestesiados con sevoflurano

5. La entropía de Respuesta y la diferencia entropía de respuesta-entropía de estado (RE-SE) son parámetros que guardan una correlación mínima con los parámetros hemodinámicos y no son válidos para monitorizar la analgesia en perros anestesiados con sevoflurano.

6. El Índice Biespectral es un parámetro de profundidad anestésica más fiable que el Límite Espectral 95 y la Entropía Espectral en perros anestesiados con sevoflurano y una infusión de romifidina, permitiendo la monitorización de la sedación obtenida por éste agente  $\alpha 2$ -agonista.

7. Según los resultados obtenidos, el sevoflurano es un agente anestésico inhalatorio clínicamente válido en la anestesia general de cachorros.



8. El coeficiente sangre/gas y la concentración alveolar mínima del sevoflurano dependen de la edad, siendo inferiores en cachorros que en perros adultos.

9. A igual concentración anestésica, los cachorros muestran valores inferiores de índice biespectral que los adultos, debido posiblemente a un patrón electroencefalográfico diferente.

10. Una perfusión de Medetomidina a  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  constituye un ritmo de infusión con escasos efectos respiratorios, hemodinámicos, sedantes y analgésicos en cachorros anestesiados con sevoflurano

11. Una infusión de Romifidina a  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  aporta una gran estabilidad cardiovascular y respiratoria, así como importantes efectos sedantes y analgésicos, lo que la convierte en un excelente complemento en la anestesia general con sevoflurano en el perro.

12. En base a sus fundamentos de medición y a los resultados obtenidos en este estudio consideramos que el PiCCO es un monitor fiable para la medición de parámetros cardiovasculares en la especie canina.

---

---

---

---

## **VII. RESUMEN / SUMMARY**

---

---

Los objetivos de esta tesis doctoral fueron evaluar el índice biespectral y la entropía espectral como monitores de profundidad anestésica en perros de diferente rango etario y anestesiados con sevoflurano, comprobando los efectos que una infusión de medetomidina o romifidina pudieron ejercer en este protocolo. Además se estudió la eficacia del PiCCO como monitor de gasto cardiaco en perros. Para ello cinco estudios experimentales fueron desarrollados en los mismos 5 perros beagle a los largo de más de 2 años de estudio.

En un primer estudio, 5 cachorros de 3 semanas de edad fueron anestesiados a 5 concentraciones alveolares mínimas (CAM) de sevoflurano, 0,75, 1, 1,25, 1,5 y 1,75, de manera aleatoria, siendo sometidos a un estímulo doloroso mediante clampaje de la cola en cada una de ellas. Un análisis de las variables hemodinámicas, respiratorias y del índice biespectral fue realizado entre cada una de las 5 CAM y en función del estímulo doloroso.

En el segundo estudio, los mismos cachorros fueron anestesiados con sevoflurano a las mismas 5CAM del primer estudio, y recibieron una infusión de medetomidina a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . El diseño del estudio fue similar al primero.

En el tercer estudio, los mismos individuos pero con un año de edad, fueron anestesiados siguiendo el mismo procedimiento que en el estudio primero, comparándose las variables cardiorrespiratorias, el límite espectral 95 y el índice biespectral, en función de la CAM y el estímulo doloroso.

En el cuarto estudio los pacientes fueron anestesiados a las 5 CAM de sevoflurano, y recibieron una infusión de romifidina a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , evaluando los cambios de las variables cardiorrespiratorias, el límite espectral 95 y el BIS, a cada una de las 5CAM y en función de la respuesta al clampaje de la cola.

En el quinto estudio, los mismos 5 pacientes fueron anestesiados a 5CAM de sevoflurano, evaluando los cambios que la concentración anestésica y el estímulo doloroso ejercieron en los parámetros cardiorrespiratorios y en la entropía espectral. Además, mediante el monitor PiCCO se evaluaron los cambios que el sevoflurano ocasionó en los parámetros cardíacos de los beagles.

En los primeros cuatro estudios se evaluó la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial media, sistólica y diastólica, el índice biespectral, la tasa de supresión y la fracción espirada de dióxido de carbono. En el 3° y el 4° además se analizó el límite espectral 95. En el quinto estudio además de los mismos parámetros cardiorrespiratorios, se midió la entropía de respuesta, la entropía de estado, y los valores proporcionados por el PiCCO sobre la precarga, la postcarga y la contractibilidad cardíaca. En cada uno de los cinco ensayos y en función del estímulo nociceptivo, se establecieron dos periodos de estudio. Uno anterior al clamaje de veinte minutos y otros posterior al estímulo de 6 minutos. Después de cada estímulo doloroso se extrajo una muestra de sangre arterial para realizar una gasometría.

El sevoflurano mostró efectos cardiorrespiratorios dosis-dependientes en los cinco estudios, con un marcado efecto cronotropo e inotropo negativo. El índice biespectral fue un monitor útil para establecer la profundidad anestésica en el primer, tercer y cuarto estudio, con una excelente correlación con la CAM de sevoflurano. Fue más fiable que el límite espectral 95 y los valores de entropía, que solo mostraron una buena correlación con la CAM de sevoflurano en los plano más bajos de anestesia. La infusión de medetomidina no ejerció importantes cambios ni en los parámetros cardiovasculares o respiratorios, ni en el índice biespectral en los cachorros. La romifidina en cambio, aportó una gran estabilidad cardiorrespiratoria con una excelente analgesia y sedación en los perros adultos. El monitor PiCCO ofreció de manera fiable los valores de los parámetros cardíacos, que se vieron modificados de manera dosis dependiente por el sevoflurano, con un efecto depresor máximo a 1,75CAM.

The objectives of this thesis were to evaluate bispectral index and spectral entropy as parameters of anaesthetic depth in sevoflurane anesthetized dogs, which different ages. Furthermore, dogs received infusions of medetomidine or romifidine and their effects were evaluated. Moreover, the utility of PiCCO monitor to measure the cardiac output was studied. For these reasons, five experimental researches were realized in the same 5 beagles, during 2 years.

In the first study, 5 three weeks old puppies were anesthetized at each of five multiples MAC of sevoflurane, 0.75, 1, 1.25, 1.5 and 1.75, with application order randomized. The animals received a clamped of their tail in each MAC. Hemodynamic and respiratory parameters, and bispectral index were analyzed in each MAC in function of painful stimulus.

In the second study, the same puppies were anesthetized with 5 MAC of sevoflurane and received a medetomidine infusion to 2 µg/kg/h. The analysis of the study was similar to the first investigation.

In the third research, 1 year old animals were anesthetized with the same protocol of sevoflurane. Depending on MAC of sevoflurane and painful stimulus, the cardiorespiratory variables, spectral edge 95 and bispectral index were evaluated.

In the fourth investigation, beagles were anesthetized with 5 MAC of sevoflurane and romifidine infusion to 20µg/kg/h. Depending on MAC of sevoflurane and painful stimulus, the cardiorespiratory variables, spectral edge 95 and bispectral index were evaluated.

In the fifth study, the 5 patients were anaesthetized with 5 MAC of sevoflurane, and cardiorespiratory variables and spectral entropy were analyzed in function of MAC and nociceptive stimulus. The actions of sevoflurane in cardiac parameters were evaluated with PiCCO.



In the first four studies, heart rate, respiratory rate, mean arterial pressure, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, bispectral index, suppression rate and end tidal of carbon dioxide were evaluated. In the third and fourth researches, spectral edge 95 was studied. In fifth investigation, cardiovascular parameters, state entropy, response entropy were analyzed. Also, preload, afterload and contractibility were studied with PiCCO. In all investigations two periods were established depending on the painful stimulus. The first period was 20 minutes before stimulus and second period was 6 minutes, after somatic stimulus. Later, a sample of arterial blood was collected to gasometry.

Sevoflurane showed dose-dependent effects in the five studies, with negative inotropic and cronotropic effects. Bispectral index was a good monitor of anesthetic depth in first, third and fourth researches, with a excellent correlation with sevoflurane. BIS was better than spectral edge 95 and entropy, which showed correlation with sevoflurane in low anesthetic planes. Medetomidine infusion did not produce cardiovascular, respiratory and bispectral index changes in puppies. Romifidine infusion showed cardiorespiratory stability and good analgesia and sedation in adult dogs. PiCCO offered reliable values of cardiac parameters, which were modified for sevoflurane. The major depressor effect of sevoflurane occurred at 1.75 MAC.

---

---

---

---

## **VIII. AGRADECIMIENTOS**

---

---

Todos los caminos alcanzan su fin. Todo se hace esperar pero para bien o para mal, se hace presente. Este momento que ahora culmina es fruto de un trabajo prolongado. Un trabajo que no procede tan solo de 4 años de esfuerzo. Todo sucede cuando debe suceder. Leer esta tesis doctoral es final de una decisión que ha tenido y tiene numerosas consecuencias. En cuatro años cambian mucho las cosas. Los motivos que nos mueven a empezar no son siempre los mismos que nos empujan a concluir. Es necesario tener siempre presente de dónde venimos y a dónde vamos.

Esta parte de la tesis debe ser la más personal de todas. En ella quisiera ser consecuente conmigo mismo y no solo dejarme guiar por los formalismos. Es en los agradecimientos donde quisiera salirme un poco de la rectitud que acompaña a toda tesis doctoral. Es en este lugar donde quisiera mostrar que detrás de un trabajo de estas características van personas, con sus nombres y sus particularidades. Sé que lo común es agradecer a las personas que han intervenido más activamente en el desarrollo de la tesis doctoral, además de a los amigos y a la familia. Pero quisiera hacerlo un poco a mi manera. Obviamente hay que acordarse de todos aquellos que han colaborado para que esta tesis haya llegado a su fin, pero quisiera agradecer sobre todo a aquellos que mediante su apoyo, amistad y cariño me dieron fuerza para seguir siendo yo en todo momento.

Cuando uno comprende que el trabajo a merecido la pena, que todo lo deseado se ha cumplido, en ese momento se siente pleno. Este momento es un punto y seguido. Es un final y también el inicio de una nueva etapa. Siempre he dicho que las etapas deben empezar mirando hacia el oeste. Y en esta ocasión así sucede. Es de bien nacido ser agradecido. Muchas personas han hecho posible esta tesis doctoral. En ocasiones han colaborado en la realización de los diferentes estudios, y en otros momentos han influido en mí para seguir con más fuerza. Gracias a su apoyo he sido capaz de concluir

algo que seguramente solo no habría sido capaz de conseguir. Es el momento de ser bien nacido.

A mis directores de tesis María del Mar, Rafa y Juanma. Gracias por todo lo me habéis enseñado y por lo mucho que habéis creído en mi. Me siento muy orgulloso de poder decir a todo el mundo quiénes han sido mis directores, porque eso demuestra la calidad de este trabajo. Gracias María del Mar por tu dedicación absoluta en esta tesis a pesar de todas tus obligaciones, y por guiarme siempre por los mejores caminos. Gracias Rafa por convertirnos a todos en una gran familia, por darme esa visión particular y enriquecedora de las cosas, y por ser el único en este departamento que entiende y comparte conmigo la importancia de la música en la vida. Gracias Juanma por haberme enseñado que es el trabajo bien hecho, por tu autenticidad y por todos los nombres que he adquirido en este tiempo y que han sido en general, muy apropiados. Yo no los hubiera elegido mejor.

A Antonia, Cristina, Indalecio y Jose. Gracias por haber contado conmigo desde el principio y por colaborar para que cirugía siga siendo una gran familia. Gracias por lo que he aprendido de cada uno de vosotros y por esas cenas de Navidad tan buenas.

A Andrés, Carmen y Rocío. Gracias por haber estado junto a mí, ayudándome siempre que os he necesitado, por convivir con mi “orden” desastroso y aguantar mi música sin ninguna queja. A Andrés por transmitir el deseo de seguir aprendiendo, por hacerme partícipe de tus logros y por estar dispuesto siempre a ofrecer tu ayuda incondicional. A Carmen por el afecto con que siempre me has tratado y por tu colaboración a lo largo de todos estos años. A Rocío. Después de 8 años me enorgullezco de seguir contando con tu amistad. Durante estos años siempre he tenido tu sonrisa y tu apoyo, y lucharé siempre para que siga siendo así. No cambies nunca. Los tres habéis sabido ser grandes compañeros y sobre todo grandes amigos. Por eso os agradezco todas las cosas importantes que me habéis dado.

A Carmen, por tu cariño, tu amistad y por el Miguelito. A Pili por tu sonrisa, tu simpatía, y tu máquina de la verdad que acierta hasta la teoría de los colores. A Rubén por tu sencillez y tu gratitud. Siempre me habéis ayudado y por eso, os doy las gracias.

A Ana, Antonio, Bea, Fabio, Marga, Angel Mario, Sánchez, Javi, Laura, Diego, Maribel... y tantos amigos que siempre habéis creído en mi y me habéis echado un

mano en todo momento. En especial a Javi, que siempre ha sido un gran amigo que me ha enseñado a luchar por las cosas que merecen la pena.

Al personal del hospital Clínico, en especial a Belén, Toñi, Juan Antonio y Jose, por el trato tan fantástico que siempre he recibido de vosotros.

A Jose Carlos, Ignacio, Escolástico y Javi. Lamento haberos molestado al principio, tanto con las gasometrías, pero al final y gracias a vosotros aprendí. Gracias por vuestra paciencia.

A Antonio y Salva. Gracias por haber contado con el “racano” desde que nos conocimos en primero, y por haber pasado tan buenos ratos juntos. Espero que nos sigamos viendo a pesar de nuestras obligaciones y que esos encuentros tan gratificantes no se pierdan. A partir de ahora faltaré menos.

A Pablo. Este momento es fruto del apoyo y trabajo de muchas personas, pero sin duda alguna la primera que confiaste en mi fuiste tú. Gracias por haberme transmitido el cariño a esta gran profesión desde el principio. Eres sin duda un gran amigo, que me has hecho partícipe de la grandeza de la providencia y de cómo se puede alcanzar la felicidad con las cosas sencillas.

A Alba. En estos años he podido comprender el cariño que siempre he recibido por tu parte. Siempre me has apoyado y has confiado en mí, y has tenido mucha paciencia con mi desorden. Muchas gracias por tenerme como uno de tus amigos. Espero contar con tu apoyo siempre, y no defraudarte y convertirme en algo que no soy. Espero seguir manteniendo mis ideas claras y continuar con esas conversaciones tan interesantes muchos más años.

A María del Mar. Me siento muy honrado de poder haber estado aprendiendo de ti todos estos años. Sé que muchos de los consejos que me has dado no los he llevado a cumplir y que en ciertos momentos te has cansado de mi anarquía. Al final poco a poco me has ido llevando por el buen camino. Aunque es posible que en ocasiones no haya sabido estar a la altura de lo que esperabas, ten por seguro que siempre intentaré que te sientas orgullosa de mí.

A Reme. Lo has sido todo para mí en la vida. Tú eres esa frase que siempre me motiva a seguir luchando. Creíste que era capaz de ser doctor, y me hubiera gustado que



pudieras ser participe de este momento. Aunque eso no es posible, quisiera agradecerte todo lo que me apoyaste para que alcanzara este día. Aunque sea en la distancia sé que te sentirás orgullosa de mí.

A Paco, Reme, Antonia. Gracias por haberme hecho sentir uno más de vuestra familia. Por todo el cariño que siempre me habéis demostrado, parte del éxito que supone concluir el trabajo de tantos años os pertenece, y por eso no podía olvidarme de vosotros. Gracias. Sé que os sentiréis satisfechos de mí.

A mis padres, mi hermana, mis abuelas y el resto de mi familia. Siempre habéis sido uno de los pilares de mi vida. Es un orgullo para mí saber de dónde vengo. Gracias por haberme demostrado que con trabajo y sacrificio se puede conseguir cualquier cosa y por haber luchado para que llegara este momento. Gracias por haberme convertido en lo que soy. Espero que os sintáis felices de que este día haya llegado. Y a mi Luna, fiel reflejo de su dueño.

A mi Betis. No eres dado a ofrecerme grandes alegrías pero cuando las das valen por todo lo que me haces sufrir. Como te suelen decir, eres un pobre que no tuviste infancia. Naciste grande. Ser bético implica muchas cosas y todo el que me conoce sabe que no podías faltar en estos agradecimientos.

A mi Peralejo. Sobran las palabras.

Gracias por todo de corazón. Camino, luz y fuerza.



---

---

## ***IX. BIBLIOGRAFÍA***

---

1. **Aantaa R**, Marjamäki A, Scheinin M. “Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes”. *Ann Med.* 1995 Aug; 27(4):439-49.
2. **Abbott Laboratories.** Ultane, 1988.
3. **Adelman RD**, Wright J. “Systolic blood pressure and heart rate in the growing beagle puppy”. *Dev Pharmacol Ther.* 1985; 8(6):396-401.
4. **Aida H**, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K, Fujinaga T. “Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses”. *J Vet Med Sci.* 1994 Dec; 56(6):1161-5.
5. **Aimé I**, Verroust N, Masson-Lefoll C, Taylor G, Laloë PA, Liu N, Fischler M. “Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use?” *Anesth Analg.* 2006 Dec;103(6):1469-77.
6. **Albert NM**, Hail MD, Li J, Young JB. “Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure” *Am J Crit Care.* 2004 Nov;13(6):469-79.
7. **Alibhai HI**, Clarke KW, Lee YH, Thompson J. “Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs.” *Vet Rec.* 1996 Jan 6;138(1):11-3.
8. **Alvarez de Rementería R**, Cassinello F. “Ecocardiografía transesofágica.” Pag. 217-231. De la Quintana Gordon. Elsevier, 2004.
9. **Amarpal**, Kinjavdekar P, Aithal HP, Pawde AM, Pratap K. “Analgesic, sedative and haemodynamic effects of spinally administered romifidine in female goats”. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002 Feb;49(1):3-8.
10. **Ambrisko TD**, Hikasa Y, Sato K. “Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs”. *Am J Vet Res.* 2005 Mar; 66(3):406-12.
11. **Ambrisko TD**, **Hikasa Y.** “The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs.” *Can J Vet Res.* 2003 Jan; 67(1):64-7.

12. **Anderson RE**, Barr G, Jakobsson JG (2005) "Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide". *Acta anaesthesiol Scand* 49, 750-753.
13. **Anderson RE, Jakobsson JG**. "Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent". *Br J Anaesth*. 2004 Feb;92(2):167-70.
14. **Andrade SF, Sakate M**. "The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs." *Vet Hum Toxicol*. 2003 Jun;45(3):124-7.
15. **Andrews RJ**, Knight RT, Kirby RP (1990) "Evoked potential mapping of auditory and somatosensory cortices in the miniature swine". *Neurosci Lett* 114, 27-31.
16. **Ansah OB**, Raekallio M, Vainio O. "Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration." *J Vet Pharmacol Ther*. 1998 Oct; 21(5):380-7.
17. **Ansah OB**, Raekallio M, Vainio O. "Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects." *J Vet Pharmacol Ther*. 2000 Feb;23(1):1-8.
18. **Antognini JF, Schwartz K**. "Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain." *Anesthesiology*. 1993 Dec;79(6):1244-9.
19. **Antognini JF**, Wang XW, Carstens E. "Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram." *Vet Res Commun*. 2000 Sep; 24(6):361-70.
20. **Antunes LM**, Golledge HDR, Roughan JV et al (2003). "Effects of different propofol infusion rates on EEG activity and AEP responses in rats". *J Vet Pharmacol Ther* 26, 369-376.
21. **Arnold G**, Kluger M, Voss L, Sleigh J. "BIS and entropy in the elderly". *Anaesthesia*. 2007 Sep;62(9):907-12.
22. **Artucio H**, Hurtado J, Zimet L, de Paula J, Beron M. "PEEP-induced tricuspid regurgitation". *Intensive Care Med*. 1997 Aug;23(8):836-40.

23. **Bajorat J**, Hofmockel R, Vagts DA, Janda M, Pohl B, Beck C, Noeldge-Schomburg G. "Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model." *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Jan;23(1):23-30.
24. **Balik M**, Pachl J, Hendl J. "Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution." *Intensive Care Med.* 2002 Aug; 28(8):1117-21.
25. **Band DM**, Linton RA, O'Brien TK, Jonas MM, Linton NW. "The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man". *J Physiol.* 1997 Jan 1;498 ( Pt 1):225-9.
26. **Baroncini S**. "Anestesia neonatal y pediátrica". Masson, Editorial Elsevier España, Barcelona, 2006.
27. **Barr G**, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. "Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia". *Br J Anaesth.* 1999 Jun;82(6):827-30.
28. **Bartunek AE, Housmans PR**. "Effects of sevoflurane on the intracellular Ca<sup>2+</sup> transient in ferret cardiac muscle". *Anesthesiology* 2000; 93: 1500–8.
29. **Baum VC**, Yemen TA, Baum LD. "Immediate 8% sevoflurane induction in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane". *Anesth Analg.* 1997 Aug; 85(2):313-6.
30. **Beaulieu KE**, Kerr CL, McDonnell WN. "Evaluation of a lithium dilution cardiac output technique as a method for measurement of cardiac output in anesthetized cats". *Am J Vet Res.* 2005 Sep;66(9):1639-45.
31. **Becker KE Jr, Tonnesen AS**. "Cardiovascular effects of plasma levels of thiopental necessary for anesthesia". *Anesthesiology.* 1978 Sep;49(3):197-200.
32. **Bein B**. "Entropy". *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar; 20(1):101-9.
33. **Belme M**, Wilke HJ, Harder S. "Clinical pharmacokinetics of sevoflurane". *Clin Pharmacokinet,* 1999; Jan 36 (1): 13-26.



34. **Benini F**, Trapanotto M, Sartori S, Capretta A, Gobber D, Boniver C, Zacchello F. "Analysis of the bispectral index during natural sleep in children". *Anesth Analg*. 2005 Sep; 101(3):641-4.
35. **Benítez A**, Santisteban JM, Domínguez J, Redondo JI, Gómez-Villamandos R. Empleo del atipamezol en la reversión de la sedación con alpha-agonistas en el perro. SECIVE. Actas de las V Jornadas internacionales de la Sociedad Española de Cirugía Veterinaria, Lugo, 1996: 97.
36. **Benson GJ**, Grubb TL, Neff-Davis C, *et al.* "Perioperative stress response in the dog: Effect of pre-emptive administration of medetomidine". *Vet Surg* 2000; 29:85-91.
37. **Berezowskyj JL**, McEwen JA, Anderson GB, Jenkins LC. "A study of anaesthesia depth by power spectral analysis of the electroencephalogram (EEG)". *Can Anaesth Soc J*. 1976 Jan; 23(1):1-8.
38. **Berger**. "Electroencephalogram of the man". *Archiv fuer Psychiatriae*. 1931, 34, 16-60.
39. **Bergström K**. "Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanaesthetic drug in the dog." *Acta Vet Scand*. 1988; 29(1):109-16.
40. **Berkenbosch JW**, Fichter CR, Tobias JD. "The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit". *Anesth Analg*. 2002 Mar;94(3):506-11
41. **Berkenbosch JW**, **Tobias JD**. "Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin". *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 203-205.
42. **Berkenbosch JW**, Wankum PC, Tobias JD. "Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children." *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jul;6(4):435-9.
43. **Berkenstadt H**, Friedman Z, Preisman S, Keidan I, Livingstone D, Perel A. "Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs." *Br J Anaesth*. 2005 Jun;94(6):721-6.

- 
44. **Bernard JM**, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. "Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog." *Anesthesiology*. 1992 Sep; 77(3):541-5.
45. **Bernard JM**, Hommeril JL, Passuti N, Pinaud M. "Postoperative analgesia by intravenous clonidine." *Anesthesiology*. 1991 Oct;75(4):577-82.
46. **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 Apr;72(4):659-62.
47. **Bernstein DP**, Lemmens HJ. "Stroke volume equation for impedance cardiography". *Med Biol Eng Comput*. 2005 Jul;43(4):443-50.
48. **Bernstein DP**. "A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale". *Crit Care Med*. 1986 Oct; 14(10):904-9.
49. **Berthelsen S**, Pettinger WA. "A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors". *Life Sci*. 1977 Sep 1; 21(5):595-606.
50. **Berton C**, Cholley B. "Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis." *Crit Care*. 2002 Jun; 6 (3):216-21.
51. **Bettschart-Wolfensberger R**, Bowen MI, Freeman SL, Feller R, Bettschart RW, Nolan A, Clarke KW. "Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies." *Am J Vet Res*. 2001 Sep; 62 (9):1428-35.
52. **Bhana N**, Goa XL, McClellan JK. "Dexmedetomidine". *Drugs* 2000; 59: 263-268.
53. **Bhattacharyya A**, Das P. "Hypertension in elderly--an overview." *J Indian Med Assoc*. 1999 Mar; 97(3):96-101.
54. **Bickford RG**. "Automated electroencephalographic control of general anesthesia." *Electroencephalog and Clin Neurophysiol* 1950; 2:93-96.
55. **Bito H**, Ikeda K. "Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. Quantification of degradation products in the circuit." *Anesthesiology*. 1994 Aug; 81(2):340-5.
-

56. **Blandizzi C.** “Enteric alpha-2 adrenoceptors: pathophysiological implications in functional and inflammatory bowel disorders” *Neurochem Int.* 2007 Oct;51(5):282-8.
57. **Bleakman D,** Alt A, Nisenbaum ES. “Glutamate receptors and pain.” *Semin Cell Dev Biol.* 2006 Oct;17(5):592-604.
58. **Bliacheriene F,** Machado SB, Fonseca EB, Otsuke D, Auler JO Jr, Michard F. “Pulse pressure variation as a tool to detect hypovolaemia during pneumoperitoneum”. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Oct;51(9):1268-72.
59. **Bloom M,** Greenwald S, Day R. “Analgesics decrease arousal response to stimulation as measured by changes in bispectral index”. *Anesthesiology* 1996; 85(3): A 481.
60. **Bloor BC,** Abdul-Rasool I, Temp J, Jenkins S, Valcke C, Ward DS. “The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog.” *Acta Vet Scand Suppl.* 1989; 85:65-70.
61. **Blues CM, Pomfrett CJ.** “Respiratory sinus arrhythmia and clinical signs of anaesthesia in children.” *Br J Anaesth.* 1998 Sep;81(3):333-7.
62. **Bobbin RP,** May JG, Lemoine RL. “Effects of pentobarbital and ketamine on brain stem auditory potentials. Latency and amplitude intensity functions after intraperitoneal administration.” *Arch Otolaryngol.* 1979 Aug;105(8):467-70.
63. **Boldt J,** Menges T, Wollbrück M, Hammermann H, Hempelmann G. “Is continuous cardiac output measurement using thermodilution reliable in the critically ill patient?” *Crit Care Med.* 1994 Dec;22(12):1913-8.
64. **Bollen PJ, Saxtorph H.** “Cerebral state monitoring in Beagle dogs sedated with medetomidine.” *Vet Anaesth Analg.* 2006 Jul; 33(4):237-40.
65. **Bonicca JJ.** “Anatomic and physiologic basis of nociception and pain”. The management of the pain. 2<sup>a</sup> edition. Pennsylvania. Lea & Febiger 1990, 28-94.
66. **Booth NH.** Anestésicos por inhalación. En Booth Nh, Mc Donald LE. Farmacología y terapéutica veterinaria. 1<sup>a</sup> edición. Vol 1. Zaragoza, ed acribia, 1988; 201-30.

67. **Borrallo JM**, Martínez JL. “Catéteres de gasto cardiaco”. *Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias*. Pag199-207. De la Quintana Gordon. Elsevier, 2004.
68. **Bossert T**, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, Mohr FW. “Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery”. *J Card Surg*. 2006 May-Jun;21(3):292-5.
69. **Bouwman RA**, van't Hof FN, de Ruijter W, van Beek-Harmsen BJ, Musters RJ, de Lange JJ, Boer C. “The mechanism of sevoflurane-induced cardioprotection is independent of the applied ischaemic stimulus in rat trabeculae”. *Br J Anaesth*. 2006 Sep;97(3):307-14.
70. **Bowman M**. “Anesthesia: Review.” 2006. Ed Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 159-186.
71. **Boyle M**, Lawrence J, Belessis A, Murgo M, Shehabi Y. “Comparison of dynamic measurements of pulse contour with pulsed heat continuous cardiac output in postoperative cardiac surgical patients”. *Aust Crit Care*. 2007 Feb;20(1):27-32.
72. **Brander GC**, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. “Veterinary applied pharmacology & therapeutics. 5 edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
73. **Bremerich DH**, Dudziak R, Behne M. “Carbon dioxide absorption: toxicity from sevoflurane and desflurane”. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1999 Jul;12(4):455-9.
74. **Breukers RB**, Jansen JR. “Pulmonary artery thermodilution cardiac output vs. transpulmonary thermodilution cardiac output in two patients with intrathoracic pathology”. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 May;48(5):658-61.
75. **Brondsky JB**. “What intraoperative monitoring makes sense?” *Chest* 1999; 115 (5 Suppl) 101S-105S.
76. **Brown B Jr**. “Sevoflurane: introduction and overview”. *Anesth Analg*. 1995 Dec; 81(6 Suppl):S1-3.
77. **Brown BR Jr**, Frink EJ. “The safety of sevoflurane in humans.” *Anesthesiology*. 1993 Jul; 79(1):201-2.

**78. Bruhn J**, Bouillon TW, Hoeft A, Shafer SL. “Artifact robustness, inter- and intraindividual baseline stability, and rational EEG parameter selection.” *Anesthesiology*. 2002 Jan;96(1):54-9.

**79. Bruhn J**, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. “Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanil.” *Anesthesiology*. 2003 Mar;98(3):621-7.

**80. Bruhn J**, Bouillon TW, Shafer SL. “Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index.” *Br J Anaesth*. 2001b Sep;87(3):505-7.

**81. Bruhn J**, Lehmann LE, Röpcke H, Bouillon TW, Hoeft A. “Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane.” *Anesthesiology*. 2001a Jul;95(1):30-5.

**82. Bruhn J**, Röpcke H, Hoeft A. “Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia”. *Anesthesiology*. 2000a Mar;92(3):715-26.

**83. Bruhn J**, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. “Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect”. *Anesthesiology*. 2000b Oct;93(4):981-5.

**84. Burke D**, Bartley K, Woodforth IJ, Yakoubi A, Stephen JP. “The effects of a volatile anaesthetic on the excitability of human corticospinal axons”. *Brain*. 2000 May;123 ( Pt 5):992-1000.

**85. Burton S**, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. “Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs.” *Am J Vet Res*. 1998 Jun;59(6):756-61.

**86. Burton SA**, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. « Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs.” *Am J Vet Res*. 1997 Dec;58(12):1440-2.

- 87. Callado LF, Stamford JA.** “Alpha2 but not alpha2B/C-adrenoceptors modulate noradrenaline release in rat locus coeruleus: voltammetric data.” *Eur J Pharmacol* 1999, 366:35±39.
- 88. Callan CM.** “Is there equivalence between compound A and a synthetic olefin?” *Anesthesiology*. 1994 Jul; 81(1):272-3.
- 89. Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER.** “Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs”. *Am J Vet Res*. 2007b Dec;68(12):1308-18.
- 90. Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER, Beier SL, Aguiar AJ.** “Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs”. *Am J Vet Res*. 2007a Dec; 68(12):1300-7.
- 91. Campos JM.** Farmacocinética del sevoflurano. En V Jornadas de anestesiología y monitorización, 1996; 113.
- 92. Cariou A, Monchi M, Dhainaut JF.** « Continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation monitoring”. *J Crit Care*. 1998 Dec;13(4):198-213.
- 93. Carrasco-Jiménez MS, Martín Cancho MF, Lima JR, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J, Ezquerro LJ.** “Relationships between a proprietary index, bispectral index, and hemodynamic variables as a means for evaluating depth of anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane.” *Am J Vet Res*. 2004 Aug; 65(8):1128-35.
- 94. Chaaben K, Marret E, Lamonerie L, Lembert N, Bonnet F.** “Increase in bispectral index induced by antihyperalgesic dose of ketamine.” *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004 May;23(5):513-6.
- 95. Chatrian GE, Bergamini L, Dondey L et al.** “A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers”. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;37:538-548.
- 96. Chen HC, Sinclair MD, Dyson DH, McDonnell WN, Sears WC.** “Comparison of arterial pressure waveform analysis with the lithium dilution technique to monitor cardiac output in anesthetized dogs.” *Am J Vet Res*. 2005 Aug;66(8):1430-6.
- 97. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL.** “Validity and reliability of the Observer's Assessment of

Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam.” *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Aug;10(4):244-51.

98. **Chiu TH**, Chen MJ, Yang YR, Yang JJ, Tang FI. “Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro”. *Eur J Pharmacol* 1995; 285:261±268.

99. **Civantos B.**, Aleixandre de Artiñano MA. “Distribución y función de los receptores alfaadrenérgicos del músculo liso vascular. Hipertensión. Órgano oficial de la Sociedad Española de Hipertensión” - Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial, ISSN 0212-8241, Vol. 20, Nº. 6, 2003, pags. 259-272.

100. **Clarke KW**, Alibhai HI, Lee YH, Hammond RA. “Cardiopulmonary effects of desflurane in the dog during spontaneous and artificial ventilation”. *Res Vet Sci*. 1996 Jul; 61(1):82-6.

101. **Clarke KW, England GCW**. “Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole.” *J Small Anim Pract*, 1989; 30: 343-8.

102. **Clarke KW**. “Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents.” *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1999 May;29(3):793-810.

103. **Colahan PT**, Mayhew IG, Merrit AM, Moore J. Equine medicine and surgery. 4 edition. California: American Veterinary Publications, 1991.

104. **Colbert S**, O'Hanlon DM, Quill DS, Keane P. “Swan Ganz catheter--all in a knot.” *Eur J Anaesthesiol*. 1997 Sep;14(5):518-20.

105. **Colby ED**, McCarthy LE, Borison HL. “Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats.” *J Vet Pharmacol Therap* 1981;4:93-96.

106. **Cold GE.**, Bent L. Dahl. “Neuroanesthesia y cuidados neurointensivos.” Editorial Elsevier. 2003. pag 417-420.

107. **Connors AF Jr**, Speroff T, Dawson NV, *et al*. “The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients.” *JAMA*. 1996 Sep 18;276(11):889-97.

108. **Constant I**, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schraye S, Seeman R, Murat I. "Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables." *Br J Anaesth*. 2006 May;96(5):614-9.
109. **Constant I**, Seeman R, Murat I. "Sevoflurane and epileptiform EEG changes." *Paediatr Anaesth*. 2005 Apr;15(4):266-74.
110. **Conzen PF**, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. "Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats." *Anesth Analg*. 1992 Jan; 74(1):79-88.
111. **Cooley JW, Tukey JW**. "An algorithm for machine calculation of complex Fourier series." *Math Computation* 1965; 19:297-301.
112. **Cooper ES, Muir WW**. "Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs." *Crit Care Med*. 2007 Jul;35(7):1724-9.
113. **Cormack JR**, Orme RM, Costello TG. "The role of alpha2-agonists in neurosurgery." *J Clin Neurosci*. 2005 May;12(4):375-8.
114. **Cortínez LI**, Delfino AE, Fuentes R, Muñoz HR. "Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index." *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):605-10.
115. **Costa MG**, Della Rocca G, Chiarandini P, Mattelig S, Pompei L, Barriga MS, Reynolds T, Cecconi M, Pietropaoli P. "Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique." *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):257-63.
116. **Coste C**, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. "Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value." *Anesth Analg*. 2000 Jul;91(1):130-5.
117. **Cottis R**, Magee N, Higgins DJ. "Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care." *Intensive Crit Care Nurs*. 2003 Oct;19(5):301-7.



**118. Crawford MW**, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. “Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation.” *Anesth Analg.* 1992 Dec; 75(6):1000-6.

**119. Cruz ML**, Luna SP, de Castro GB, Massone F, Rosa AL. “A preliminary trial comparison of several anesthetic techniques in cats.” *Can Vet J.* 2000 Jun;41(6):481-5.

**120. Cullen LK, Reynoldson JA.** “Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia.” *Vet Rec.* 1993 Apr 10;132(15):378-83.

**121. Cullen LK.** “Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose.” *Br Vet J.* 1996 Sep;152 (5):519-35.

**122. Culp LB**, Skarda RT, Muir WW 3rd. “Comparisons of the effects of acupuncture, electroacupuncture, and transcutaneous cranial electrical stimulation on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.” *Am J Vet Res.* 2005 Aug;66(8):1364-70.

**123. Cunningham DD**, Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW. “Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems.” *Br J Anaesth.* 1996 Oct;77 (4):537-43.

**124. Dale O, Brown BR Jr.** “Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics.” *Clin Pharmacokinet.* 1987 Mar;12(3):145-67.

**125. David JS**, Tavernier B, Amour J, Vivien B, Coriat P, Riou B. « Myocardial effects of halothane and sevoflurane in diabetic rats.” *Anesthesiology.* 2004 May;100(5):1179-87.

**126. Davidson AJ**, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C. “Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages.” *Br J Anaesth.* 2005 Nov;95(5):674-9.

**127. Davies CL**, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG. “The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man.” *J Trauma.* 1984 Feb;24(2):99-105.

**128. Davies LA**, Hamilton DL, Hopkins PM, Boyett MR, Harrison SM. “Concentration-dependent inotropic effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on rat ventricular myocytes.” *Br J Anaesth.* 1999 May;82(5):723-30.

129. **Day TK, Muir WW 3rd.** “Alpha 2-adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block.” *Am J Vet Res.* 1993 Jan; 54(1):136-41.
130. **De Morais HS, Muir WW 3rd.** “The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs.” *Vet Surg.* 1995 Jul-Aug; 24(4):356-64.
131. **De Paepe P, Belpaire FM, Van Hoey G, Boon PA, Buylaert WA.** “The influence of endotoxemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of propofol in the rat.” *J Pharm Sci.* 2003 Jan;92(1):104-14
132. **Degoute CS, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Banssillon V.** « EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: comparison between children and adults.” *Br J Anaesth.* 2001 Feb;86(2):209-12.
133. **Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA.** “Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review.” *CNS Drug Rev.* 2001 Spring;7(1):48-120.
134. **Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Vilardi V, Pietropaoli P.** “Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation.” *Can J Anaesth.* 2003 Aug-Sep;50(7):707-11.
135. **Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P.** “Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique.” *Br J Anaesth.* 2002 Mar;88(3):350-6.
136. **Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE.** “Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children.” *Anesth Analg.* 2000 Apr;90(4):872-7.
137. **Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C.** “Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients.” *Br J Anaesth.* 2000 Jan;84(1):33-7.
138. **Deutsch E, Tobias JD.** “Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidine administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane.” *Paediatr Anaesth.* 2007 May;17(5):438-44.

- 139. Dierckens E**, Fleyfel M, Robin E, Legrand A, Borel M, Gambier L, Vallet B, Lebuffe G. "Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia?" *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007 Feb;26(2):113-8. Abstract.
- 140. Ditmyer CE**, Shively M, Burns DB, Reichman RT. "Comparison of continuous with intermittent bolus thermodilution cardiac output measurements." *Am J Crit Care.* 1995 Nov;4(6):460-5.
- 141. Docherty JR.** "Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors." *Eur J Pharmacol.* 1998 Nov 13;361(1):1-15.
- 142. Doi M**, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. "Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency." *Br J Anaesth.* 1999 Feb;82(2):203-7.
- 143. Doi M**, Yunoki H, Ikeda K. "The minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats." *J Anesth.* 1988 Mar 1; 2(1):113-4.
- 144. Dollar ML**, Yelderman ML, Quinn MD, McKown RC, Eberhart RC, Rosenfeld CR. "Evaluation of a continuous thermodilution cardiac output catheter". *ASAIO J.* 1992 Jul-Sep; 38(3):M351-6.
- 145. Doze V**, Chen BX, Li Z, Maze M. "Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine". *Acta Vet Scand Suppl.* 1989; 85:61-4.
- 146. Drummond JC**, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. "A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia." *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991 Nov; 35(8):693-9.
- 147. Drummond JC.** "Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall." *Anesthesiology.* 2000 Sep;93(3):876-82.
- 148. Duling LC**, Cherng TW, Griego JR, Perrine MF, Kanagy NL. "Loss of alpha2B-adrenoceptors increases magnitude of hypertension following nitric oxide synthase inhibition." *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Nov;291(5):H2403-8.

149. **Dwyer RC**, Rampil IJ, Eger EI 2nd, Bennett HL. "The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia." *Anesthesiology*. 1994 Aug;81(2):403-9.
150. **Dyck JB**, Maze M, Haack C *et al.* "The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers." *Anesthesiology* 1993; 78: 813–820.
151. **Ebert TJ**, Harkin CP, Muzi M. "Cardiovascular responses to sevoflurane: a review." *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6 Suppl):S11-22.
152. **Ebert TJ**, Robinson BJ, Uhrich TD, Mackenthun A, Pichotta PJ. "Recovery from sevoflurane anesthesia: a comparison to isoflurane and propofol anesthesia." *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1524-31.
153. **Edwards JJ**, Soto RG, Bedford RF. "Bispectral Index values are higher during halothane vs. sevoflurane anesthesia in children, but not in infants." *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Sep;49(8):1084-7.
154. **Eger EI 2nd**, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. "Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers". *Anesth Analg*. 1997 Nov; 85(5):1154-63.
155. **Eger EI II**. "Monitoring the depth of anesthesia". p 1 In Saidman LJ, Smith NT (eds). *Monitoring in anesthesia 2<sup>nd</sup> Ed.* John Wiley & Sons, New York, 1983.
156. **Eger EI**, Saidman LJ, Brandstater B (1965). "Minimum alveolar anaesthetic concentration: a standard of anaesthetic potency." *Anesthesiology*; 26:756-763.
157. **Elbert T**, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. "Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies." *Physiol Rev*. 1994 Jan; 74(1):1-47.
158. **Elkayam U**, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL. "Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient." *Chest*. 1983 Oct;84(4):418-22.
159. **Ellerkmann RK**, Soehle M, Alves TM, Liermann VM, Wenningmann I, Roepcke H, Kreuer S, Hoeft A, Bruhn J. "Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol." *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1456-62.

- 160. England GC**, Clarke KW, Goossens L. "A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse." *J Vet Pharmacol Ther.* 1992 Jun; 15(2):194-201.
- 161. England GC, Clarke KW.** "The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs". *Acta Vet Scand Suppl.* 1989; 85:179-86.
- 162. England GCW**, Andrews F, Hammond RA. "Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog." *J Small Anim Pract* 1996b; 37:79-83.
- 163. England GCW**, Flack TE, Hollingworth E, Hammond R. "Sedative effects of romifidine in the dog." *J Small Anim Pract.* 1996a Jan; 37(1):19-25.
- 164. England GCW, Hammond R.** "Dose-sparing effects of romifidina premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog." *J Small Anim Pract* 1997;38:141-146.
- 165. England GCW, Watts N.** "Effect of romifidine and romifidine-butorphanol for sedation in dogs." *J Small Anim Pract.* 1997 Dec;38(12):561-4.
- 166. Erhardt w., Henke J, Haberstroch J.** "Anestesia y analgesia de los pequeños animales domésticos." Volumen I. Fármacos, equipo y metodología. 2006. ESMONpharma. Barcelona, España.
- 167. Espersen K**, Jensen EW, Rosenborg D, Thomsen JK, Eliassen K, Olsen NV, Kanstrup IL. "Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method." *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995 Feb;39(2):245-51.
- 168. Ewing KK**, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. "Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs." *Am J Vet Res.* 1993 Feb; 54(2):294-9.
- 169. Faber ES**, Chambers JP, Evans RH. "Depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by four alpha2 adrenoceptor agonists on the in vitro rat spinal cord preparation." *Br J Pharmacol.* 1998 Jun;124(3):507-12.
- 170. Fang HK**, Kraemer RL, Rypins EB, Law WR. "Iced temperature injectate for thermodilution cardiac output determination causes minimal effects on cardiodynamics". *Crit Care Med.* 1996 Mar;24(3):495-500.

171. **Fegler G.** “Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method.” *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1954; 39(3):153-64.
172. **Feld J, Hoffman WE.** “Response entropy is more reactive than bispectral index during laparoscopic gastric banding.” *J Clin Monit Comput.* 2006 Aug;20(4):229-34.
173. **Fernández Daza PL,** Rodríguez P MV, González Velásquez MA, *et al.* “Monitorización del consumo de oxígeno durante la anestesia total intravenosa.” *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2000; 45 (3): 122-127.
174. **Fick A-** “Über die messung des blutquantums in den Herzventrikeln.” *Verh Phys Med Ges Wurzburg* 2:16, 1870. Abstract.
175. **Flacke WE,** Flacke JW, Bloor BC, McIntee DF, Sagan M. “Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog.” *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Feb; 7(1):41-9.
176. **Flaishon R,** Windsor A, Sigl J, Sebel PS. “Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique.” *Anesthesiology.* 1997;86:613-9.
177. **Frendin JH,** Boström IM, Kampa N, Eksell P, Häggström JU, Nyman GC. “Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs.” *Am J Vet Res.* 2006 Dec;67(12):1967-73.
178. **Frink EJ Jr, Brown BR.** “Sevoflurane.” *Bailliere’s Clin Anaesthesiol* 1993; 7:899–913.
179. **Frink EJ Jr,** Isner RJ, Malan TP Jr, Morgan SE, Brown EA, Brown BR Jr. “Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia.” *J Clin Anesth.* 1994b May-Jun;6(3):239-42.
180. **Frink EJ Jr,** Malan TP Jr, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR Jr. “Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers.” *Anesthesiology.* 1994a May; 80(5):1019-25.
181. **Frink EJ Jr,** Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR Jr. “Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO<sub>2</sub> absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients.” *Anesthesiology.* 1992b Dec; 77(6):1064-9.

**182. Frink EJ Jr**, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR Jr. "The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs." *Anesthesiology*. 1992a Jan; 76(1):85-90.

**183. Frink EJ Jr**. "The hepatic effects of sevoflurane." *Anesth Analg*. 1995 Dec; 81(6 Suppl):S46-50.

**184. Fusellier M**, Desfontis JC, Madec S, Gautier F, Debailleul M, Gogny M. « Influence of three anesthetic protocols on glomerular filtration rate in dogs". *Am J Vet Res*. 2007 Aug;68(8):807-11.

**185. Gai CL**, Chen WM, Zheng XC, Ran DC, Ai CL, Sun ZQ. "Effects of carotid arterial and intravenous propofol administration for electrocerebral silence on circulation and respiration in dogs." *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006 Dec;26(12):1799-802. Abstract.

**186. Gajraj RJ**, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. "Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness." *Br J Anaesth*. 1998 Jan;80(1):46-52.

**187. Ganidagli S**, Cengiz M, Yanik M, Becerik C, Unal B. "The effect of music on preoperative sedation and the bispectral index." *Anesth Analg*. 2005 Jul;101(1):103-6.

**188. Ganz W**, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man." *Am J Cardiol*. 1971 Apr;27(4):392-6.

**189. Garcia-Pereira FL**, Greene SA, Keegan RD, McEwen MM, Tibary A. "Effects of intravenous butorphanol on cardiopulmonary function in isoflurane-anesthetized alpacas." *Vet Anaesth Analg*. 2007 Jul;34(4):269-74.

**190. García-Pereira FL**, Greene SA, Keegan RD, McEwen MM, Tibary A. "Effects of intravenous butorphanol on cardiopulmonary function in isoflurane-anesthetized alpacas." *Vet Anaesth Analg*. 2007 Jul; 34(4):269-74.

191. **Gasthuys F**, Parmentier D, van Ommeslaeghe K, de Moor A. "Comparative trial of xylazine and medetomidine as preanaesthetics prior to Na pentobarbital anaesthesia in dogs." *Zentralbl Veterinarmed A*. 1990 Dec; 37(10):737-46.
192. **Genzow M**, Justus C, Quirke JF. "Clinical effects of romifidine in dogs at single intravenous dosages of 40 mcg/kg and 80 mcg /kg compared to 1 mg/kg xylazine." Wheeler Sj. BSAVA Congress, Birmingham, 1994: 168.
193. **Ghoneim MM**. "Nitrous oxide effects on EEG and awareness." *Bailliere's Best Practice in Clinical Anaesthesiology* 2001; 15: 407.
194. **Gibbs FA**, Gibbs EL, Lennox WG. "Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity." *Arch Intern Med*. 1937;60:154-166.
195. **Gill M**, Green SM, Krauss B. "A study of the Bispectral Index Monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department." *Ann Emerg Med*. 2003 Feb;41(2):234-41.
196. **Gillman PH**. "Continuous measurement of cardiac output: a milestone in hemodynamic monitoring." *Focus Crit Care*. 1992 Apr; 19(2):155-8.
197. **Glass PS**, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. "Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers". *Anesthesiology*. 1997 Apr;86(4):836-47.
198. **Gödje O**, Friedl R, Hannekum A. "Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients." *Med Sci Monit*. 2001 Nov-Dec;7(6):1344-50.
199. **Gödje O**, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ. "Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability." *Crit Care Med*. 2002 Jan; 30(1):52-8.
200. **Gómez-Villamandos RJ**, Domínguez JM, Redondo JI, Martín EM, Granados MM, Ruiz I, Santisteban JM. "Comparison of romifidine and medetomidine pre-medication in propofol-isoflurane anaesthetised dogs." *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2006 Nov;53(9):471-5.
201. **Gómez-Villamandos RJ**, Palacios C, Benítez A, Granados MM, Domínguez JM, Estepa JC, Ruiz I, Aguilera E, Santisteban JM. "Effect of



medetomidine infusion on the anaesthetic requirements of desflurane in dogs.” *Res Vet Sci.* 2008 Feb; 84(1):68-73.

**202. Gómez-Villamandos RJ**, Redondo JI, Martín EM, Domínguez JM, Granados MM, Estepa JC, Ruiz I, Aguilera E, Santisteban JM. “Romifidine or medetomidine premedication before propofol-sevoflurane anaesthesia in dogs”. *J Vet Pharmacol Ther.* 2005 Oct; 28(5):489-93.

**203. Gómez-Villamandos RJ**, Redondo JI, Martín EM, Domínguez JM, Granados MM, Ruiz I, Santisteban JM. “Cardiorespiratory effects of desflurane in dogs given romifidine or medetomidine before induction of anesthesia with propofol.” *Can J Vet Res.* 2006 Oct;70(4):308-12.

**204. Gómez-Villamandos RJ**, Redondo JI, Santisteban JM, Martín EM, Domínguez JM, Ruiz I, Avila I. Sevoflurano: estudio comparativo con desflurano, isoflurano y halotano en el perro. *Med Vet*, 1999; 16(10): 509-515.

**205. Gómez-Villamandos RJ**, Rodríguez EM, Redondo JI. Romifidine-ketamine in dogs. A clinical trial. Proceedings 6<sup>th</sup> International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Greece. 1997: 154.

**206. Gómez-Villamandos RJ**, Santisteban J, Ruiz I, Avila I. Romifidine/ketamine anesthesia in horses. *Equine Pract*, 1995; 17 (6): 21-3.

**207. Gómez-Villamandos RJ**, Santisteban JM, Céspedes M, Romero C, Ruiz I, Ávila I. Romifidine/ketamine anaesthesia in cats: clinical evaluation. The Notario Veterinary Collage. Proceedings of the 5th Internacional Congreso of Veterinary Anesthesia. Guelph, 1994: 203.

**208. Gómez-Villamandos RJ**, Santisteban JM, Redondo JI, Domínguez JM, Ruiz I, Avila I. Sevoflurano y desflurano: dos nuevos anestésicos inhalatorios. *Med Vet*, 1998.

**209. Gonsowski CT**, Laster MJ, Eger EI 2nd, Ferrell LD, Kerschmann RL. “Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration”. *Anesthesiology.* 1994 Mar; 80(3):566-73.

**210. González F.** Fundamentos de la anestesia con sevoflurano. En. VI Jornadas de anestesiología y monitorización, 1997: 13: 185-96.

**211. Gorga MP,** Worthington DW, Reiland JK, *et al.* “Some comparisons between auditory brain stem response thresholds, latencies, and pure-tone audiogram.” *Ear Hear* 1985;6:105–112.

**212. Goto T,** Nakata Y, Saito H *et al.* “Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia”. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 85: 359–363.

**213. Graham MD,** Bru-Mercier G, Hopkins PM, Harrison SM. “Transient and sustained changes in myofilament sensitivity to Ca<sup>2+</sup> contribute to the inotropic effects of sevoflurane in rat ventricle.” *Br J Anaesth.* 2005 Mar;94(3):279-86.

**214. Granholm M,** McKusick BC, Westerholm FC, Aspegrén JC. “Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole.” *Vet Rec.* 2007 Jun 30; 160(26):891-7.

**215. Green WB Jr.** “The ventilatory effects of sevoflurane.” *Anesth Analg.* 1995 Dec; 81(6 Suppl):S23-6.

**216. Greene SA,** Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. « Effect of isoflurane, atracurium, fentanyl, and noxious stimulation on bispectral index in pigs.” *Comp Med.* 2004 Aug; 54(4):397-403.

**217. Greene SA,** Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. « Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes.” *Comp Med.* 2002 Oct;52(5):424-8.

**218. Greene SA,** Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA. « Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane.” *Am J Vet Res.* 2003 Mar;64(3):316-20.

**219. Greene SA.** “Pros and cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice.” *Clin Tech Small Anim Pract.* 1999 Feb;14(1):10-4.

**220. Gregory TK,** Pettus DC. “An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity.” *J Clin Monit.* 1986 Jul;2(3):190-7.

**221. Grignola JC**, Bia D, Ginés F, Armentano RL. “Hipertensión pulmonar aguda: función protectora de la activación del músculo liso vascular.” *Revista Española de Cardiología* 2003; 56: 1077 -1084.

**222. Grimm JB**, Grimm KA, Kneller SK, Tranquilli WJ, Crochik SS, Bischoff MG, Podolski JL. “The effect of a combination of medetomidine-butorphanol and medetomidine, butorphanol, atropine on glomerular filtration rate in dogs.” *Vet Radiol Ultrasound*. 2001 Sep-Oct;42(5):458-62.

**223. Grimm KA**, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, Greene SA, Martin-Jimenez T. «Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine.” *Am J Vet Res*. 2005 Jul;66(7):1222-6.

**224. Grimm KA**, Tranquilli WJ, Thurmon JC, Benson GJ. “Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs.” *Am J Vet Res*. 2000 Jan; 61(1):42-7.

**225. Groeneveld AB**, Verheij J. “Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS”. *Intensive Care Med*. 2006 Sep;32(9):1315-21.

**226. Grondahl-Nielsen C**, Sawyer DC, Briggs SL, Striler EL “Antinociceptive properties of  $\alpha$ -agonist; xylazine, medetomidina and romifidina in rats and dogs, detomidine just in rats.” Asitotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings 6<sup>o</sup> International Congress of Veterinary Anaesthesiology. Thessaloniki: Faculty of Veterinaru Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997:111.

**227. Guignard B**, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. “The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.” *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):161-7.

**228. Gust R**, Gottschalk A, Bauer H, Böttiger BW, Böhrer H, Martin E. “Cardiac output measurement by transpulmonary versus conventional thermodilution technique in intensive care patients after coronary artery bypass grafting.” *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998 Oct;12(5):519-22.

- 229. Guyton & Hall.** “Tratado de fisiología médica. Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis.” 11ª edición. Ed Elsevier. Saunders, 2007.
- 230. Guyton AC.** A continuous cardiac output recorder employing the Fick principle. *Circ Res.* 1959 Jul;7(4):661-5.
- 231. Gwak MS,** Kim JA, Kim GS, Choi SJ, Ahn H, Lee JJ, Lee S, Kim M. “Incidence of severe ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in liver allograft recipients.” *Liver Transpl.* 2007 Oct;13(10):1451-4.
- 232. Haapalinna A,** Viitamaa T, MacDonald E *et al.* “Evaluation of the effects of a specific alpha 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine.” *Naunyn Schmiedeberg’s Arch Pharmacol* 1997;356:570–582.
- 233. Haga HA, Dolvik NI.** “Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses.” *Am J Vet Res.* 2002 Mar; 63(3):438-42.
- 234. Hall LW,** Lagerweij E, Nolan AM, Sear JW. “Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs.” *Am J Vet Res.* 1994 Jan;55(1):116-20.
- 235. Haller M,** Zöllner C, Briegel J, Forst H. “Evaluation of a new continuous thermodilution cardiac output monitor in critically ill patients: a prospective criterion standard study.” *Crit Care Med.* 1995 May; 23(5):860-6.
- 236. Halvorsen PS,** Espinoza A, Lundblad R, Cvancarova M, Hol PK, Fosse E, Tønnessen TI. “Agreement between PiCCO pulse-contour analysis, pulmonary artery thermodilution and transthoracic thermodilution during off-pump coronary artery bypass surgery.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Oct;50(9):1050-7.
- 237. Hamilton TT,** Huber LM, Jessen ME. “PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery.” *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):S1408-12.
- 238. Hamilton WF,** Moore Jw, Kinsman Jm. “Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method, and changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.” *Am J Physiol* 99, 534, 1932.

**239. Hammond RA, England GCW.** “The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog” *J Vet Anaesth*, 1994; 21: 24-8.

**240. Hang LH, Shao DH, Yang YH, Dai TJ, Zeng YM.** “Spinal alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors may mediate the analgesic effects of emulsified halogenated anaesthetics.” *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Nov; 34(11):1121-5.

**241. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY.** Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy.” *Anaesthesia*. 2000 Mar;55(3):255-9.

**242. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V.** « Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia”. *Br J Anaesth*. 2005 Mar; 94(3):336-40.

**243. Hans P, Giwer J, Brichant JF, Dewandre PY, Bonhomme V.** « Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia.” *Br J Anaesth*. 2006 Dec;97(6):842-7.

**244. Hara T, Tomiyasu S, Sungsam C, Fukusaki M, Sumikawa K.** “Sevoflurane protects stunned myocardium through activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels.” *Anesth Analg*. 2001 May;92(5):1139-45.

**245. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Warltier DC.** “Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane.” *Anaesthesiology*. 1994 Jul;81(1):156-67.

**246. Harmel MH, Klein FF, Davis DA.** « The EEMG--a practical index of cortical activity and muscular relaxation.” *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1978;70:97-102.

**247. Haryadi DG, Orr JA, Kuck K, McJames S, Westenskow DR.** “Partial CO<sub>2</sub> rebreathing indirect Fick technique for non-invasive measurement of cardiac output.” *J Clin Monit Comput*. 2000;16(5-6):361-74.

**248. Hashimoto Y, Hirota K, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A.** “In vivo direct measurement of the bronchodilating effect of sevoflurane using a superfine fiberoptic

---

bronchoscope: comparison with enflurane and halothane.” *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Feb; 10(2):213-6.

**249. Haskins SC, Klide AM.** “Precautions when using ketamine for induction of anesthesia.” *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992 Mar; 22(2):268-9.

**250. Haskins S, Pascoe PJ, Ilkiw JE, Fudge J, Hopper K, Aldrich J.** “Reference cardiopulmonary values in normal dogs.” *Comp Med.* 2005 Apr; 55(2):156-61.

**251. Hayashi Y, Maze M.** “Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia.” *Br J Anaesth.* 1993 Jul; 71(1):108-18.

**252. Heerdt PM, Blessios GA, Beach ML, Hogue CW.** “Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation.” *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Apr;15(2):183-7.

**253. Heier T, Steen PA.** “Awareness in anaesthesia: Incidence, consequences and prevention.” *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(9):1073– 86.

**254. Hernández Rodríguez M.** “Pediatria.” Ediciones Díaz de Santos, 1995, Barcelona, España.

**255. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, Martinez-Casanova E, Criado A.** “Comparing Entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients.” *J Clin Monit Comput.* 2007 Oct;21(5):295-302.

**256. Hernández Palazón J.** “Entropía del electroencefalograma y monitorización de la hipnosis”. *Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias.* Pag 381-389. De la Quintana Gordon. Elsevier, 2004.

**257. Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC.** “Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency.” *Anesthesiology.* 1996 Aug; 85(2):403-13.

**258. Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S.** “Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane.” *Res Vet Sci.* 1997b Nov-Dec; 63(3):205-10.

- 259. Hikasa Y**, Okuyama K, Kakuta T, Takase K, Ogasawara S. “Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of sevoflurane in goats: comparison with isoflurane and halothane”. *Can J Vet Res.* 1998 Oct; 62(4):299-306.
- 260. Hikasa Y**, Takase K, Kondou K, Ogasawara S. “Sevoflurane anesthesia following administration of atropine-guaifenesin-thiopental in spontaneous-breathing adult cattle.” *J Vet Med Sci.* 1994 Jun;56(3):613-6.
- 261. Hikasa Y**, Yoshikai T, Takase K, Ogasawara S. “Comparisons of prolonged sevoflurane, isoflurane, and halothane anaesthesia combined with nitrous oxide in spontaneously breathing cats.” *Zentralbl Veterinarmed A.* 1997a Sep; 44(7):427-42.
- 262. Hillis LD**, Firth BG, Winniford MD. “Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output.” *Am J Cardiol.* 1985 Nov 1;56(12):764-8.
- 263. Hofer CK**, Müller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. “Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting.” *Chest.* 2005 Aug;128(2):848-54.
- 264. Holaday DA, Smith FR.** “Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers.” *Anesthesiology* 1981;54:100–106.
- 265. Holcomb, A.C.** Lahti and D.R. Medoff *et al.*, “Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically”, *Neuropsychopharmacology* 25 (2001), pp. 165–172.
- 266. Hollingworth E, England GCW.** “The sedative effects of romifidine compared with medetomidine in the dog. A report derived from: (Hollingworth E.). The sedative effects of romifidine in the dog. B Vet. Med. Dissertation. Royal Veterinary College. University of London. 1992.
- 267. Hollingworth E.** The sedative effects of romifidine in the dog. London, 1992.
- 268. Holm C**, Melcer B, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. “Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients.” *Burns.* 2001 Mar;27(2):161-6.
- 269. Horiuchi T**, Kawaguchi M, Kurita N, Inoue S, Furuya H. “The validity of bispectral index values from a dislocated sensor: a comparison with values from a

sensor located in the commercially recommended position.” *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):857-9.

**270. Hoymork SC**, Hval K, Jensen EW, Raeder J. “Can the cerebral state monitor replace the bispectral index in monitoring hypnotic effect during propofol/remifentanil anaesthesia?” *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Feb;51(2):210-6.

**271. Hug CC Jr**. “Monitoring”. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1986:411-63.

**272. Huntsman LL**, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. “Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man.” *Clinical validation. Circulation*. 1983 Mar;67(3):593-602.

**273. Hüttemann E**. “Transoesophageal echocardiography in critical care” *Minerva Anesthesiol*. 2006 Nov;72(11):891-913.

**274. Ibacache ME**, Munoz HR, Brandes V *et al*. “Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children.” *Anesth Analg* 2004; 98: 60–63.

**275. Ide T**, Kochi T, Iijima K, Mizuguchi T. “Distribution of diaphragm blood flow during sevoflurane anaesthesia in dogs.” *Can J Anaesth*. 1996 Jan; 43(1):44-9.

**276. Imamura S, Ikeda K**. “Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of sevoflurane with isoflurane and halothane.” *J Anesth*. 1987 Mar 1; 1(1):62-8.

**277. Inouye T**, Shinosaki K, Sakamoto H, Toi S, Ukai S, Iyama A, Katsuda Y, Hirano M. “Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Sep;79(3):204-10.

**278. Intorre L**, Blandizzi C, Natale G, Intorre D, Mengozzi G, Soldani G. “Regulation of gastrin release in the dog by alpha 2-adrenoceptors.” *J Auton Pharmacol*. 1994 Oct;14(5):345-52.

**279. Irlbeck M**, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K. “Continuous measurement of cardiac output with pulse contour analysis.” *Anaesthesist*. 1995 Jul;44(7):493-500. Abstract.



**280. Ironfield CM, Davidson AJ.** “AEP-monitor/2 derived, composite auditory evoked potential index (AAI-1.6) and bispectral index as predictors of sevoflurane concentration in children.” *Paediatr Anaesth.* 2007 May;17(5):452-9.

**281. Ishizaki K,** Sasaki M, Karasawa S, Obata H, Nara T, Goto F. “Intrathecal co-administration of NMDA antagonist and NK-1 antagonist reduces MAC of isoflurane in rats.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999 Aug; 43(7):753-9.

**282. Itamoto K,** Taura Y, Wada N, Taga A, Takuma T, Matsumura H, Miyara T. “Effect of medetomidine on electroencephalography and use of a quantitative electroencephalograph for evaluating sedation levels in dogs.” *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001 Nov;48(9):525-35.

**283. Itamoto K,** Taura Y, Wada N, Takuma T, Une S, Nakaichi M, Hikasa Y. “Quantitative electroencephalography of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-butorphanol in dogs”. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002 May;49(4):169-72.

**284. Izumi H,** Ito Y. “Correlation between degree of inhibition of parasympathetic reflex vasodilation and MAC value for various inhalation anesthetics.” *Gen Pharmacol.* 1999 Jun;32(6):689-93.

**285. Jääskeläinen SK,** Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. “Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia.” *Neurology.* 2003 Oct 28;61(8):1073-8.

**286. Jäättelä A,** Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja J, Lahdensuu M, Lepistö P, Rokkanen P, Tervo T. “Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries.” *Br J Surg.* 1975 Mar;62(3):177-81.

**287. Jacquet L,** Hanique G, Glorieux D, Matte P, Goenen M. « Analysis of the accuracy of continuous thermodilution cardiac output measurement. Comparison with intermittent thermodilution and Fick cardiac output measurement.” *Intensive Care Med.* 1996 Oct;22(10):1125-9.

**288. Jaffe MB.** “Partial CO<sub>2</sub> rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system.” *J Clin Monit Comput.* 1999 Aug;15(6):387-401.

- 289. Janda M**, Scheeren TW, Bajorat J, Westphal B, Vagts DA, Pohl B, Popescu C, Hofmockel R. “The impact of intra-aortic balloon pumping on cardiac output determination by pulmonary arterial and transpulmonary thermodilution in pigs.” *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Jun;20(3):320-4.
- 290. Jansen JR**, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A. “An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation.” *Intensive Care Med*. 1990;16(7):422-5.
- 291. Jansen JR**, Versprille A. “Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation.” *Intensive Care Med*. 1986;12(2):71-9.
- 292. Jedruch J**, Gajewski Z, Ratajska-Michalczak K. “Uterine motor responses to an alpha 2-adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in the bitches during the end of gestation and the post-partum period.” *Acta Vet Scand Suppl*. 1989; 85:129-34.
- 293. Jensen WC**. “Monitoring depth of anaesthesia by evoked auditory potentials.” Ph Thesis. University of Southern Denmark 1998.
- 294. Jessop J, Jones JG**. “Evaluation of the actions of general anaesthetics in the human brain.” *Gen Pharmacol*. 1992 Nov;23(6):927-35.
- 295. Jiaxiang N**, Fujii K, Sato N, Yuge O. “Inhibitory effect of gomisi on reductive metabolism of halothane.” *J Appl Toxicol*. 1993 Nov-Dec; 13(6):385-8.
- 296. Johansen J.W., Sebel P.S.** “Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring,” *Anesthesiology* 93, 2000, pp. 1336–1344.
- 297. Johansen JW**. “Update on bispectral index monitoring.” *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):81-99.
- 298. Johnson RA**, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB. “Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs.” *Am J Vet Res*. 1998 Apr;59(4):478-81.
- 299. Johnson RW, Shore JE**. “Which is the better entropy expression for speech processing –S log S or log S?” *IEEE Trans Acoust* 1984; ASSP-32 129-37.

**300. Jonas MM, Hett DA.** “Monitorización mínimamente invasiva del gasto cardiaco.” Pag. 208-216. De la Quintana Gordon. Elsevier, 2004.

**301. Jonas MM, Untan RA, O'Brien TK et al.** “The pharmacokinetics of intravenous lithium chloride in patients and normal volunteers.” *J Trace Elements Microprobe Techniques* 2001; 19: 313-320.

**302. Jones D, Story D, Peyton P, Bellomo R.** “Perioperative pulse contour cardiac output analysis in a patient with severe cardiac dysfunction”. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Feb;34(1):97-101.

**303. Jones RM, Nay PG.** Desflurane. *Anesthetic Pharmacology Review*, 1994; 2: 51.

**304. Jones RM.** “Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade?” *Br J Anaesth*. 1990 Oct; 65(4):527-36.

**305. Jover JL, Soro M, Belda FJ, Aguilar G, Caro P, Ferrandis R.** “Measurement of cardiac output after cardiac surgery: validation of a partial carbon dioxide rebreathing (NICO) system in comparison with continuous thermodilution with a pulmonary artery catheter.” *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005 May;52(5):256-62.

**306. Kadota LT.** “Theory and application of thermodilution cardiac output measurement: a review”. *Heart Lung*. 1985 Nov;14(6):605-16.

**307. Kallmeyer IJ, Collard CD, Fox JA, Body SC, Shernan SK.** “The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: a case series of 7200 cardiac surgical patients.” *Anesth Analg*. 2001 May;92(5):1126-30.

**308. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A.** “Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability”. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):34-40.

**309. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K.** “Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane.” *Anesthesiology*. 1998 Mar;88(3):642-50.

**310. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E.** “Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water.” *Crit Care Med*. 2004 Jul;32(7):1550-4.

**311. Kay B.** “The anesthesia and brain monitor (ABM). Concept and performance.” *Acta Anaesthesiol Belg.* 1984;35 Suppl:167-74.

**312. Kazama T, Ikeda K.** “Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog.” *Anesthesiology.* 1988b Mar; 68(3):435-7.

**313. Kazama T, Ikeda K.** “The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane.” *J Anesth.* 1988a Mar 1; 2(1):63-8.

**314. Kearse LA Jr, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A.** “Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia.” *Anesthesiology.* 1994 Dec;81(6):1365-70.

**315. Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W.** “Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis.” *Anesthesiology.* 1998 Jan;88(1):25-34.

**316. Keegan RD, Greene SA, Bagley RS, Moore MP, Weil AB, Short CE.** “Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs.” *Am J Vet Res.* 1995 Feb; 56(2):193-8.

**317. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM, Wooding WL, Cusick PK, Krasula RW.** “Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats.” *Anesthesiology.* 1995 Dec; 83(6):1220-32.

**318. Kelley, S.** “A clinician’s guide to the bispectral index.” Aspect Medical Systems, USA, 2003.

**319. Kendig JJ, Savola MK, Woodley SJ, Maze M.** “Alpha 2-adrenoceptors inhibit a nociceptive response in neonatal rat spinal cord.” *Eur J Pharmacol.* 1991 Jan 10; 192(2):293-300.

**320. Kenna JG, Jones RM.** “The organ toxicity of inhaled anesthetics.” *Anesth Analg.* 1995 Dec; 81(6 Suppl):S51-66.

**321. Kern C, Frei FJ.** “Hemodynamic responses to sevoflurane during inhalational induction in children.” *Anesthesiology* 1994; 81(3A):A1316.

**322. Khan Z**, Ferguson C, Jones R. “ $\alpha$ -2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role.” *Anaesthesia* 1999; 54: 146–165.

**323. Khan ZP**, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. “Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions.” *Br J Anaesth.* 1999 Sep;83(3):372-80.

**324. Kharasch ED**, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. “Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics.” *Anesthesiology.* 1995 Jun; 82(6):1369-78.

**325. Kharasch ED**, Thorning D, Garton K, Hankins DC, Kilty CG. “Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats.” *Anesthesiology.* 1997 Jan; 86(1):160-71.

**326. Kharasch ED.** “Biotransformation of sevoflurane”. *Anesth Analg.* 1995 Dec; 81(6 Suppl):S27-38.

**327. Kiely M**, Byers LA, Greenwood R, Carroll E, Carroll D. “Thermodilution measurement of cardiac output in patients with low output: room-temperature versus iced injectate”. *Am J Crit Care.* 1998 Nov;7(6):436-8.

**328. Kikura M**, Ikeda K. “Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography.” *Anesthesiology.* 1993 Aug;79(2):235-43.

**329. Kim HS**, Oh AY, Kim CS, Kim SD, Seo KS, Kim JH. “Correlation of bispectral index with end-tidal sevoflurane concentration and age in infants and children.” *Br J Anaesth.* 2005 Sep;95(3):362-6.

**330. Kim J**, Yao A, Atherley R, Carstens E, Jinks SL, Antognini JF. “Neurons in the ventral spinal cord are more depressed by isoflurane, halothane, and propofol than are neurons in the dorsal spinal cord.” *Anesth Analg.* 2007 Oct;105(4):1020-6.

**331. Kim MS**, Nam TC. “Electroencephalography (EEG) spectral edge frequency for assessing the sedative effect of acupuncture in dogs”. *J Vet Med Sci.* 2006 Apr;68(4):409-11.

**332. Kim MS, Seo KM.** “Effects of Atipamezole and Naloxone on Electroencephalographic Spectral Edge Frequency 95 in Dogs Sedated by Acupuncture at GV20 and Yintang Point.” *J Vet Med Sci.* 2007 May;69(5):577-9.

**333. Kissin I.** “General anesthetic action: an obsolete notion?” *Anesth Analg.* 1993 Feb;76(2):215-8.

**334. Klemm and Hall,** 1968. “Subjective and quantitative analyses of the electroencephalogram of anaesthetized normal dogs: control data for clinical diagnosis.” *Am J Vet Res* 1968. 29 -1267–1277.

**335. Klockars JG,** Hiller A, Ranta S, Talja P, van Gils MJ, Taivainen T. “Spectral entropy as a measure of hypnosis in children”. *Anesthesiology.* 2006 Apr;104(4):708-17.

**336. Ko JC,** Bailey JE, Pablo LS, Heaton-Jones TG. “Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs”. *Am J Vet Res.* 1996 Apr; 57(4):535-40.

**337. Ko JC,** Fox SM, Mandsager RE. “Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs.” *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jan 1;218(1):52-8.

**338. Ko JC,** Fox SM, Mandsager RE. “Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs”. *J Am Vet Med Assoc.* 2000 May 15; 216(10):1578-83.

**339. Ko JC,** Nicklin CF, Melendaz M, Hamilton P, Kuonen CD. “Effects of a microdose of medetomidine on diazepam-ketamine induced anesthesia in dogs.” *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Jul 15; 213(2):215-9.

**340. Ko JC,** Weil AB, Kitao T, Payton ME, Inoue T. «Oxygenation in medetomidine-sedated dogs with and without 100% oxygen insufflation.” *Vet Ther.* 2007 Spring;8(1):51-60.

**341. Kochs E,** Hoffman WE, Werner C, Albrecht RF, Schulte am Esch J. “Cerebral blood flow velocity in relation to cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, and electroencephalogram analysis during isoflurane anesthesia in dogs.” *Anesth Analg.* 1993 Jun;76(6):1222-6.

- 342. Koitabashi T**, Johansen JW, Sebel PS. «Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia.” *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1530-3.
- 343. Koppl J**, Karovic D, Podhoransky B, Csomor D, Gasparec P, Sagat T, Trimmel H. “Hemodynamic monitoring using PiCCO system in a 10 months old infant suffering from serious burn injury.” *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(8):359-63. Abstract.
- 344. Kubicek WG**, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. “Development and evaluation of an impedance cardiac output system.” *Aerosp Med*. 1966 Dec;37(12):1208-12.
- 345. Kubitz JC**, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. “Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload.” *Br J Anaesth*. 2007 May;98(5):591-7.
- 346. Kumar A**, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. “Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects.” *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691-9.
- 347. Küntscher MV**, Blome-Eberwein S, Pelzer M, Erdmann D, Germann G. “Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients.” *J Burn Care Rehabil*. 2002 Jan-Feb;23(1):21-6.
- 348. Kurita T**, Morita K, Kato S, Kawasaki H, Kikura M, Kazama T, Ikeda K. “Lithium dilution cardiac output measurements using a peripheral injection site comparison with central injection technique and thermodilution.” *Clin Monit Comput*. 1999 Jul;15(5):279-85.
- 349. Kurose H**, Arriza JL, Lefkowitz RJ. “Characterization of alpha 2-adrenergic receptor subtype-specific antibodies.” *Mol Pharmacol*. 1993 Mar;43(3):444-50.
- 350. Kushiro T**, Wiese AJ, Eppler MC, Muir WW 3rd. “Effects of perzinfotel on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.” *Am J Vet Res*. 2007 Dec; 68(12):1294-9.

- 351. Kuusela E**, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. "Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs." *J Vet Pharmacol Ther.* 2000 Feb;23(1):15-20.
- 352. Lafontan M**, Langin D, Portillo M, Paris H. "Imidazoline binding sites in fat cells. Localization and pharmacologic differentiation from alpha 2-adrenergic receptors." *Am J Hypertens.* 1992 Apr; 5(4 Pt 2):72S-79S.
- 353. Lamont LA**, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ. « Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats". *Am J Vet Res.* 2004 Jan; 65(1):93-8.
- 354. Lamont LA**, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ. « Relationship of feline bispectral index to multiples of isoflurane minimum alveolar concentration." *Comp Med.* 2005 Jun; 55(3):269-74.
- 355. Lange HW**, Galliani CA, Edwards JE. "Local complications associated with indwelling Swan-Ganz catheters: autopsy study of 36 cases." *Am J Cardiol.* 1983 Nov 1; 52(8):1108-11.
- 356. Langewouters GJ**, Wesseling KH, Goedhard WJ. "The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model." *J Biomech.* 1984;17(6):425-35.
- 357. Laxminarayan S**, Laxminarayan R, Langewouters GJ, Vos AV. "Computing total arterial compliance of the arterial system from its input impedance." *Med Biol Eng Comput.* 1979 Sep;17(5):623-8.
- 358. Ledowski T**, Paech MJ, Patel B, Schug SA. "Bronchial mucus transport velocity in patients receiving propofol and remifentanyl versus sevoflurane and remifentanyl anesthesia." *Anesth Analg.* 2006 May;102(5):1427-30.
- 359. Lee J**, Oh Y, Kim C, Kim S, Park H, Kim H. "Fentanyl reduces desflurane-induced airway irritability following thiopental administration in children." *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Oct;50(9):1161-4.
- 360. Lefrant JY**, Benbabaali M, Ripart J, Aya AG, Sassi G, Dauzat M, de La Coussaye JE, Eledjam JJ. "CO assessment by suprasternal Doppler in critically ill patients: comparison with thermodilution." *Intensive Care Med.* 2000 Jun;26(6):693-7.



- 361. Lehmann A**, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. "Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure." *Can J Anaesth*. 2007 Nov;54(11):917-21.
- 362. Lemke KA**. "Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs." *Am J Vet Res*. 1999 Feb;60(2):162-8. (4):369-75.
- 363. Lerche P, Muir WW**. "Effect of medetomidine on respiration and minimum alveolar concentration in halothane- and isoflurane-anesthetized dogs." *Am J Vet Res*. 2006 May; 67(5):782-9.
- 364. Levy RJ**, Chiavacci RM, Nicolson SC, Rome JJ, Lin RJ, Helfaer MA, Nadkarni VM. "An evaluation of a noninvasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing in children." *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1642-7.
- 365. Levy WJ**. "Effect of epoch length on power spectrum analysis of the EEG." *Anesthesiology*. 1987 Apr;66(4):489-95.
- 366. Lichtenthal PR, Gordan D**. "Testing the safety of Baxter continuous cardiac output monitoring system." *J Clin Monit*. 1996 May;12(3):243-9.
- 367. Link RE**, Desai K, Hein L, *et al*. "Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c." *Science* 1996; 273:803±805.
- 368. Linton RA**, Band DM, Haire KM. "A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution." *Br J Anaesth*. 1993 Aug;71(2):262-6.
- 369. Linton RA**, Jonas MM, Tibby SM, Murdoch IA, O'Brien TK, Linton NW, Band DM. "Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit." *Intensive Care Med*. 2000b Oct;26(10):1507-11.
- 370. Linton RA**, Young LE, Marlin DJ, Blissitt KJ, Brearley JC, Jonas MM, O'Brien TK, Linton NW, Band DM, Hollingworth C, Jones RS. "Cardiac output measured by lithium dilution, thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses." *Am J Vet Res*. 2000a Jul; 61(7):731-7.
- 371. Liu J**, Laster MJ, Eger EI 2nd, Taheri S. "Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit." *Anesth Analg*. 1991 Jun; 72(6):785-9.

**372. Liu J, Singh H, White PF.** “Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation” *Anesth Analg.* 1997 Jan;84(1):185-9.

**373. Liu N, Chazot T, Mutter C, Fischler M.** «Elevated burst suppression ratio: the possible role of hypoxemia.” *Anesth Analg.* 2006 Dec;103(6):1609-10.

**374. Liu SS.** “Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis.” *Anesthesiology.* 2004 Aug;101(2):311-5.

**375. Long C.W, Shah N.K. Loughlin C. et al.,** “A comparison of EEG determinants of near-awakening from isoflurane and fentanyl anesthesia. Spectral edge, median power frequency, and delta ratio,” *Anesth Analg* 69, 1989, pp. 169–173.

**376. Lopatka CW, Muzi M, Ebert TJ.** “Propofol, but not etomidate, reduces desflurane-mediated sympathetic activation in humans.” *Can J Anaesth.* 1999 Apr;46(4):342-7.

**377. Lopes da Silva FH, Smith NT, Zwart A, Nichols WW.** “Spectral analysis of the EEG during halothane anaesthesia: input-output relations.” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972 Sep;33(3):311-9.

**378. Lorenz W, Lomasney JW, Collins S, Regan JW, Caron MG, Lefkowitz RJ.** “Expression of three alpha 2-adrenergic receptor subtypes in rat tissues: implications for alpha 2 receptor classification.” *Mol Pharmacol.* 1990 Nov;38(5):599-603.

**379. Lubar JF, Gordon DM, Harrist RS, Nash MR, Mann CA, Lacy JE.** “EEG correlates of hypnotic susceptibility based upon fast Fourier power spectral analysis.” *Biofeedback Self Regul.* 1991 Mar;16(1):75-85. Abstract.

**380. Luo AL, Yi J, Guo XY, Ren HZ, Huang YG, Ye TH.** “Concentrations of propofol in cerebral spinal fluid: target-controlled infusion.” *Chin Med J (Engl).* 2004 Feb;117(2):231-4.

**381. MacDonald E, Scheinin H, Scheinin M.** “Behavioural and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative.” *Eur J Pharmacol.* 1988 Dec 6; 158(1-2):119-27.

**382. MacIver MB**, Kendig JJ. “Anesthetic effects on resting membrane potential are voltage-dependent and agent-specific.” *Anesthesiology*. 1991 Jan;74(1):83-8.

**383. Madan AK**, UyBarreta VV, Aliabadi-Wahle S, Jespersen R, Hartz RS, Flint LM, Steinberg SM. “Esophageal Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients.” *J Trauma*. 1999 Apr;46(4):607-11.

**384. Mahon P**, Kowalski RG, Fitzgerald AP, Lynch EM, Boylan GB, McNamara B, Shorten GD. “Spectral entropy as a monitor of depth of propofol induced sedation.” *J Clin Monit Comput*. 2008 Apr;22(2):87-93.

**385. Maksimow A**, Särkelä M, Långsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, Yli-Hankala A, Hinkka-Yli-Salomäki S, Scheinin H, Jääskeläinen SK. “Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia.” *Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;117(8):1660-8.

**386. Malan TP Jr**, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ Jr, Goldberg M, Fenster PE, Brown EA, Depa R, Hammond LC, Mata H. “Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers.” *Anesthesiology*. 1995 Nov;83(5):918-28.

**387. Malan TP Jr**. “Sevoflurane and renal function.” *Anesth Analg*. 1995 Dec; 81(6 Suppl):S39-45.

**388. March PA**, Muir WW 3rd. “Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia.” *Vet Anaesth Analg*. 2005 Sep;32(5):241-55.

**389. March PA**, Muir WW 3rd. “Minimum alveolar concentration measures of central nervous system activation in cats anesthetized with isoflurane.” *Am J Vet Res*. 2003a Dec; 64(12):1528-33.

**390. March PA**, Muir WW 3rd. “Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane.” *Am J Vet Res*. 2003b Dec;64(12):1534-41.

**391. Marino PL**. Medicina crítica y terapia intensiva. Madrid, Editorial Medica Panamericana SA, 1993.

- 392. Martín GS**, Eaton S, Mealer M, Moss M. "Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study". *Crit Care*. 2005 Apr;9(2):R74-82.
- 393. Martín M F**, Moruno M J, Lima J R, Luis L, Ezquerra L J, Usón-Gargallo "Empleo de los Índices Biespectral y ANEMON para Evaluar la Calidad de la Anestesia con Sevoflurano en Perros." J. 27º Congreso WSAVA, 8º Congreso FECAVA, 37º Congreso AVEPA. Granada, 3-6 de octubre de 2002.
- 394. Martín-Cancho MF**, Carrasco-Jiménez MS, Lima JR, Ezquerra LJ, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J. "Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs." *Am J Vet Res*. 2004 Apr; 65(4):409-16.
- 395. Martín-Cancho MF**, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Carrasco-Jiménez MS, Usón-Gargallo J. "Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits." *Lab Anim*. 2006 Jan; 40(1):28-42.
- 396. Martín-Cancho MF**, Lima JR, Luis L, Crisóstomo V, Ezquerra LJ, Carrasco MS, Usón-Gargallo J. "Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs." *Am J Vet Res*. 2003 Jul; 64(7):866-73.
- 397. Martis L**, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. "Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats." *Anesth Analg*. 1981 Apr;60(4):186-91.
- 398. Mason DJ**, O'Grady M, Woods JP, McDonell W. "Comparison of a central and a peripheral (cephalic vein) injection site for the measurement of cardiac output using the lithium-dilution cardiac output technique in anesthetized dogs." *Can J Vet Res*. 2002 Jul;66(3):207-10.
- 399. Mason KP**, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, D'Angelo P, Macpherson S, Fontaine PJ, Connor L, Zurakowski D. "Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies." *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):57-62.
- 400. Mathews L**, Singh KR. "Cardiac output monitoring." *Ann Card Anaesth*. 2008 Jan-Jun;11(1):56-68.

**401. Matute E**, Lopez-Garcia JA. "Characterisation of sevoflurane effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro." *Neuropharmacology*. 2003 May;44(6):811-6.

**402. Matute E**, Rivera-Arconada I, López-García JA. "Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro." *Br J Anaesth*. 2004 Sep;93(3):422-7.

**403. Maugeri S**, Ferrè JP, Intorre L, Soldani G. "Effects of medetomidine on intestinal and colonic motility in the dog." *J Vet Pharmacol Ther*. 1994 Apr; 17(2):148-54.

**404. Mayo CW**, Bickford RG, Faulconer A Jr. "Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery." *J Am Med Assoc*. 1950 Nov 25; 144(13):1081-3.

**405. McCallum JB**, Boban N, Hogan Q, Schmeling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ. "The mechanism of alpha2-adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission". *Anesth Analg*. 1998 Sep;87(3):503-10.

**406. McCann ME**, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P. "The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers." *Paediatr Anaesth*. 2002 Jul;12(6):519-25.

**407. McMurphy RM**, Young LE, Marlin DJ, Walsh K. "Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of romifidine, guaifenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses." *Am J Vet Res*. 2002 Dec;63(12):1655-61.

**408. McNeel SV**, Hsu WH. "Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs: reversal by yohimbine and potentiation by doxapram." *J Am Vet Med Assoc* 1984;185: 878–881.

**409. Merino PL**. "Medicina crítica y terapia intensiva." Madrid. Editorial Médica Panamericana SA, 1993.

**410. Mermel LA, Maki DG.** “Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management.” *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Apr;149(4 Pt 1):1020-36.

**411. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL.** “Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.” *Chest.* 2003 Nov;124(5):1900-8.

**412. Mitsuhashi H, Saitoh J, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y.** “Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs.” *Anesthesiology.* 1994 Nov; 81(5):1230-4.

**413. Miyake Y, Wagner AE, Hellyer PW.** “Evaluation of hemodynamic measurements, including lithium dilution cardiac output, in anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy.” *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Nov 1;227(9):1419-23.

**414. Moise SF, Sinclair CJ, Scott DH.** “Pulmonary artery blood temperature and the measurement of cardiac output by thermodilution.” *Anaesthesia.* 2002 Jun;57(6):562-6.

**415. Moller DH, Rampil IJ.** “Spectral entropy predicts auditory recall in volunteers.” *Anesth Analg.* 2008 Mar;106(3):873-9.

**416. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL.** “Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS.” *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):448-53.

**417. Morris D, Mulvihill D, Lew WY.** “Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block.” *Arch Intern Med.* 1987 Nov;147(11):2005-10.

**418. Moruno M J, Lima J R, Luis L, Ezquerro L J, Usón-Gargallo J.** 27º Congreso WSAVA, 8º Congreso FECAVA, 37º Congreso. AVEPA. Granada, 3-6 de octubre de 2002.

**419. Muir WW 3rd, Gadawski JE.** “Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in propofol-anesthetized cats.” *Am J Vet Res.* 2002 Sep;63(9):1241-6.

**420. Muir WW 3rd, Wiese AJ, March PA.** “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 Sep;64(9):1155-60.

**421. Muir WW**, Ford JL, Karpa GE, Harrison EE, Gadawski J. “Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs.” *Am Vet Med Assoc.* 1999 Oct 15;215(8):1116-20.

**422. Muir WW, Gadawski J.** “Cardiorespiratory effects of low-flow and closed circuit inhalation anesthesia, using sevoflurane delivered with an in-circuit vaporizer and concentrations of compound A.” *Am J Vet Res.* 1998 May;59(5):603-8.

**423. Munday IT**, Ward PM, Foden ND, Jones RM, Van Pelt FN, Kenna JG. “Sevoflurane degradation by soda lime in a circle breathing system”. *Anaesthesia.* 1996 Jul; 51(7):622-6.

**424. Munro HM**, Tirota CF, Felix DE, Lagueruela RG, Madril DR, Zahn EM, Nykanen DG. “Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children.” *Paediatr Anaesth.* 2007 Feb;17(2):109-12.

**425. Muñoz HR**, Cortínez LI, Ibacache ME, León PJ. “Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Aug;50(7):882-7.

**426. Murrell JC**, de Groot HN, Psatha E, Hellebrekers LJ. “Investigation of changes in the middle latency auditory evoked potential during anesthesia with sevoflurane in dogs.” *Am J Vet Res.* 2005 Jul;66(7):1156-61.

**427. Murrell JC**, de Groot HN, Venker-van Haagen AJ, van den Brom WE, Hellebrekers LJ. “Middle-latency auditory-evoked potential in acepromazine-sedated dogs.” *J Vet Intern Med.* 2004 Mar-Apr;18(2):196-200.

**428. Murrell JC, Hellebrekers LJ.** “Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog.” *Vet Anaesth Analg.* 2005 May;32(3):117-27.

**429. Mutoh T**, Kanamaru A, Tsubone H, Nishimura R, Sasaki N. “Respiratory reflexes in response to upper-airway administration of sevoflurane and isoflurane in anesthetized, spontaneously breathing dogs.” *Vet Surg.* 2001a Jan-Feb;30(1):87-96.

**430. Mutoh T**, Kojima K, Takao K, Nishimura R, Sasaki N. "Comparison of sevoflurane with isoflurane for rapid mask induction in midazolam and butorphanol-sedated dogs." *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001b May;48(4):223-30.

**431. Mutoh T**, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. "Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs." *Am J Vet Res.* 1997 Aug; 58 (8):885-90.

**432. Mutoh T.** "Effects of premedication with fentanyl and midazolam on mask induction of anaesthesia of dogs with sevoflurane." *Vet Rec.* 2007 Feb 3;160(5):152-6.

**433. Muzi M**, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. "Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults." *Anesthesiology.* 1996 Sep;85(3):536-43.

**434. Nakaoji T**, Ochiai R, Takeda J, Fukushima K. "The effect of droperidol and sevoflurane on serotonin-induced bronchoconstriction in dog." *Masui.* 1996 Jun; 45(6):698-706. Abstract.

**435. Navarro R**, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, Lu G, Wilson C. "Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine." *Anesthesiology.* 1994 Mar; 80(3):545-9.

**436. Negri AL**, Cerchetti L, Corti M, Massari F. "Rol de los receptores imidazólicos en la regulación de la presión arterial". II Jornadas de Investigación Científica de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador, 1994.

**437. Nelson LD, Anderson HB.** "Patient selection for iced versus room temperature injectate for thermodilution cardiac output determinations." *Crit Care Med.* 1985 Mar; 13(3):182-4.

**438. Neumann P.** "Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique." *Intensive Care Med.* 1999 Feb;25(2):216-9.

**439. Newman EV**, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP (1951). "The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the timeconcentration curves." *Circulation* 4: 735±746.



**440. Ng JM, Chow MY, Ip-Yam PC, Goh MH, Agasthian T.** “Evaluation of partial carbon dioxide rebreathing cardiac output measurement during thoracic surgery.” *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Oct;21(5):655-8.

**441. Nieminen T, Uusitalo H, Mäenpää J, Turjanmaa V, Rane A, Lundgren S, Ropo A, Rontu R, Lehtimäki T, Kähönen M.** “Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1 and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study.” *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Dec; 61(11):811-9.

**442. Nilfors L, Garmer L, Adolfson A.** «Sedative and analgesis effects of medetomidine in dog, an open clinical study”. *Acta Vet Scand*, 1989; 85 (suppl) : 155-9.

**443. Nirmalan M, Willard TM, Edwards DJ, Little RA, Dark PM.** “Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using the single transpulmonary thermal dilution technique in hypovolemic shock.” *Anesthesiology.* 2005 Oct;103(4):805-12.

**444. Nishikawa K, MacIver MB.** “Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses.” *Anesthesiology.* 2000 Jan;92(1):228-36.

**445. Nishikawa T, Dohi S.** “Slowing of heart rate during cardiac output measurement by thermodilution.” *Anesthesiology.* 1982 Dec;57(6):538-9.

**446. Nishikawa T, Namiki A.** “Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs.” *Anesthesiology.* 1988 Feb; 68(2):221-5.

**447. Nunn JF.** “Applied Respiratory Physiology.” 4th Ed. Oxford, England: Butterworth Ltd, 1993.

**448. O'Dwyer JP, King JE, Wood CE et al.** “Continuous measurement of systemic vascular resistance.” *Anaesthesia* 1994; 49(7), 587-590.

**449. Olave MJ, Maxwell DJ.** “Axon terminals possessing  $\alpha_2C$ -adrenergic receptors densely innervate neurons in the rat lateral spinal nucleus which respond to noxious stimulation.” *Neuroscience* 2004;126:391–403.

**450. Olave MJ, Maxwell DJ.** “Neurokinin-1 projection cells in the rat dorsal horn receive synaptic contacts from axons that possess  $\alpha_2C$ -adrenergic receptors.” *J Neurosci* 2003;23:6837–6846.

451. **Olsen KS**, Madsen PL, Børme T, Schmidt JF. "Evaluation of a 7.5 French pulmonary catheter for continuous monitoring of cerebral venous oxygen saturation." *J Neurosurg Anesthesiol.* 1994 Oct;6(4):233-8.
452. **Olson DM**, Chioffi SM, Macy GE, Meek LG, Cook HA. "Potential benefits of bispectral index monitoring in critical care. A case study." *Crit Care Nurse.* 2003 Aug;23(4):45-52.
453. **Ono K**, Yasuda A, Matsukawa S, *et al.* "The effect of volatile anaesthetics on EEG, auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in dogs." *Masui* 1997; 46:471–477. Abstract.
454. **Paddleford RR, Harvey RC.** "Alpha 2 agonists and antagonists." *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999 May;29(3):737-45.
455. **Paloheimo M.** "Quantitative surface electromyography (qEMG): applications in anaesthesiology and critical care." *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1990;93:1-83.
456. **Pandin P**, Van Cutsem N, Tuna T, D'hollander A. "Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia." *Br J Anaesth.* 2006 Nov;97(5):676-80.
457. **Paolella LP**, Dorfman GS, Cronan JJ, Hasan FM. "Topographic location of the left atrium by computed tomography: reducing pulmonary artery catheter calibration error." *Crit Care Med.* 1988 Nov;16(11):1154-6.
458. **Paolo Martorano P**, Falzetti G, Pelaia P. "Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia." *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006 Jul;18(3):205-10.
459. **Parra V**, Fita G, Rovira I, Matute P, Gomar C, Paré C. "Transoesophageal echocardiography accurately detects cardiac output variation: a prospective comparison with thermodilution in cardiac surgery." *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Feb;25(2):135-43.
460. **Patel SS**, Goa KL. "Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia." *Drugs.* 1996 Apr; 51(4):658-700.
461. **Pearl RG**, Rosenthal MH, Nielson L, Ashton JP, Brown BW Jr. "Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination." *Anesthesiology.* 1986 Jun;64(6):798-801.

- 462. Pellegrino FC, Sica RE.** “Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs.” *Clin Neurophysiol.* 2004 Feb;115(2):477-87.
- 463. Peñuelas-Acuña J, Oriol-López SA, Castelazo-Arredondo JA, Hernández-Bernal CE.** “Usefulness of bispectral index in pharmaceutical cost reduction for anesthesia.” *Cir Cir.* 2003 Jul-Aug; 71(4):300-3.
- 464. Perrino AC Jr, Harris SN, Luther MA.** “Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution.” *Anesthesiology.* 1998 Aug;89(2):350-7.
- 465. Pertovaara A.** “Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies.” *Prog Neurobiol.* 1993 Jun;40(6):691-709.
- 466. Pettifer GR, Dyson DH.** “Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels.” *Can J Vet Res.* 1993 Apr; 57(2):99-105.
- 467. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM.** “Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival.” *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):69-73.
- 468. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO.** “Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs.” *Br J Anaesth.* 2001 Nov;87(5):748-54.
- 469. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, et al.** “Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components.” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;36:179–190.
- 470. Pincus SM** Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. “A regularity statistic for medical data analysis.” *J Clin Monit.* 1991b Oct;7(4):335-45.
- 471. Pincus SM.** “Approximate entropy as a measure of system complexity.” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991a Mar 15;88(6):2297-301.
- 472. Pittman JA, Sum Pings JS, Sherwood MW et al.** “Continuous cardiac output monitoring by arterial pressure waveform analysis. A 24 hours comparison with the

---

lithium dilution indicator.” Method present at the Society of Cardiovascular Anaesthesia. Nueva York. 2002.

**473. Pocock G, Richards C.** “Fisiología humana. La base de la medicina.” Editorial Masson, Elsevier España Sa, 2005. Madrid, España.

**474. Poelaert J, Schmidt C, Van Aken H, Hinder F, Mollhoff T, Loick HM.** “A comparison of transoesophageal echocardiographic Doppler across the aortic valve and the thermodilution technique for estimating cardiac output.” *Anaesthesia*. 1999 Feb;54(2):128-36.

**475. Poncelet L, Coppens A, Deltenre P.** “Brainstem auditory evoked potential wave V latency-intensity function in normal Dalmatian and Beagle puppies.” *J Vet Intern Med*. 2000a Jul-Aug; 14(4):424-8.

**476. Poncelet L, Deltenre P, Coppens A, Michaux C, Coussart E.** “Brain stem auditory potentials evoked by clicks in the presence of high-pass filtered noise in dogs.” *Res Vet Sci*. 2006 Apr; 80(2):167-74.

**477. Poncelet LC, Coppens AG, Meuris SI, Deltenre PF.** “Maturation of the auditory system in clinically normal puppies as reflected by the brain stem auditory-evoked potential wave V latency-intensity curve and rarefaction-condensation differential potentials.” *Am J Vet Res*. 2000b Nov; 61(11):1343-8.

**478. Porras Muñoz MC.** Borja de la Quintana F, Planas A, López E. “Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias.” Ed. Elsevier. 2004.

**479. Potter D, Ogidigben MJ.** “Medetomidine-induced alteration of intraocular pressure and contraction of the nictitating membrane.” *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2799–2805.

**480. Potter EK, Parker P, Caine AC, Lumbers ER.** “Potentiation of cardiac vagal action by cold.” *Clin Sci (Lond)*. 1985 Feb;68(2):165-9.

**481. Prakash YS, Cody MJ, Hannon JD, Housmans PR, Sieck GC.** “Comparison of volatile anesthetic effects on actin-myosin cross-bridge cycling in neonatal versus adult cardiac muscle.” *Anesthesiology* 2000; 92: 1114–25.

**482. Preckel B,** Obal D, Müllenheim J, Hennes J, Heiderhoff M, Thämer V, Schlack W. “Effects of halothane, sevoflurane and desflurane on the force-frequency relation in the dog heart in vivo.” *Can J Anaesth.* 2006 Nov;53(11):1118-25.

**483. Preisman S,** Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. “New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume.” *Intensive Care Med.* 1997 Jun;23(6):651-7.

**484. Pritchard WS, Duke DW.** “Measuring "chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation.” *Brain Cogn.* 1995 Apr;27(3):353-97.

**485. Prys-Roberts C.** “Anaesthesia: a practical or impractical construct?.” *Br J Anaesth.* 1987 Nov;59(11):1341-5.

**486. Pypendop B,** Poncelet L, Verstegen J (1999) “Use of mid-latency auditory evoked potentials as indicator of unconsciousness un the dog:characterisation of the effects of acepromazine-thiopentone, medetomidine-thiopentone and medetomidine-butorphanol-midazolam combinations.” *Res Vet Sci* 67, 35-39.

**487. Pypendop B,** Serteyn D, Verstegen J. “Hemodynamic effects of medetomidine-midazolam-butorphanol and medetomidine-midazolam-buprenorphine combinations and reversibility by atipamezole in dogs”. *Am J Vet Res.* 1996 May; 57(5):724-30.

**488. Pypendop BH, Ilkiw JE.** “Hemodynamic effects of sevoflurane in cats.” *Am J Vet Res.* 2004 Jan;65(1):20-5.

**489. Pypendop BH, Verstegen JP.** “Cardiovascular effects of romifidine in dogs.” *Am J Vet Res.* 2001 Apr;62(4):490-5.

**490. Pypendop BH, Verstegen JP.** “Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study.” *Vet Surg.* 1998 Nov-Dec;27(6):612-22.

**491. Rampil IJ, King BS.** “Volatile anesthetics depress spinal motor neurons.” *Anesthesiology.* 1996 Jul;85(1):129-34.

**492. Rampil IJ,** Mason P, Singh H. “Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat.” *Anesthesiology.* 1993 Apr;78(4):707-12.

- 493. Rampil IJ, Matteo RS.** “Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation.” *Anesthesiology* 1987; 67:139-142.
- 494. Rampil IJ.** “A primer of EEG signal processing in anaesthesia.” *Anesthesiology* 1998; 89; 980-1002
- 495. Rampil IJ.** “Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats.” *Anesthesiology*. 1994 Mar; 80(3):606-10.
- 496. Rampil IJ.** “Monitoring depth of anesthesia”. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001 Dec; 14(6):649-53.
- 497. Rao VR, Finkbeiner S.** “NMDA and AMPA receptors: old channels, new tricks.” *Trends Neurosci*. 2007 Jun;30(6):284-91.
- 498. Rasmussen M, Upton RN, Grant C, Martinez AM, Cold GE, Ludbrook G.** “The effects of indomethacin on intracranial pressure and cerebral hemodynamics during isoflurane or propofol anesthesia in sheep with intracranial hypertension.” *Anesth Analg*. 2006 Jun;102(6):1823-9.
- 499. Rauch H, Müller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Böttiger BW.** “Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients.” *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Apr;46(4):424-9.
- 500. Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Santisteban JM.** “Propofol or thiopentone as induction agents in romifidine-sedated and halothane-N<sub>2</sub>O-anesthetized dogs: a preliminary study.” *Can J Vet Res*. 2000 Oct; 64(4):249-53.
- 501. Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Domínguez JM, Ruiz I, Avila I.** “Romifidine, medetomidine or xylazine before propofol-halothane-N<sub>2</sub>O anesthesia in dogs.” *Can J Vet Res*. 1999 Jan;63(1):31-6.
- 502. Redondo JI.** Estudio experimental y clínico de la romifidina en la premedicación anestésica del perro. Tesis doctoral, Universidad de Córdoba, 1998.
- 503. Rehberg B, Grünewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ.** “Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex.” *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):44-50.

**504. Renner J,** Cavus E, Meybohm P, Gruenewald M, Steinfath M, Scholz J, Boening A, Bein B. “Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Jan 16. Abstract.

**505. Rhodes A, Sunderland R.** “Arterial pulse power analysis. The LiDCo™ plus system.” Michael R. Pinsky, Didier Payen. Functional hemodynamic monitoring. 2005. Ed. Springer. Pag.183-192.

**506. Ribeiro LM,** Ferreira DA, Bressan NM, Nunes CS, Amorim P, Antunes LM. “Brain monitoring in dogs using the cerebral state index during the induction of anaesthesia via target-controlled infusion of propofol”. *Res Vet Sci.* 2007 Nov 29;

**507. Rinaldi S,** Consales G, De Gaudio AR. “State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations.” *Minerva Anesthesiol.* 2007 Jan-Feb;73(1-2):39-48.

**508. Rivenes SM,** Lewin MB, Stayer SA, Bent ST, Schoenig HM, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB. “Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics.” *Anesthesiology.* 2001 Feb;94(2):223-9.

**509. Rödiger G,** Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. “Intra-operative evaluation of a continuous versus intermittent bolus thermodilution technique of cardiac output measurement in cardiac surgical patients.” *Eur J Anaesthesiol.* 1998 Mar;15(2):196-201.

**510. Rödiger G,** Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbhahn J. “Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model.” *Br J Anaesth.* 1996 Jan;76(1):9-12.

**511. Rodrigues R.** “Entropy: A new method of measuring depth of anesthesia. Comparative study with bispectral index during clinical evaluation in traqueal intubation of patients anesthetized with sevoflurane.” *Rev. Brasileira de anestesiología* 2004 54(3) 295-302

**512. Rodríguez BE, Martínez P et al.** (2004). "Definition of a New Index for Depth of anaesthesia using EEG sub-parameters combined by fuzzy logics." European society of anaesthesiology annual meeting. June 5-8 Lisbon, Portugal.

**513. Rodríguez Pereira EM.** "Romifidina-ketamina en la anestesia general del perro". Tesina de Licenciatura, Universidad de Córdoba, 1997.

**514. Roewer N, Thiel H.** "Atlas de anestesiología". Editorial Elsevier, 2003. Madrid, España.

**515. Rolf N, Van Aken H.** "The cardiovascular effects of sevoflurane". *Anaesthetist*. 1996 Feb;45 Suppl 1:S14-21.

**516. Royse CF, Royse AG, Blake DW, Grigg LE.** "Measurement of cardiac output by transoesophageal echocardiography: a comparison of two Doppler methods with thermodilution." *Anaesth Intensive Care*. 1999 Dec;27(6):586-90.

**517. Ruffolo RR Jr.** "Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system". *Pharmacol Biochem Behav*. 1985 May; 22(5):827-33.

**518. Runciman WB, Ilsley AH, Roberts JG.** "An evaluation of thermodilution cardiac output measurement using the Swan-Ganz catheter." *Anaesth Intensive Care*. 1981 Aug; 9(3):208-20.

**519. Ryan T, Page R, Bouchier-Hayes D, Cunningham AJ.** "Transoesophageal pulsed wave Doppler measurement of cardiac output during major vascular surgery: comparison with the thermodilution technique." *Br J Anaesth*. 1992 Jul;69(1):101-4.

**520. Sackner MA.** "Measurement of cardiac output by alveolar gas exchange". In: Field J (ed). Handbook of physiology - the respiratory system IV. Washington, DC: American Physiological Society, 1977: 233-255.

**521. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF.** "Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children." *Anesth Analg*. 2006 Feb;102(2):383-8.

**522. Saitoh M, Sudoh M, Haneda N, Watanabe K, Kajino Y, Mori C.** "Determination of left to right shunt by thermodilution in patients with ventricular septal defect." *Jpn Circ J*. 1989 Oct;53(10):1205-14.



**523. Sakka SG**, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N. "Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis." *Br J Anaesth*. 2007 Sep; 99(3):337-42.

**524. Sakka SG**, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." *Intensive Care Med*. 1999 Aug;25(8):843-6.

**525. Sakka SG**, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution." *Intensive Care Med*. 2000 Feb; 26(2):180-7.

**526. Saleh N**, Aoki M, Shimada T, Akiyoshi H, Hassanin A, Ohashi F. "Renal effects of medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action." *J Vet Med Sci*. 2005 May;67(5):461-5.

**527. Salonen JS**. "Pharmacokinetics of medetomidine." *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 49-54.

**528. Sánchez RF**, Mellor D, Mould J. "Effects of medetomidine and medetomidine butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs." *Vet Ophthalmol*. 2006 Jan-Feb;9(1):33-7.

**529. Sap R, Hellebrekers LJ**. "Medetomidine / propofol anaesthesia for gastroduodenal endoscopy of dogs." *J vet Anaesth*, 1993; 20: 100-2.

**530. Särkelä M**, Mustola S, Seppänen T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, Juvonen T, Tolvanen-Laakso H, Jäntti V. "Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia." *J Clin Monit Comput*. 2002 Feb;17(2):125-34.

**531. Savola JM**, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Kärki NT. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha 2-adrenoreceptors. *J Auton Pharmacol*. 1986 Dec;6(4):275-84.

**532. Savola JM, Virtanen R**. "Central alpha 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine". *Eur J Pharmacol*. 1991 Mar 26;195(2):193-9.

**533. Scheinin H**, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M. "Medetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its

---

pharmacodynamic effects.” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13(5):635-51.

**534. Scheinin M**, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, *et al.* “Distribution of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain.” *Mol Brain Res* 1994;21:133–149.

**535. Scheller MS**, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH. “Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane.” *Br J Anaesth*. 1990 Sep; 65(3):388-92.

**536. Scheller MS**, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. “The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit.” *Anesthesiology*. 1988 Apr; 68(4):548-51.

**537. Schmeling WT**, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. “The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs.” *Anesthesiology*. 1991 Sep;75(3):499-511.

**538. Schneider G**, Hollweck R, Ningler M, Stockmanns G, Kochs EF.”Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials”. *Anesthesiology*. 2005 Nov;103(5):934-43.

**539. Scholz J, Tonner P.** “ $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm.” *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000 13, 437-442.

**540. Schultz A**, Siedenberg M, Grouven U, Kneif T, Schultz B. “Comparison of Narcotrend Index, Bispectral Index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentaniol anaesthesia.” *J Clin Monit Comput*. 2008 Apr;22(2):103-11.

**541. Schultz B**, Schultz A. “Epileptiform EEG potentials with sevoflurane.” *Anaesth Intensive Care*. 1998 Jun; 26(3):329.

**542. Schwender D**, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. “The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials.” *Anesth Analg*. 1995 Oct; 81(4):817-22.

**543. Schwilden H, Stoeckel H.** “Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC.” *Br J Anaesth.* 1987 Jun; 59 (6):738-45.

**544. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR.** “Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil.” *Anesthesiology* 1991; 74:34-42.

**545. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P.** “A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.” *Anesth Analg.* 1997 Apr;84(4):891-9.

**546. Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, Mendes GM, Figueiredo JP, Lins BT.** “Sedative, analgesic and cardiorespiratory effects of romifidine in cats.” *Vet Anaesth Analg.* 2004 Jul;31(3):195-206.

**547. Shannon CE** “A mathematical theory of communication.” *Bell System Techn J* 1948 27 (379-423): 623-56.

**548. Shellock FG, Riedinger MS, Bateman TM, Gray RJ.** “Thermodilution cardiac output determination in hypothermic postcardiac surgery patients: room vs ice temperature injectate.” *Crit Care Med.* 1983 Aug;11(8):668-70.

**549. Shin J, Lobmeyer MT, Gong Y, Zineh I, Langae TY, Yarandi H, Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Pauly DF, Johnson JA.** “Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure.” *Am J Cardiol.* 2007 Jan 15;99(2):250-5.

**550. Shiraishi Y, Ikeda K.** “Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane.” *J Clin Anesth.* 1990 Nov-Dec; 2(6):381-6.

**551. Shiu JN, Munro KJ, Cox CL.** “Normative auditory brainstem response data for hearing threshold and neuro-otological diagnosis in the dog.” *J Small Anim Pract* 1997;38:103–107.

**552. Short CE, Räihä JE, Räihä MP, Otto K.** “Comparison of neurologic responses to the use of medetomidine as a sole agent or preanesthetic in laboratory beagles.” *Acta Vet Scand.* 1992;33(1):77-88.

553. **Sigl JC, Chamoun NG.** “An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram.” *J Clin Monit.* 1994 Nov;10(6):392-404.
554. **Sigston PE,** Jenkins AM, Jackson EA, Sury MR, Mackersie AM, Hatch DJ. “Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane.” *Br J Anaesth.* 1997 Apr; 78(4):362-5.
555. **Silbert BS,** Koumoundouros E, Davies MJ, Cronin KD. “The use of aperiodic analysis of the EEG during carotid artery surgery.” *Anaesth Intensive Care.* 1989 Feb; 17(1):16-23.
556. **Sims MH,** Moore RE, “Auditory-evoked response in the clinically normal dog: middle latency components.” *Am J Vet Res.* 1984b Oct; 45(10):2028-33.
557. **Sims MH,** Moore RE. “Auditory-evoked response in the clinically normal dog: early latency components.” *Am J Vet Res.* 1984a Oct; 45(10):2019-27.
558. **Sinclair MD,** O'Grady MR, Kerr CL, McDonell WN. “The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate.” *Vet Anaesth Analg.* 2003 Oct;30(4):211-9.
559. **Sinclair MD.** “A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.” *Can Vet J.* 2003 Nov;44(11):885-97.
560. **Singer M,** Allen MJ, Webb AR, Bennett ED. “Effects of alterations in left ventricular filling, contractility, and systemic vascular resistance on the ascending aortic blood velocity waveform of normal subjects.” *Crit Care Med.* 1991 Sep;19(9):1138-45.
561. **Singer M,** Clarke J, Bennett ED. “Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler” *.Crit Care Med.* 1989 May;17(5):447-52.
562. **Singh H,** Sakai T, Matsuki A. “Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency.” *Eur J Anaesthesiol.* 1999 Sep;16(9):610-4.
563. **Slavov V,** Motamed C, Massou N, Rebufat Y, Duvaldestin P. “Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation”. *Can J Anaesth.* 2002 Nov;49(9):918-21.

- 564. Sleigh JW, Donovan J.** “Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia.” *Br J Anaesth.* 1999 May;82(5):666-71.
- 565. Sleigh JW, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Grant C, Ludbrook G.** “Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment.” *Physiol Meas.* 2004 Aug;25(4):921-34.
- 566. Smart FW, Husserl FE.** “Complications of flow-directed balloon-tipped catheters.” *Chest.* 1990 Jan;97(1):227-8.
- 567. Smith I, Nathanson M, White PF.** Sevoflurane--a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth.* 1996 Mar;76(3):435-45.
- 568. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Hulette C, Light AR, Schwinn DA.** “Alpha 2-Adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha 2-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels.” *Brain Res Mol Brain Res.* 1995 Dec 1;34(1):109-17.
- 569. Soldani G, Del Tacca M, Bernardini C, Martinottie E, Impicciatore M.** “Evidence for two opposite effects of clonidine on gastric acid secretion in the dog.” *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984;327:139–142.
- 570. Soma LR.** “Textbook of Veterinary Anesthesia” Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1971.
- 571. Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, Miguel RV.** “The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI, and entropy.” *J Clin Monit Comput.* 2006 Jun;20(3):145-50.
- 572. Spadavecchia C, Arendt-Nielsen L, Andersen OK, Spadavecchia L, Schatzmann U.** “Effect of romifidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in conscious horses.” *Am J Vet Res.* 2005 Nov;66(11):1992-8.
- 573. Spadavecchia C, Levionnois O, Kronen PW, Leandri M, Spadavecchia L, Schatzmann U.** “Evaluation of administration of isoflurane at approximately the minimum alveolar concentration on depression of a nociceptive withdrawal reflex evoked by transcutaneous electrical stimulation in ponies.” *Am J Vet Res.* 2006 May;67(5):762-9.

574. **Sprung CL**, Jacobs LJ, Caralis PV, Karpf M. "Ventricular arrhythmias during Swan-Ganz catheterization of the critically ill." *Chest*. 1981 Apr;79(4):413-5.
575. **Sramek BB**, Rose DM, Miyamoto A. "Stroke volume equation with a linear base impedance model and its accuracy as compared to thermodilution and magnetic flow techniques in humans and animals". Proceedings of the sixth International Conference on Electrical Bioimpedance. Zadar, 1983;38.
576. **Stanley TE, & Reves JG**. "Anesthesia." Miller, 4ª edición pp. 1131-1202. Harcourt Brace. Madrid. 1998.
577. **Stanski DR**. "Monitorización de la profundidad de la anestesia". 1 ed. Harcourt Brace de España, 1998.
578. **Starling EH**. "The linacre lectura on the law of the Hera." London. Longmans Green, 1918.
579. **Steffey EP**, (1994) *Inhalation anesthesia*. In: Hall LW, Taylor PM, eds Anesthesia of the cats. (1<sup>st</sup> ed) Bailliere Tindall, London, UK. pp 157-193.
580. **Steffey EP**. "Anestésicos por inhalación. Farmacología y terapéutica veterinaria." 2ª edición. Editorial Acribia. Pag. 195-224. 2001.
581. **Steffey EP**. "Other new and potentially useful inhalational anesthetics." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1992 Mar;22(2):335-40.
582. **Steffey EP**. Inhalation anesthetics. In: Thurmon JC, Tranquili WJ, Beson GJ eds. «Lumb and Jones's veterinary anesthesia." 3rd ed. Philadelphia. The Williams & Wilkins Co, 2001 ; 297-329.
583. **Stenberg D**, Salvén P, Miettinen MV. "Sedative action of the alpha 2-agonist medetomidine in cats." *J Vet Pharmacol Ther*. 1987 Dec; 10(4):319-23.
584. **Sterman MB**. "Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics". *Epilepsia*. 1981 Feb;22(1):95-106.
585. **Stetz CW**, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. "Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice." *Am Rev Respir Dis*. 1982 Dec;126(6):1001-4.
586. **Stewart GN**. "Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the Herat." *J Physiol* 22 159, 1897.

**587. Steyn-Ross ML**, Steyn-Ross DA, Sleigh JW, Liley DT. "Theoretical electroencephalogram stationary spectrum for a white-noise-driven cortex: evidence for a general anesthetic-induced phase transition." *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1999 Dec;60(6 Pt B):7299-311.

**588. Stone LS**, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. "The alpha-2A-adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha-2-agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy." *J Neurosci* 1997;17:7157-7165.

**589. Struys MM**, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. "Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration." *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):803-16.

**590. Sumikura H, Arendt-Nielsen L**. "MAC reduction after intrathecal coadministration of GABA(A) agonist and glutamate antagonist in rats." *J Anesth*. 2003;17(2):92-7.

**591. Summors AC**, Gupta AK, Matta BF. "Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane." *Anesth Analg*. 1999 Feb;88(2):341-5.

**592. Svensson KL**, Sonander HG, Stenqvist O. "Validation of a system for measurement of metabolic gas exchange during anaesthesia with controlled ventilation in an oxygen consuming lung model." *Br J Anaesth* 1990; 64: 311-319.

**593. Swan HJ**, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. "Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter." *N Engl J Med*. 1970 Aug 27;283(9):447-51.

**594. Swank RL, Brendler SJ**, "The cerebellar electrogram: effects of anesthesia, analeptics, and local novocaine." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1951 May;3(2):207-12.

**595. Swank RL, Cammermeyer J**. "The selective effect of anesthetics and picrotoxin on the cerebral cortex of the dog; an electro-encephalographic and histochemical study." *J Cell Physiol*. 1949 Aug;34(1):43-70.

- 596. Szekely JI**, Torok K, Mate G. “The role of ionotropic glutamate receptors in nociception with special regard to the AMPA binding sites.” *Curr Pharm Des.* 2002;8(10):887-912.
- 597. Tajiri J**, Katsuya H, Okamoto K, Urata K, Sato T. “The effects of the respiratory cycle by mechanical ventilation on cardiac output measured using the thermodilution method.” *Jpn Circ J.* 1984 Apr;48(4):328-30.
- 598. Takahashi H**, Murata K, Ikeda K. “Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs.” *Br J Anaesth.* 1993 Oct;71(4):551-5.
- 599. Takamatsu I**, Ozaki M, Kazama T. “Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia.” *Br J Anaesth.* 2006 May;96(5):620-6.
- 600. Takeda S**, Sato N, Tomaru T. “Haemodynamic and splanchnic organ blood flow responses during sevoflurane-induced hypotension in dogs.” *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Jun;19(6):442-6.
- 601. Tavares A**, Handy DE, Bogdanova NN, Rosene DL, Gavras H. “Localization of alpha 2A- and alpha 2B-adrenergic receptor subtypes in brain.” *Hypertension.* 1996 Mar;27(3 Pt 1):449-55.
- 602. Taylor DR.** “beta-Adrenergic receptor polymorphisms: relationship to the beta-agonist controversy and clinical implications.” *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec;8(18):3195-203.
- 603. Tejeda Adell.** Manuel. “El paciente agudo grave: instrumentos diagnósticos y terapéuticos.” Editorial Elsevier. Madrid. 2005
- 604. Tempe DK.** “In search of a reliable awareness monitor.” *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):801-4.
- 605. Thornton C, Sharpe RM.** “Evoked responses in anaesthesia”. *Br J Anaesth* 1998; 81:771–781.
- 606. Thornton C.** “Evoked potentials in anaesthesia.” *Eur J Anaesth* 1991 8-89:107.



**607. Thrush D**, Downs JB, Smith RA. “Continuous thermodilution cardiac output: agreement with Fick and bolus thermodilution methods.” *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995 Aug;9(4):399-404.

**608. Thurmon JC**, Tranquilli WJ, John-Benson G. “Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales.” Masson, Editorial Elsevier España, Barcelona, 2003.

**609. Thys DM**, Abel M, Bollen BA *et al*. “Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography.” *Anesthesiology*. 1996 Apr;84(4):986-1006.

**610. Tirel O**, Wodey E, Harris R, Bansard JY, Ecoffey C, Senhadji L. “The impact of age on bispectral index values and EEG bispectrum during anaesthesia with desflurane and halothane in children.” *Br J Anaesth*. 2006 Apr;96(4):480-5.

**611. Todd MM**, Weeks JB, Warner DS. “A focal cryogenic brain lesion does not reduce the minimum alveolar concentration for halothane in rats.” *Anesthesiology*. 1993 Jul;79(1):139-43.

**612. Tomiyasu S**, Hara T, Hasuo H, Ureshino H, Sumikawa K. “Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane- and isoflurane-induced hypotension in dogs.” *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 May;33(5):741-7.

**613. Tomiyasu S**, Hara T, Hasuo H, Ureshino H, Sumikawa K. “Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane- and isoflurane-induced hypotension in dogs.” *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 May;33(5):741-7.

**614. Tomizawa N**, Yamazaki M, Nakamura K. *et al*. “Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine induced sedation in dogs. *Journal of the Agriculture Iwate University*, 1993; 21 (1): 119-27.

**615. Tonner PH, Bein B**. “Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc.” *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):147-59.

**616. Tonuma E**. “Electroencephalography with Barbiturate Anesthesia in the Dog.” *Can Vet J*. 1967 Aug;8(8):181-185.

- 617. Tooley MA**, Grant LJ, Davies AR. « A microprocessor based instrument for the spectral analysis of the EEG in anaesthesia.” *Clin Phys Physiol Meas.* 1984 Nov;5(4):303-11.
- 618. Torri G.** “Prospective multicenter studies on sevoflurane. Overview.” *Minerva Anesthesiol.* 1998 Sep; 64(9 Suppl 3):26-8.
- 619. Tournadre JP**, Chassard D, Muchada R. “Overestimation of low cardiac output measured by thermodilution.” *Br J Anaesth.* 1997 Oct;79(4):514-6.
- 620. Tranquilli WJ**, Grimm KA, Lamont LA: “Pain management for the small animal practitioner.” Jackson WY, Teton New Media, 2000.
- 621. Tranquilli WJ**, John C Thurmon, Kurt A. Grimm William Valjean Lumb. “Lumb And Jones' Veterinary Anesthesia And Analgesia”. Blackwell Pub.lucation. 2007.
- 622. Tsutahara S**, Furumido H, Ohta Y, Harasawa K, Yamamura T, Kemmotsu O. “Effects of halothane, isoflurane, enflurane, and sevoflurane on the monosynaptic reflex response in the isolated spinal cord of newborn rats.” *Masui.* 1996 Jul;45(7):829-36. Abstract.
- 623. Tsutsui M**, Mori T, Aramaki Y, Fukuda I, Kazama T. “A comparison of two methods for continuous cardiac output measurement:” PulseCO VS CCO.*Masui.* 2004 Aug;53(8):929-33. Abstract.
- 624. Turillazzi E**, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. “A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia.” *Toxicol Pathol.* 2007;35(6):840-5.
- 625. Tzenkov GI**, Arnal Velasco D, Pérez Peña JM *et al.* “Cardiac output by femoral arterial thermodilution-calibrated pulse contour análisis during liver transplantation: comparison with pulmonary artery thermodilution.” *Transplantation Proceedings* 2003; 35(5). 1920:1922.
- 626. Umar MA**, Yamashita K, Kushiro T, Muir WW. “Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses.” *J Am Vet Med Assoc.* 2006 Apr 15;228(8):1221-7.
- 627. Vähä-Vahe AT.** “The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog.” *J Vet Pharmacol Ther.* 1990 Jun; 13(2):198-205.

**628. Vainio O, Ojala M.** “Medetomidine, an alpha-2-agonist, alleviates post-thoracotomy pain in dogs.” *Lab Anim*, 1994; 28(4):369-75.

**629. Vainio O, Palmu L.** “Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.” *Acta Vet Scand*, 1989; 30(4): 401-8.

**630. Vainio O, Vähä-Vahe T, Palmu L.** “Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs.” *J Vet Pharmacol Ther*, 1989; 12(2): 225-31.

**631. Vainio O, Vähä-Vahe T.** “Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs.” *J Vet Pharmacol Ther*, 1990; 13(1): 15-22.

**632. Vainio O.** “Alpha-2 adrenergic agonists and antagonists.” Aristotle University of Thessaloniki FoVMDoCSCoS. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Congress of Veterinary Anesthesia. Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, Clinic of Surgery, 1997: 75-7.

**633. Vainio O.** “Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use.” [Academic Dissertation]. Helsinki: University of Helsinki, 1985; 41-43.

**634. Vainio O.** “Introduction to the clinical pharmacology of medetomidina.” *Acta Vet Scand*, 1989; 85(Suppl): 85-8.

**635. Vainio O.** “Propofol infusion anesthesia in dogs pre-medicated with medetomidina.” *J Vet Anaesth*, 1991; 18: 35-7.

**636. Vainio O.** “Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs.” *Vet Rec*, 1990; 127(3): 447-50.

**637. Vakkuri A, Jantti V, Särkelä M, Lindgren L, Korttila K, Yli-Hankala A.** “Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction: effect of delaying the onset of hyperventilation.” *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Jul;44(6):713-9.

**638. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H.** “Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia.” *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):274-9.

**639. Vakkuri A**, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. "Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia." *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Feb;48(2):145-53.

**640. Valjus M**, Ahonen J, Jokela R, Korttila K. "Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy" *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Jan;50(1):32-9.

**641. Valverde A**, Morey TE, Hernández J, Davies W. "Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits." *Am J Vet Res*. 2003 Aug; 64(8):957-62.

**642. van Miert AS**, Faghihi SM, van Duin CT. "Food intake and rumen motility in dwarf goats. Effects of atipamezole on the inhibitory effects induced by detomidine, medetomidine and romifidine." *Vet Res Commun*. 1994;18(6):457-69.

**643. Vanluchene AL**, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. "Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response." *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):34-42.

**644. Venugopalan CS**, Holmes EP, Fucci V, Keefe TJ, Crawford MP. "Cardiopulmonary effects of medetomidine in heartworm-infected and noninfected dogs". *Am J Vet Res*. 1994 Aug;55(8):1148-52.

**645. Verbruggen AMJ**, Akkerdaas LC, Hellebrekers LJ, Stades FC. "The effect of intravenous medetomidine on pupil size and intraocular pressure in normotensive dogs." *Vet Q* 2000;22:179–180.

**646. Vernon JM**, Lang E, Sebel PS, Manberg P. "Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia." *Anesth Analg*. 1995 Apr;80(4):780-5.

**647. Verstegen J**, Fargetton X, Donnay I, Ectors F. Comparison of the clinical utility of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine combinations for the ovariectomy of cats. *Vet Rec*. 1990 Oct 27;127(17):424-6.

**648. Verstegen J, Petcho A.** “Medetomidine-butorphanol-midazolam for anaesthesia in dogs and its reversal by atipamezole.” *Vet Rec.* 1993 Apr 3; 132(14):353-7.

**649. Vickery RG,** Sheridan BC, Segal IS, Maze M. “Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs”. *Anesth Analg.* 1988 Jul; 67(7):611-5.

**650. Victor S,** Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. “Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges.” *Pediatr Res.* 2005 Mar;57(3):336-41.

**651. Viertiö-Oja H,** Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P. “Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Feb;48(2):154-61.

**652. Virtanen R,** Savola JM, Saano V. “Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha-2 adrenoreceptors by atipamezole.” *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989a; 297:190–204.

**653. Virtanen R.** “Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole.” *Acta Vet Scand* 1989b; 85:29–37.

**654. Vivien B,** Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. “Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant.” *Anesthesiology.* 2003 Jul; 99(1):9-17.

**655. Voegtli K.** Studies on the sedative and analgesic alpha-2 adrenoceptors agonist (STH 2310, Boheringer Ingelheim) in horses. Tesis doctoral. University of Hannover, 1988.

**656. von Spiegel T,** Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. “Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?” *Anaesthesist.* 1996 Nov;45(11):1045-50. Abstract.

**657. Voss LJ,** Ludbrook G, Grant C, Sleigh JW, Barnard JP. “Cerebral cortical effects of desflurane in sheep: comparison with isoflurane, sevoflurane and enflurane.” *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Mar;50(3):313-9.

- 658. Wallin RF**, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. "Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent." *Anesth Analg*. 1975 Nov-Dec;54(6):758-66.
- 659. Walling PT**, Hicks KN. "Nonlinear changes in brain dynamics during emergence from sevoflurane anesthesia: preliminary exploration using new software." *Anesthesiology*. 2006 Nov;105(5):927-35.
- 660. Wallin-Håkanson N**, Wallin-Håkanson B. "The effects of topical tropicamide and systemic medetomidine, followed by atipamezole reversal, on pupil size and intraocular pressure in normal dogs". *Vet Ophthalmol*. 2001 Mar;4(1):3-6.
- 661. Wang LP**, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL. "Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring." *Anesth Analg*. 2007 Feb;104(2):325-31.
- 662. Warltier DC**, Pagel PS. "Cardiovascular and respiratory actions of desflurano: IS desflurano different from isoflurane?" *Anesth Analg*, 1992; 75 (suppl): S17.
- 663. Watcha MF**, White PF. "Failure of lower esophageal contractility to predict patient movement in children anesthetized with halothane and nitrous oxide." *Anesthesiology*. 1989 Nov;71(5):664-8.
- 664. Watt RC**, Hameroff SR. "Phase space electroencephalography (EEG): a new mode of intraoperative EEG analysis." *Int J Clin Monit Comput*. 1988;5(1):3-13.
- 665. Weissman MS**, Altus P. "Heart block after Swan-Ganz insertion." *Hosp Pract (Off Ed)*. 1989 Oct 15;24(10):36.
- 666. Wesseling KH**, Jansen JRC, Settels JJ, Schreuder JJ: "Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear three-element model." *J Appl Physiol*, 1984; 74; 5: 2566-73.
- 667. Wesseling KH**, Purschke R, Smith NT, Wüst HJ, de Wit B, Weber HA. "A computer module for the continuous monitoring of cardiac output in the operating theatre and the ICU." *Acta Anaesthesiol Belg*. 1976; 327-41.

- 668. Wheeler P**, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. “Response entropy increases during painful stimulation”. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005 Apr;17(2):86-90.
- 669. Whitcher D**, De Waard M, Sakamoto J, Franzini C, Pragnell M, Kahl S, Campbell K. “Subunit identification and reconstitution of the N-type Ca<sup>2+</sup> channel complex purified from brain”. *Science.* 1993, 261, 486-489.
- 670. White P.F., Boyle W.A.** “Relationship between hemodynamic and electroencephalographic changes during general anesthesia.” *Anesthesia & Analgesia* 68, 1989, pp. 177–181.
- 671. White PF**, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R. “A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period.” *Anesth Analg.* 2006 Jan;102(1):160-7.
- 672. Whitten CW**, Elmore JC, Latson TW. Desflurane. A review. *Progress in anesthesiol.* 1993; 7: 43.
- 673. Wiklund CU**, Lindsten U, Lim S, Lindahl SG. “Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in isolated Guinea pig bronchial smooth muscle.” *Anesth Analg.* 2002 Dec;95(6):1650-5.
- 674. Wodey E**, Tirel O, Bansard JY, Terrier A, Chanavaz C, Harris R, Ecoffey C, Senhadji L. “Impact of age on both BIS values and EEG bispectrum during anaesthesia with sevoflurane in children.” *Br J Anaesth.* 2005 Jun;94(6):810-20.
- 675. Wypijewski K**, Duda T, Sharma RK. “Structural, genetic and pharmacological identity of the rat alpha 2-adrenergic receptor subtype  $\alpha 2-47$  and its molecular characterization in rat adrenal, adrenocortical carcinoma and bovine retina.” *Mol Cell Biochem.* 1995 Mar 23;144(2):181-90.
- 676. Yamashita K**, Nishiyama T, Yokoyama T, Abe H, Manabe M. “Effects of vasodilation on cardiac output measured by PulseCO.” *J Clin Monit Comput.* 2007 Dec;21(6):335-9.
- 677. Yasuda N**, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. “Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans.” *Anesth Analg.* 1991 Mar;72(3):316-24.

- 678. Yelderman M**, Quinn MD, McKown RC. "Thermal safety of a filamented pulmonary artery catheter." *J Clin Monit.* 1992a Apr;8(2):147-9.
- 679. Yelderman ML**, Ramsay MA, Quinn MD, Paulsen AW, McKown RC, Gillman PH. "Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients." *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992b Jun;6(3):270-4.
- 680. Yli-Hankala A**, Eskola H, Kaukinen S. "EEG spectral power during halothane anaesthesia. A comparison of spectral bands in the monitoring of anaesthesia level." *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 May;33(4):304-8.
- 681. Young GB.** "The EEG in coma" *J Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;17(5):473-85.
- 682. Yu J**, Ogawa K, Tokinaga Y, Iwahashi S, Hatano Y. "The vascular relaxing effects of sevoflurane and isoflurane are more important in hypertensive than in normotensive rats." *Can J Anaesth.* 2004b Dec;51(10):979-85.
- 683. Yu J**, Tokinaga Y, Ogawa K, Iwahashi S, Hatano Y. "Sevoflurane inhibits angiotensin II-induced, protein kinase c-mediated but not Ca<sup>2+</sup>-elicited contraction of rat aortic smooth muscle." *Anesthesiology.* 2004a Apr;100(4):879-84.
- 684. Yu WF**, Yang LQ, Zhou MT, Liu ZQ, Li Q. "Ca<sup>2+</sup> cytochemical changes of hepatotoxicity caused by halothane and sevoflurane in enzyme-induced hypoxic rats." *World J Gastroenterol.* 2005 Aug 28;11(32):5025-8.
- 685. Yurino M**, Kimura H. "Comparison of induction time and characteristics between sevoflurane and sevoflurane/nitrous oxide." *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995 Apr;39(3):356-8.
- 686. Zbinden AM**, Petersen-Felix S, Thomson DA. "Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses." *Anesthesiology.* 1994 Feb;80(2):261-7.
- 687. Zeravik J**, Borg U, Pfeiffer UJ. "Efficacy of pressure support ventilation dependent on extravascular lung water." *Chest.* 1990 Jun;97(6):1412-9.
- 688. Zetterberg LH.** "Recent advances in EEG data processing." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1978;(34):19-36.



**689. Zhang XS, Roy RJ.** “Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia.” *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001 Mar;48(3):312-23.

**690. Zhang Y, Sonner JM, Eger EI 2nd, Stabernack CR, Laster MJ, Raines DE, Harris RA.** “Gamma-aminobutyric acidA receptors do not mediate the immobility produced by isoflurane.” *Anesth Analg.* 2004 Jul;99(1):85-90.